

CARTAS AL EDITOR

Asma laboral por persulfatos: escasa utilidad diagnóstica de la determinación del flujo espiratorio máximo en el lugar de trabajo

Sr. Editor: Se define como asma laboral la enfermedad caracterizada por una limitación variable al flujo aéreo debida a la exposición en el lugar de trabajo a polvo, gases, vapores o humos¹. El asma laboral aparece después de un período de latencia, necesario para la sensibilización previa al antígeno causal. Para establecer el diagnóstico de asma laboral se requiere confirmar el diagnóstico de asma bronquial por medio de funcionalismo respiratorio y determinar la relación entre la enfermedad y el medio laboral, con aparición de los síntomas en períodos de trabajo y mejoría de éstos durante períodos no laborales. La prueba de provocación bronquial específica ofrece una demostración objetiva de esta relación, y actualmente se considera la prueba de referencia para confirmar el diagnóstico^{2,3}. Sin embargo, la complejidad en su realización hace que su uso quede limitado a determinados centros especializados en este tipo de enfermedades. La medición del flujo espiratorio máximo (FEM) en el lugar de trabajo y fuera de él es de más fácil realización, y se utiliza para el diagnóstico del asma laboral desde finales de la década de 1970. Burge et al⁴ compararon este método con la prueba de provocación específica en trabajadores expuestos a disocianatos y colofonio, y hallaron que la técnica era sensible además de muy específica. No obstante, es necesario saber que en algunas situaciones laborales concretas la técnica puede facilitar una información equívoca.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer un caso de asma por persulfatos en una trabajadora de peluquería en quien la monitorización seriada del FEM fue inadecuada para establecer el diagnóstico.

La paciente, de 40 años de edad, consultó por disnea episódica con sibilancias audibles que requirió ingreso hospitalario. No era fumadora y padecía una rinitis estacional desde los 8 años de edad. En la infancia había sido intervenida de poliposis nasal. Fue diagnosticada de asma bronquial a los 35 años ante la presencia de disnea recurrente y la demostración de un trastorno ventilatorio obstructivo reversible. Desde entonces seguía tratamiento con betaadrenérgicos en los períodos de agudización, que aparecían varias veces al año. La paciente había empezado a trabajar como peluquera a los 25 años, utilizando regularmente decolorantes y tintes en su trabajo. A partir de un ingreso hospitalario por agudización asmática la paciente fue estudiada en nuestro servicio. Las radiografías de tórax y de senos paranasales fueron normales, y las pruebas cutáneas a neumoaerígenos comunes, negativas. La IgE total en sangre estaba dentro de los límites de la normalidad. El funcionalismo respiratorio demostró una FVC de 2,98 l (92%), un FEV₁ de 2,06 l (79%), una relación FEV₁/FVC% de 69 y una prueba broncodilatadora positiva. El hemograma objetivó $5,3 \times 10^9$ leucocitos/l, con un 10% de eosinófilos. Dado que la paciente refería presentar mayor sintomatología en el trabajo y mejorar los fines de semana, y conociendo que estaba expuesta a sales de persulfato, un producto utilizado en peluquería como decolorante, se indicó realizar determinaciones del FEM cada 2 h durante un período laboral de 3 semanas. En el análisis visual del gráfico obtenido, en el que se reflejan los valores máximos, mínimos y medios diarios (fig. 1), no se apreció un patrón que confirmara la relación entre el asma bronquial y los agentes presentes en el ambiente de trabajo. Posteriormente se practicó una prueba de provocación bronquial específica con persulfato, que evidenció una respuesta de broncoconstricción inmediata superior al 20% del valor basal (fig. 1), confirmativa del diagnóstico de asma laboral por persulfatos. Se aconsejó a la paciente suprimir la exposición al agente causal y se mantuvo el tratamiento sintomático con beta-2-adrenérgicos, con lo que en los meses inmediatos se obtuvo una mejoría clínica significativa.

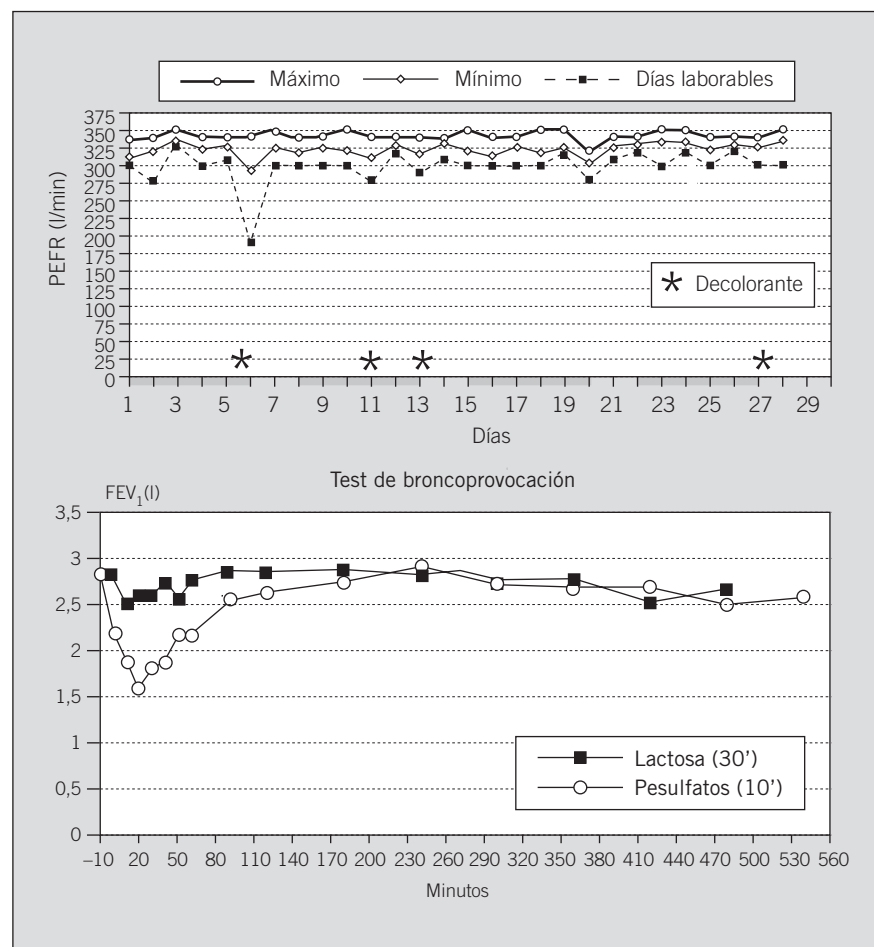


Fig. 1. a) Mediciones de flujo espiratorio máximo durante la actividad laboral. No se observa un patrón diagnóstico de asma ocupacional; b) prueba de provocación bronquial específica con persulfato, respuesta positiva inmediata.

sejó a la paciente suprimir la exposición al agente causal y se mantuvo el tratamiento sintomático con beta-2-adrenérgicos, con lo que en los meses inmediatos se obtuvo una mejoría clínica significativa.

El asma laboral en los trabajadores de peluquería se conoce desde hace algunos años⁵. Un estudio reciente que utilizó la prueba de provocación bronquial específica para confirmar el diagnóstico en una muestra poblacional de 500 trabajadores de peluquería demostró una prevalencia de asma laboral en esta población del 0,8%⁶. Entre los agentes capaces de producir asma bronquial en ese ambiente laboral las sales de persulfato contenidas en gran cantidad de decolorantes son la causa principal^{5,7}. El henna y otras tinturas que tienen en su composición parafenilenediamina son causantes ocasionales de asma laboral en los trabajadores de peluquería^{5,6}. La respuesta de la vía aérea a la provocación bronquial con persulfatos es mayoritariamente inmediata. El mecanismo del asma por sales de persulfato es desconocido, aunque probablemente se fundamenta en una respuesta alérgica.

Diversos autores han comparado las mediciones de FEM seriadas con la provocación bronquial específica, hallando sensibilidades y especificidades de la prueba superiores al 75%^{8,9}. La frecuencia de registros de FEM no debe ser inferior a 4 veces día para que el registro sea valorable, y la duración óptima de la monitorización en el lugar de trabajo debe ser superior

a dos semanas^{1-3,10}. Para la interpretación de los registros del FEM, el análisis visual es la técnica más utilizada, ya que es más sensible y específica que las variables numéricas derivadas del registro obtenido^{3,8}. La utilidad de las mediciones del FEM, no obstante, está limitada por requerir un alto grado de cooperación y comprensión por parte del paciente. Cuando la exposición al agente causal es intermitente, como en el caso descrito, es posible que las mediciones se interpreten erróneamente como negativas. En todos los casos en que la exposición al agente supuestamente causal en el lugar de trabajo no sea regular, será necesario confirmar el diagnóstico por medio de una prueba de provocación específica, ya que el resultado obtenido con las mediciones del FEM puede ser falsamente negativo.

Agradecimiento

A Sandra Alonso por su colaboración en la realización de los gráficos.

Juan Pablo Anconetani,
María Isabel Badorrey,
Eduard Monsó y Josep Morera

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

1. Newman Taylor AJ. Occupational asthma. Thorax 1980; 35: 241-245.

2. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the Workplace ACCP consensus. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
3. Moscato J, Godnic-Cvar P, Maestrelli P. Statement on self-monitoring of peak flow in the investigation of occupational asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 1605-1610.
4. Burge PS, O'Brien IM, Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34: 317-323.
5. Blainey AD, Ollier S, Cundell D, Smith R, Davies R. Occupational asthma in a hairdressing salon. *Thorax* 1986; 41: 42-50.
6. Leito T, Paakkulainen H, Kanerva L, Tammilehto L, Hytonen M, Sala E. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 398-406.
7. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmahn G. Occupational asthma in hairdressers: results of inhalation tests with bleaching. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 419-423.
8. Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet L, Côté J et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenges. *Eur Respir J* 1992; 5: 40-48.
9. Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensibility and specificity of PC20 and PEF in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-598.
10. Orriols R, Drobnic ME, Muñoz X, Rodrigo MJ, Morell F. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 659-662.

Hiperparatiroidismo familiar aislado

Sr. Editor: El hiperparatiroidismo familiar se presenta habitualmente en el contexto de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (NEM). Sin embargo, en algunas familias el hiperparatiroidismo primario parece ser el único trastorno encontrado, denominándose a esta entidad hiperparatiroidismo familiar aislado (FIPH). Su diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia, concentraciones de PTH elevadas y la exclusión de un NEM y del hiperparatiroidismo primario asociado a tumores mandibulares (HPT-JT)¹. Ésta es la primera familia descrita en España de hiperparatiroidismo familiar aislado.

Desde 1996 en que fue valorado por primera vez el caso índice se ha estudiado un total de 8 miembros de la familia, estando 6 de ellos afectados. De los 8 miembros, 5 han sido estudiados en nuestro hospital, describiéndose a continuación los 4 miembros afectados. Los otros 3 han sido recientemente valorados en otro centro sanitario, con hallazgo de hipercalcemia e incremento de PTH en dos de ellos (no disponemos de las cifras), por lo que serán próximamente remitidos a nuestro hospital para completar estudio.

El caso índice es una mujer de 16 años que fue remitida para estudio de hipercalcemia detectada en una analítica de rutina. La paciente refería como únicos síntomas poliuria y polidipsia, siendo la exploración física normal. Las determinaciones analíticas, repetidas en múltiples ocasiones, revelaron: calcio plasmático que oscilaron entre 11,2-12,2 mg/dl (10,9 y 11,3 corregidos por albúmina), fósforos entre 1,9 y 3,5 mg/dl, calcio en orina de 24 h entre 156,6 y 294 mg, fósforos en orina de 24 h entre 690 y 840 mg, PTH entre 41,5 y 59,6 pg/ml. La determinación de PTH se realizó por ensayo de electroquimioluminiscencia con autoanalizador ELECSYS, siendo los límites normales para nuestro laboratorio 10 y 65 pg/ml. La función renal, así como otros parámetros analíticos fueron normales. Las concentraciones séricas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH, subunidad alfa y calcitonina, repetidas en tres ocasiones, se encontraban dentro de los rangos de la normalidad. La determinación de catecolaminas en orina de 24 h (noradrenalina, adrenalina, dopami-

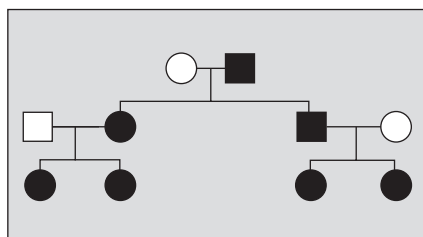


Fig. 1. Árbol genealógico de la familia presentada.

na y ácido vanilmandélico), repetida también en tres ocasiones, fue normal. Se realizó gammagrafía con ^{99m}Tc sestamibi que demostró hiperplasia de las glándulas paratiroides. Una aortopantomografía descartó la presencia de tumores mandibulares fibroósicos y una ecografía abdominal objetivó unos riñones de morfología normal.

La hermana de la paciente, de 20 años de edad, se encontraba asintomática. Analíticamente presentó: calcio plasmático 11,3-12 mg/dl (10,7-11,6 corregido por albúmina), fósforo 2,3-3,8 mg/dl, calcio en orina de 24 h 146,4-434 mg, fósforo en orina de 24 h 650-1.230 mg, PTH entre 51,4-54,2 pg/ml. La función renal estaba conservada. Las concentraciones séricas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH, subunidad alfa y calcitonina fueron normales. Se le realizó también aortopantomografía, que fue normal.

La madre, de 40 años de edad, premenopáusica y sin síntomas de hipercalcemia presentaba: calcio plasmático 11-11,5 mg/dl (11,1-11,5 corregido por albúmina), fósforo 2,4-3,6 mg/dl, calcio en orina de 24 h 273,8-600 mg, fósforo en orina de 24 h 600 mg, PTH 92-92,8 pg/ml. La función renal también fue normal. Una gammagrafía con ^{99m}Tc sestamibi puso de manifiesto hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides. La aortopantomografía realizada fue normal.

El abuelo materno de la paciente, de 70 años de edad y también asintomático, presentó la siguiente analítica: calcio plasmático 11,7 mg/dl (11,4 corregido por albúmina), fósforo 2,4 mg/dl, calcio en orina de 24 h 348,2 mg, fósforo en orina de 24 h 1.240 mg, PTH 69,9 pg/ml. La función renal era normal. En este miembro de la familia la analítica no se repitió en más de una ocasión. Las concentraciones plasmáticas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH y calcitonina fueron normales. Se realizó aortopantomografía que también descartó la presencia de tumores mandibulares.

Se realizó estudio genético que descartó la presencia de mutaciones relacionadas con el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1.

El hiperparatiroidismo familiar aislado es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica dominante y con algo más de 100 casos descritos en la bibliografía médica¹. Su diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia, concentraciones elevadas de PTH y la exclusión de otras entidades familiares que también cursan con hiperparatiroidismo primario¹. En el FIPH se pueden encontrar diferentes lesiones anatomotológicas de las glándulas paratiroides, adenomas, carcinomas e hiperplasia². A continuación se presenta una familia con FIPH y se discute su diagnóstico diferencial.

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo familiar es el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1. Esta entidad, de herencia autosómica dominante, asocia hiperparatiroidismo primario, tumores pancreáticos endocrinos y adenomas hipofisarios³. Este síndrome es producido por mutaciones genéticas en el *locus* 11q13, que codifica la proteína menina⁴. En el presente caso, el fenotipo NEM1 se ha excluido clínica y bioquímicamente, y se ha demostrado mediante estudio

genético la ausencia de mutaciones en el *locus* 11q13. Estos hallazgos descartan que la NEM1 sea la causa del hiperparatiroidismo primario en esta familia.

El HPT-JT es un síndrome de herencia autosómica dominante, que cursa con hiperparatiroidismo primario, adenomas paratiroides quísticos o carcinomas y tumores fibroósicos mandibulares⁵. Recientemente al espectro de manifestaciones clínicas de este síndrome se han añadido lesiones renales, entre las que se incluyen el tumor de Wilms, la enfermedad renal poliquística y los hamartomas renales⁶. En algunas familias con HPT-JT se han demostrado mutaciones a nivel del *locus* HRPT2 localizado en la región cromosómica 1q21-q32⁴. El diagnóstico de este síndrome requiere la presencia de tumores fibroósicos mandibulares, mientras que las lesiones renales parecen no ser constantes en todos los individuos afectados. La ausencia de tumores mandibulares en los miembros de esta familia excluye, al menos por ahora, el diagnóstico de HPT-JT. Por otra parte, hasta la fecha no se ha descrito ningún caso de HPT-JT con hiperplasia de paratiroides¹. El hecho de que dos de los miembros afectados de esta familia presenten hiperplasia en las pruebas de imagen refuerza la exclusión de esta posibilidad diagnóstica.

Ante una hipercalcemia familiar otra entidad con la que cabe establecer diagnóstico diferencial es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La existencia de mutaciones inactivantes en los receptores de calcio de las glándulas paratiroides y túbulos renales constituyen la base de la HHF⁷. En esta enfermedad, de herencia autosómica dominante, las concentraciones de PTH, aunque inapropiadamente elevadas para los valores de calcio, suelen encontrarse en el rango de la normalidad, encontrándose además, una relativa hipocalciuria⁷. Dos de los miembros de la familia presentada muestran concentraciones de PTH superiores al límite considerado normal en nuestro laboratorio (65 pg/ml). Es de destacar que se trata de los dos sujetos de mayor edad (la madre y el abuelo de la paciente índice), y que tanto en la paciente índice como en su hermana las concentraciones de PTH han aumentado progresivamente durante los 4 años de seguimiento de las mismas. Es posible que con el tiempo las concentraciones de PTH que hasta ahora han sido sólo inapropiadamente elevadas superen claramente los límites superiores de la normalidad. Por otra parte, los 4 pacientes estudiados han demostrado hipercalcemias francas, 3 de ellos repetidas en al menos en 2 determinaciones separadas. Por ello, consideramos que la HHF ha sido razonablemente descartada en esta familia. Recientemente, se ha descrito una variedad de este síndrome, que cursa con hipercalcemia⁸. Ninguno de los miembros de la familia descrita por Carling ha presentado concentraciones de PTH por encima del límite superior de la normalidad. Basándonos en este hecho, consideramos que la familia que aquí se presenta no manifiesta dicha variante de HHF. Sin embargo, dada la reciente descripción de esta entidad y el escaso número de pacientes referidos, no se puede descartar completamente que esta nueva entidad pueda cursar con elevaciones francas de PTH en algunas ocasiones. En tal caso el diagnóstico diferencial entre hipercalcemia hipercalcúrica familiar y el hiperparatiroidismo primario familiar aislado representaría un auténtico reto diag-