



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

XXVIII DIADA PNEUMOLÒGICA Girona 2010

DEL LABORATORI A LA CLÍNICA I DE LA CLÍNICA AL LABORATORI

Dr Xavier Muñoz
Hospital Vall d'Hebron



- 1) Aplicació dels coneixements biomèdics bàsics a la investigació clínica de la forma més ràpida possible.**
- 2) Aplicabilitat no només a la investigació clínica sinó també a la pràctica assistencial, per tal de millorar la qualitat de vida dels pacients al transferir nous coneixements en relació a la prevenció, diagnòstic i tractament de les malalties.**



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

Línia de recerca en Patologia Ocupacional Respiratòria i Mediambiental

Pneumonitis per hipersensibilitat (NH)

1976: Primeres proves de provocació bronquial específiques en NH



Morell F et al. *Medicine* 2008; 87(2): 110-30.

Línia de recerca en Patologia ocupacional respiratòria i mediambiental

Asma ocupacional (AO)

1995 cabina de provocació bronquial

1998 nou Laboratori Pneumologia





Vall d'Hebron
Institut de Recerca



occupational and environmental lung disease

Occupational Asthma Due to Persulfate Salts*

Diagnosis and Follow-up

*Xavier Muñoz, PhD; María-Jesús Cruz, BS; Ramon Orriols, PhD;
Carlos Bravo, MD; Meritxell Espuga, MD; and Ferran Morell, PhD*

(CHEST 2003; 123:2124–2129)

ORIGINAL ARTICLE

Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts

X Muñoz, M J Cruz, R Orriols, F Torres, M Espuga, F Morell

Occup Environ Med 2004;61:861–866. doi: 10.1136/oem.2004.013177

ASMA OCUPACIONAL: *Sals de persulfat*

	Total IgE (kU/L)	Prick test to inhalant allergens	Prick test to persulphates*	Methacholine PC₂₀ (mg/ml)	PEF study	Response to specific bronchial challenge test
1	182	+	-/-	0.36	ND	+ (late)
2	203	-	-/-	0.06	+	+ (biphasic)
3	1295	-	-/-	0.18	+	+ (late)
4	25	-	+/+	> 8	ND	+ (late)
5	509	-	+/+	0.06	+	+ (late)
6	32	-	+/+	1.50	+	ND**
7	342	+	+/+	1.89	+	+ (immediate)
8	541	+	+/+	6.50	-	+ (late)

* ammonium/potassium

** severe bronchospasm after prick test with persulphates

ND- not done



ASMA OCUPACIONAL

Agent	Number of cases	% of cases
Isocyanates	27	15.5
Persulphates	21	12.1
Cleaning products	15	8.6
Wood dust	14	8
Flour	13	7.5
Latex	12	6.9
Glues and resins	8	4.6
Animal products	7	4.0
Colophony	7	4.0
Grain	4	2.3
Aldehydes	4	2.3
Other chemical products	29	16.7
Other agents	9	5.2
Not identified	4	2.3

ASMA OCUPACIONAL: *Sales de persulfat*

Model animal d'asma ocupacional



Sensibilització prèvia

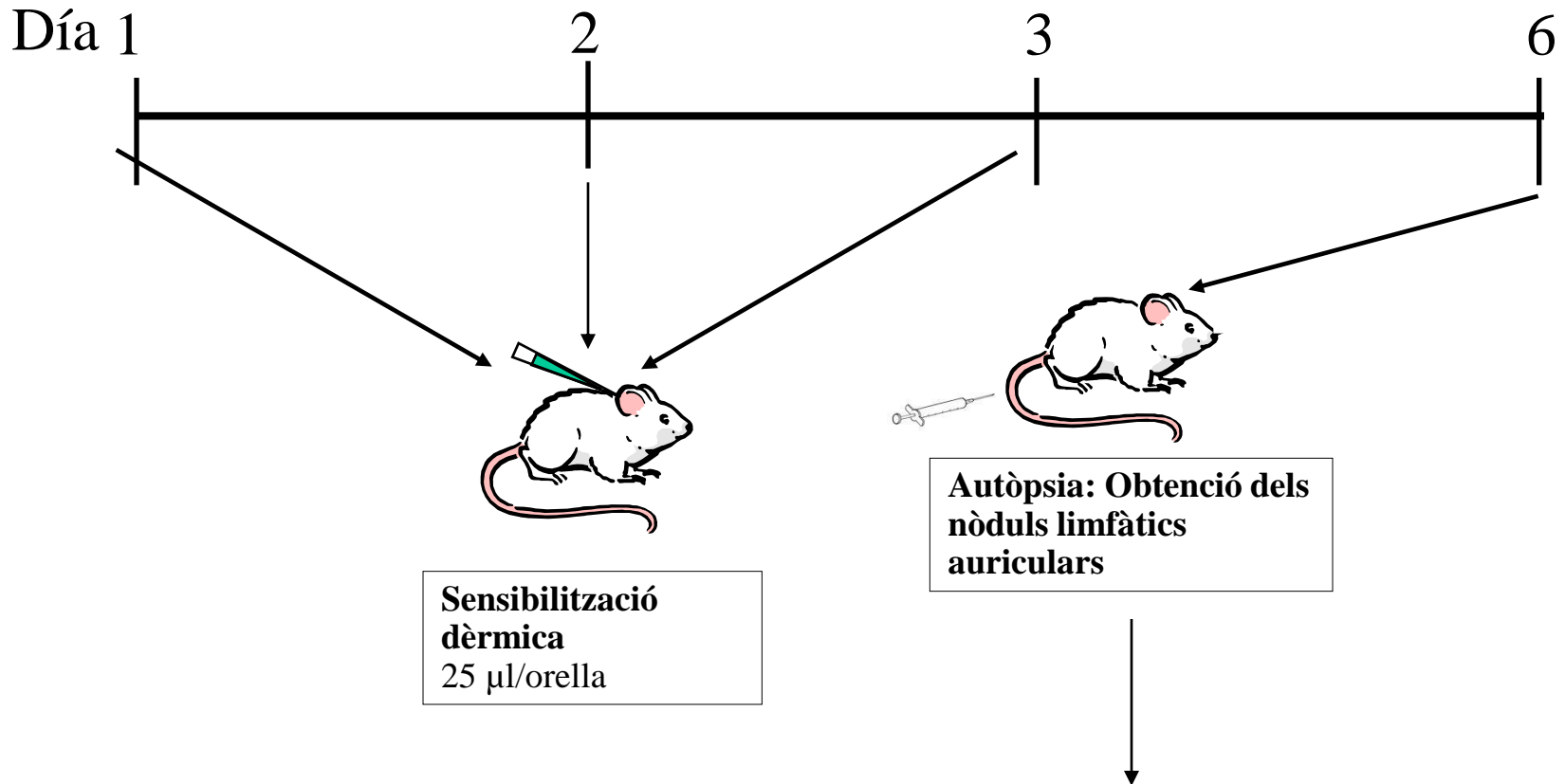


Síntomes d'asma



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ DÈRMICA

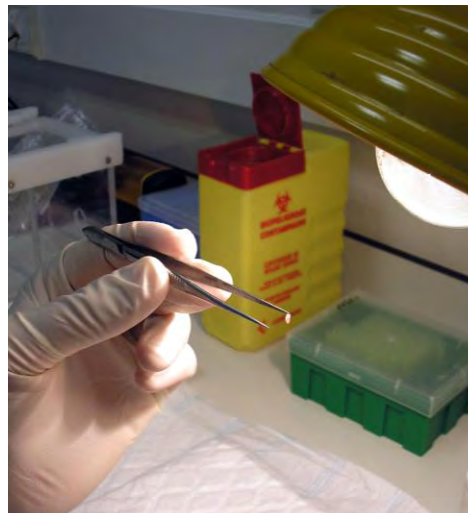
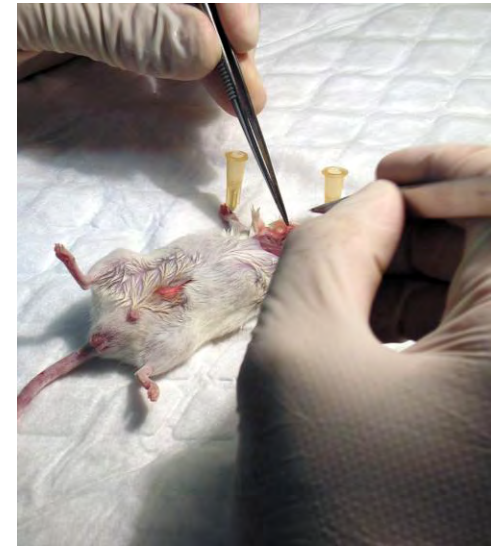
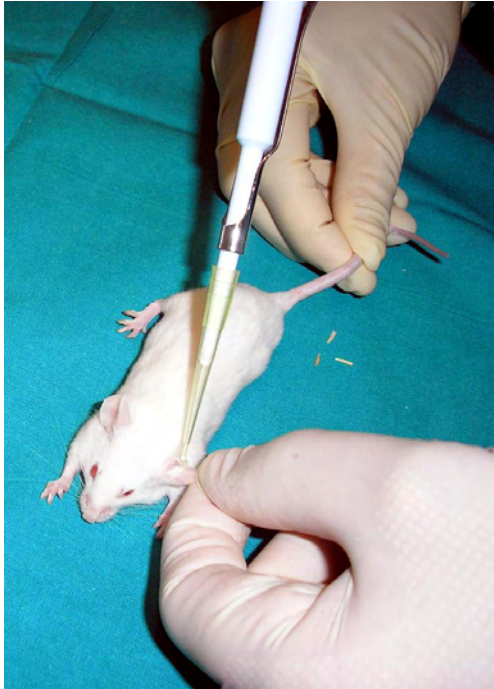


Mesura de la proliferació de limfòcits

Mètode validat:

Local Lymph Node Assay (Kimber *et al.*, 1986)

SALS DE PERSULFAT : SENSIBILITZACIO DÈRMICA

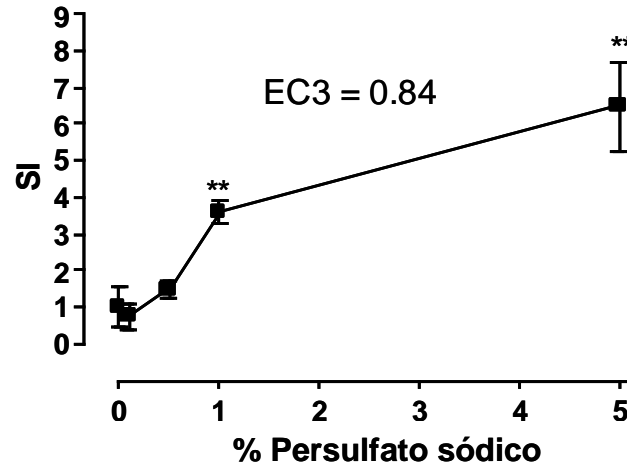
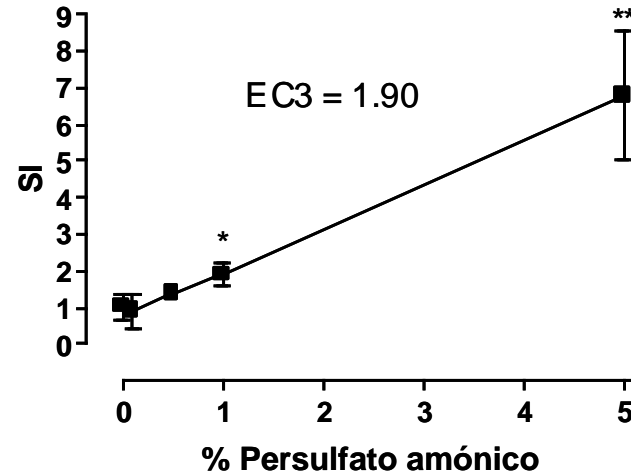
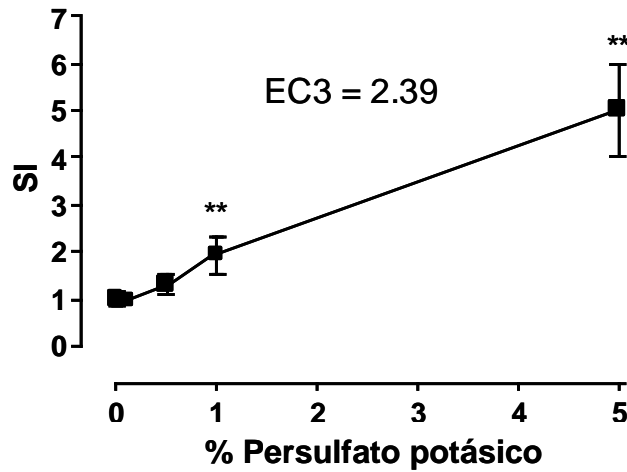


Cruz MJ et al. Contact
Dermatitis 2009;60: 85-90.



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ DÈRMICA



Extrem: EC3 < 0.1%,
Fort: EC3 0.1% - 1%
Moderat: EC3 1% - 10%
Dèbil: EC3 10% - 100%

ASMA OCUPACIONAL: *Sals de persulfat*

Model animal d'asma ocupacional



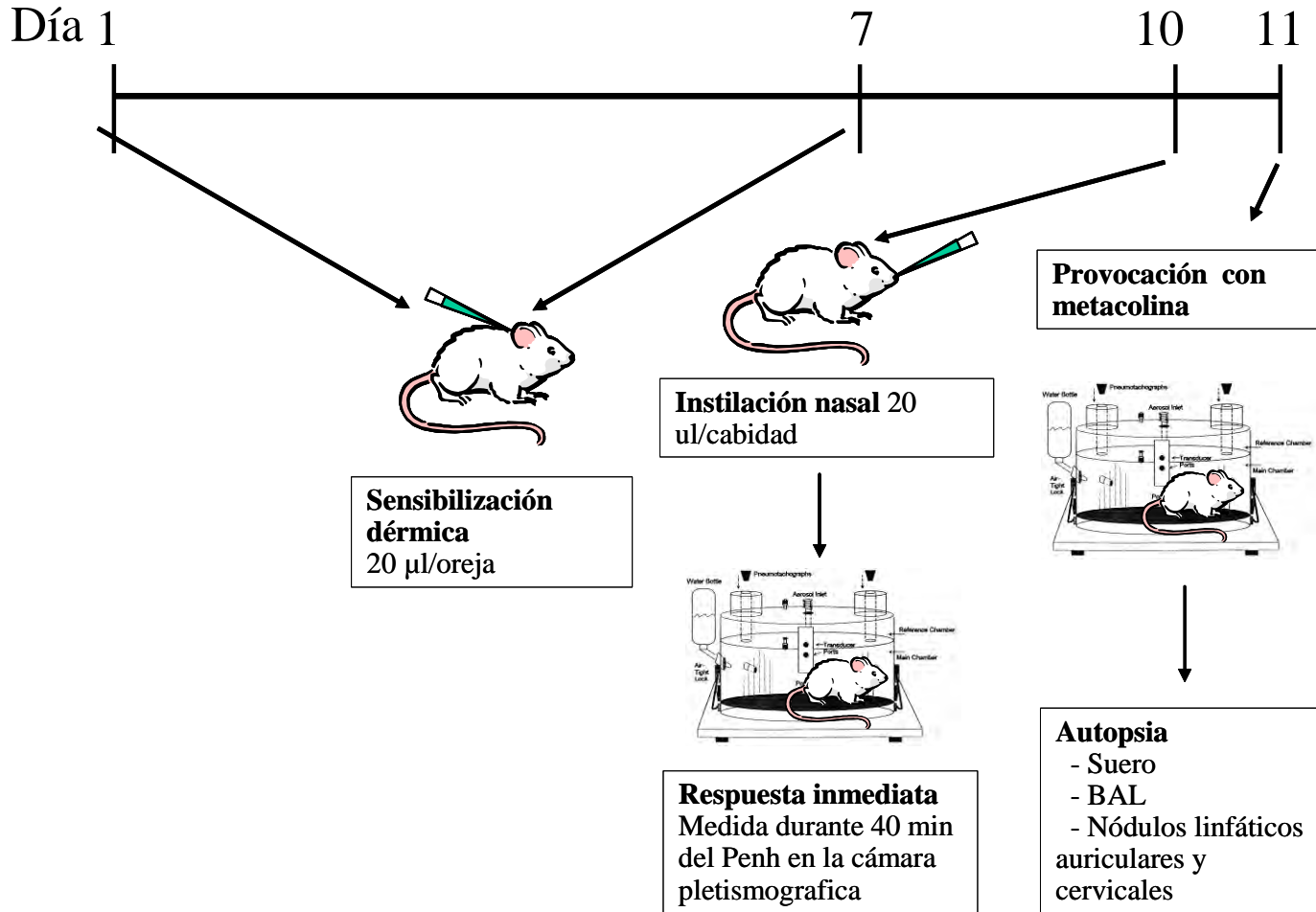
Sensibilització prèvia



Síntomes d'asma



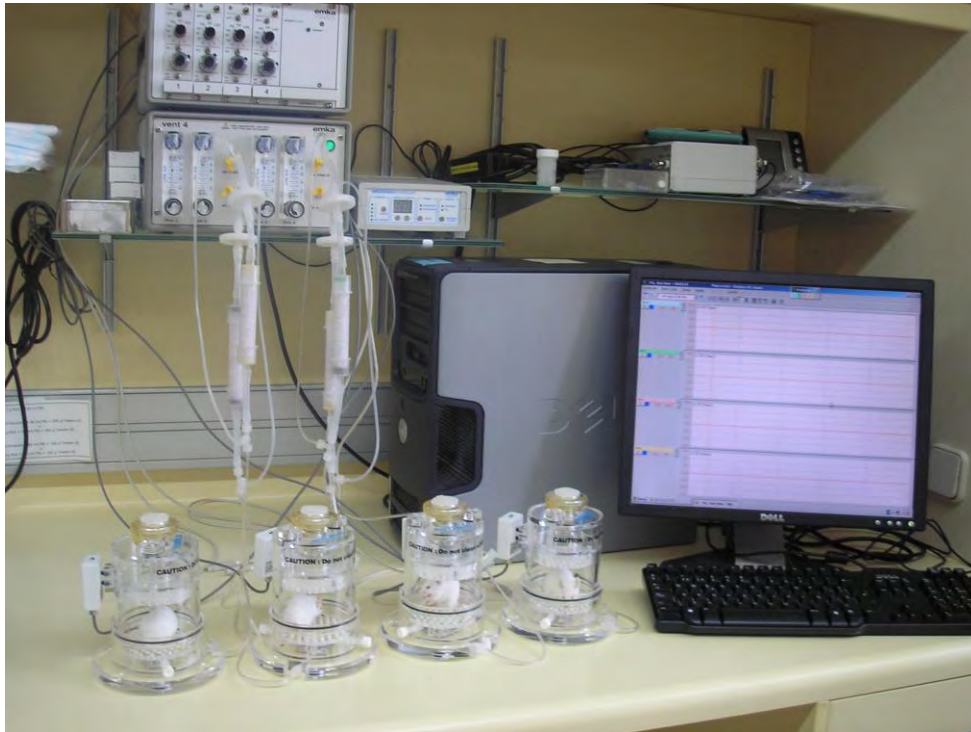
SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA





Vall d'Hebron
Institut de Recerca

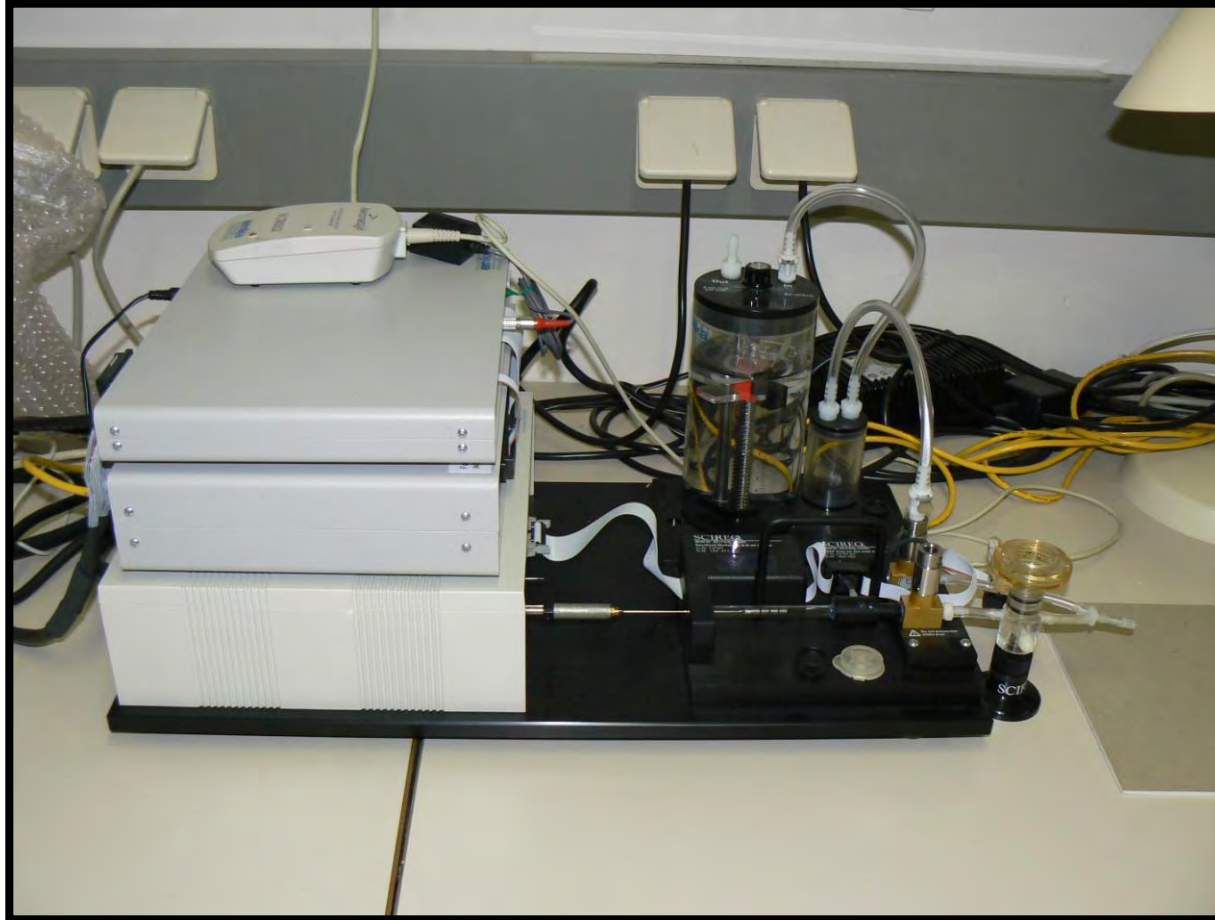
SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA





Vall d'Hebron
Institut de Recerca

SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA

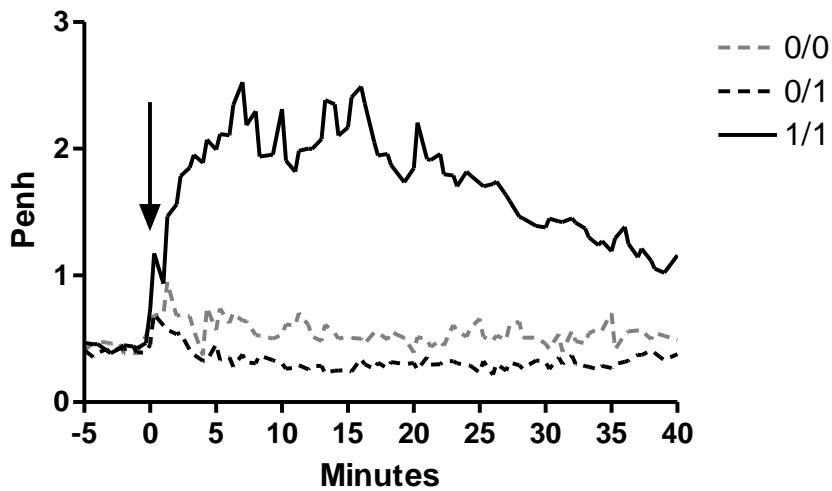




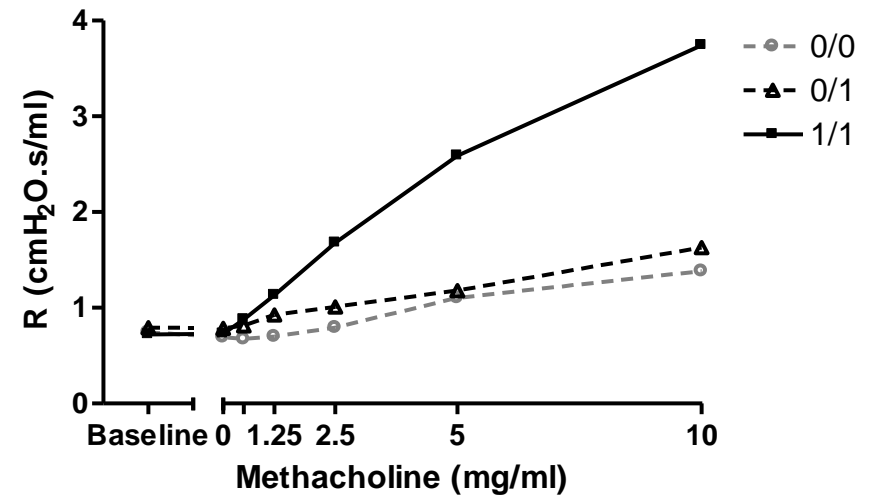
Vall d'Hebron
Institut de Recerca

SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA

Early ventilatory response

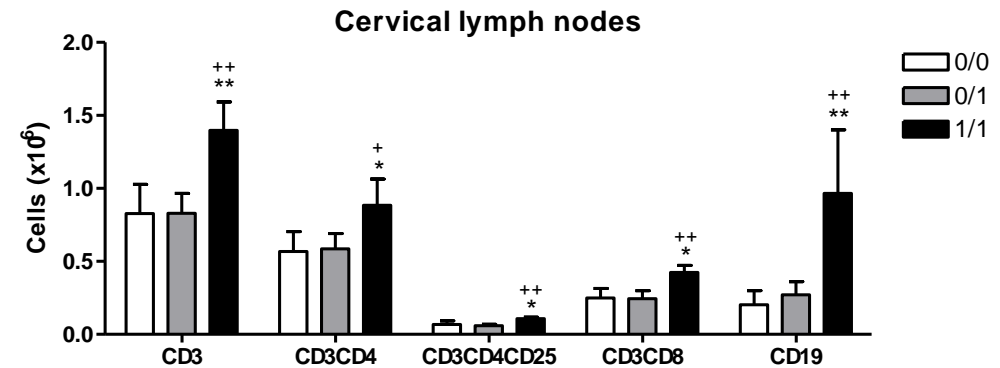
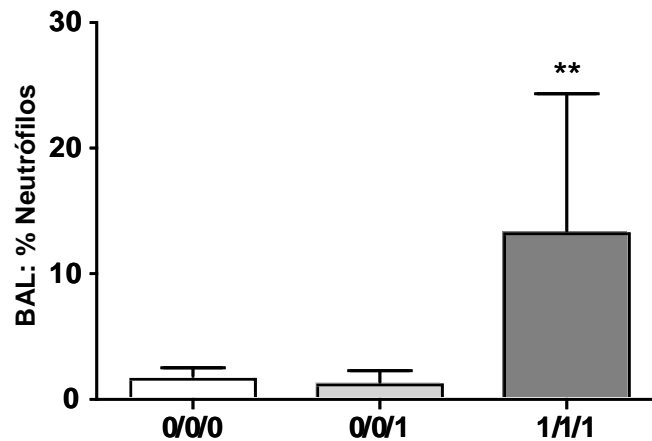
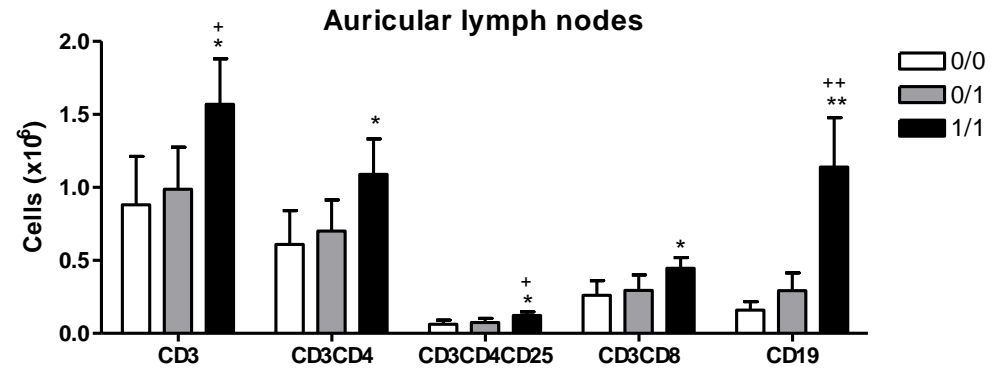
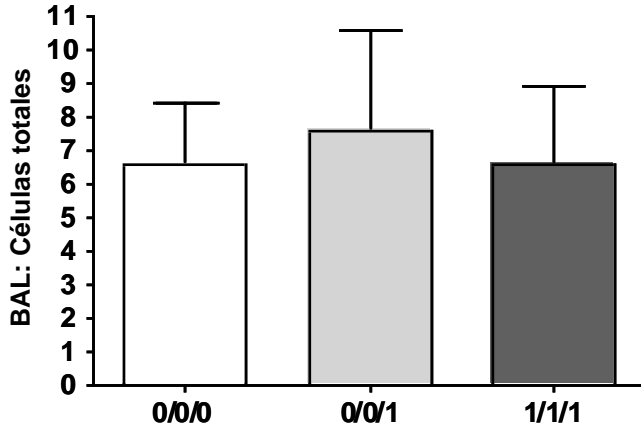


AHR





SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA



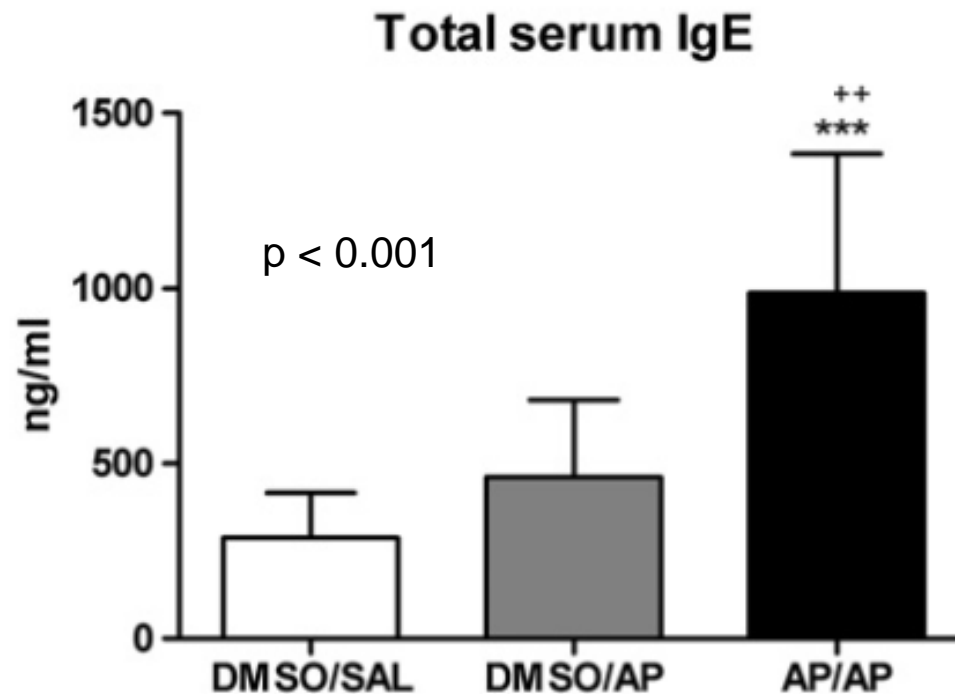
SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA

	(0,0)	(0,1)	(1,1)
Auricular LNCs			
IL-2 (pg/ml)	645.9±164.6	587.6±113.3	168.5±118.0**††
IL-4 (pg/ml)	24.6±3.5	23.8±8.4	44.1±11.6*†
IL-10 (pg/ml)	26.8±14.7	37.2±23.1	82.1±35.2*†
IL-13 (pg/ml)	28.8±11.0	42.6±13.7	75.7±40.8*
IFN γ (pg/ml)	817.6±14.0	1202±751.3	1523±1560

*p<0.05, **p<0.01 compared with the DMSO/SAL group and
†p<0.05, ††p<0.01 compared with the DMSO/AP group.



SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA



Conclusions:

La sensibilització dèrmica a sals de persulfat pot conduir a una resposta asmàtica.

Resposta asmàtica: hiperresposta bronquial, inflamació neutrofílica, nivells incrementats d'IgE i una resposta específica de limfòcits T i B.

Mecanisme d'acció probablement IgE dependent.



SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA

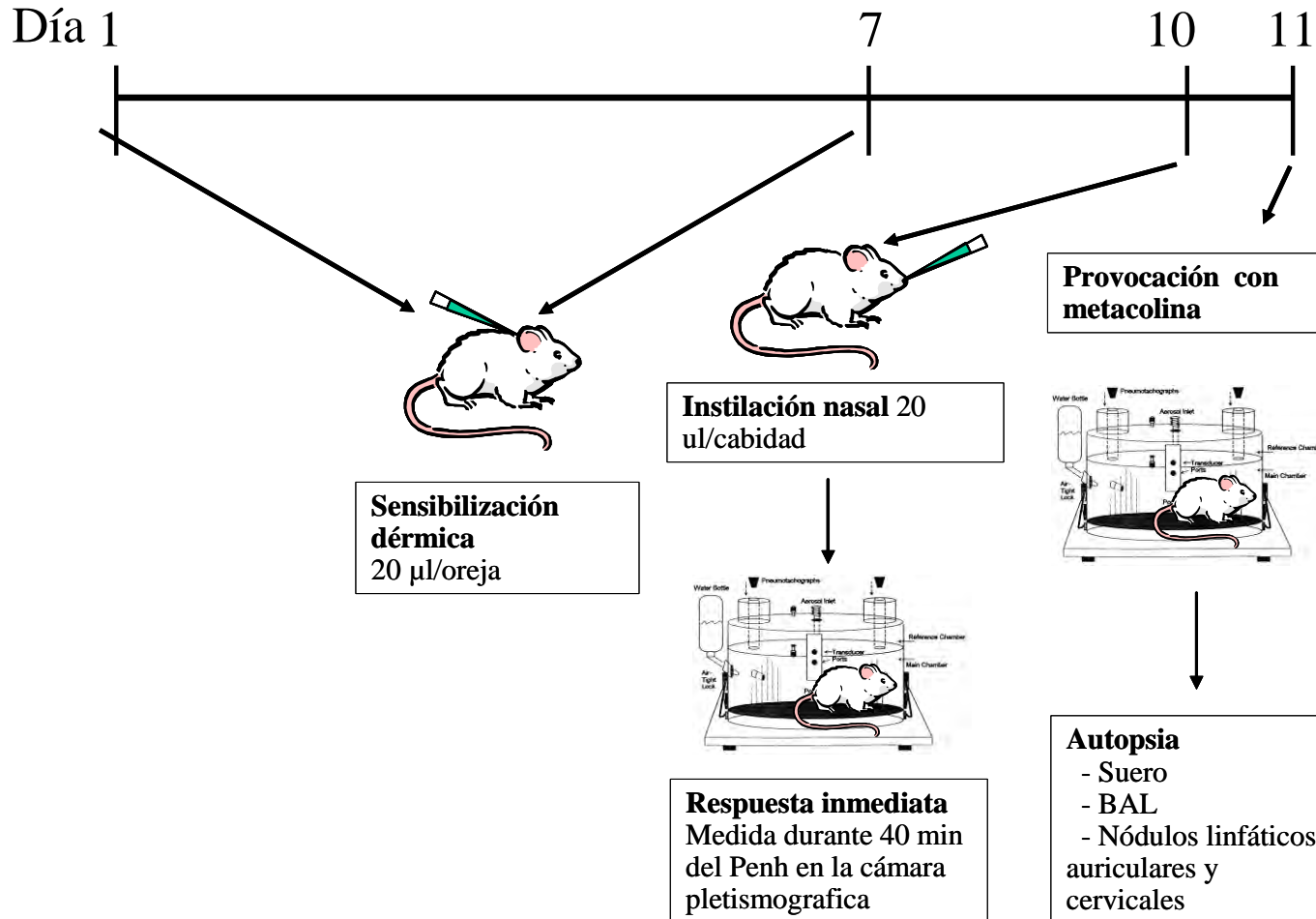
Caso	Exposició en último control	Duración exposición desde diagnóstico (meses)	Síntomas de asma		Prueba cutánea a persulfatos		IgE total (kU/l)		FEV ₁ (%)		PC ₂₀ (razón*)		Razón*
			D	UCE	D	UCE	D	UCE	D	UCE	D	UCE	
6	No	8	2,2	0	-	-	17	15	2,41 (99)	2,53 (106)	> 8	> 8	1
7	No	0	4,2	2,6	-	-	8	10	3,36 (94)	2,84 (81)	> 8	> 8	1
8	Sí	69	3,6	2	+	ND	32	29	2,70 (107)	2,32 (95)	1,5	4	↑ 2,6
9	Sí	49	2,8	1,8	+	+	541	662	3,85 (106)	3,54 (100)	6,5	5,75	↑ 1,1
10	Sí	45	2,2	0,8	-	-	19	13	3,30 (102)	2,86 (93)	> 8	0,19	↓ 42,1

¿Per què persisteix la hiperresposta bronquial després d'evitar l'exposició?

D: diagnóstico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IgE: inmunoglobulina E; ND: no determinado; PC₂₀: concentración de metacolina capaz de producir un descenso del FEV₁ superior al 20%; UCE: último control evolutivo.

*Variaciones de la PC₂₀ veces respecto al valor basal (↑: incremento; ↓: descenso)

SALS DE PERSULFAT: SENSIBILITZACIÓ RESPIRATÒRIA



Dia: 21, 28, 35,
45, 60, 90

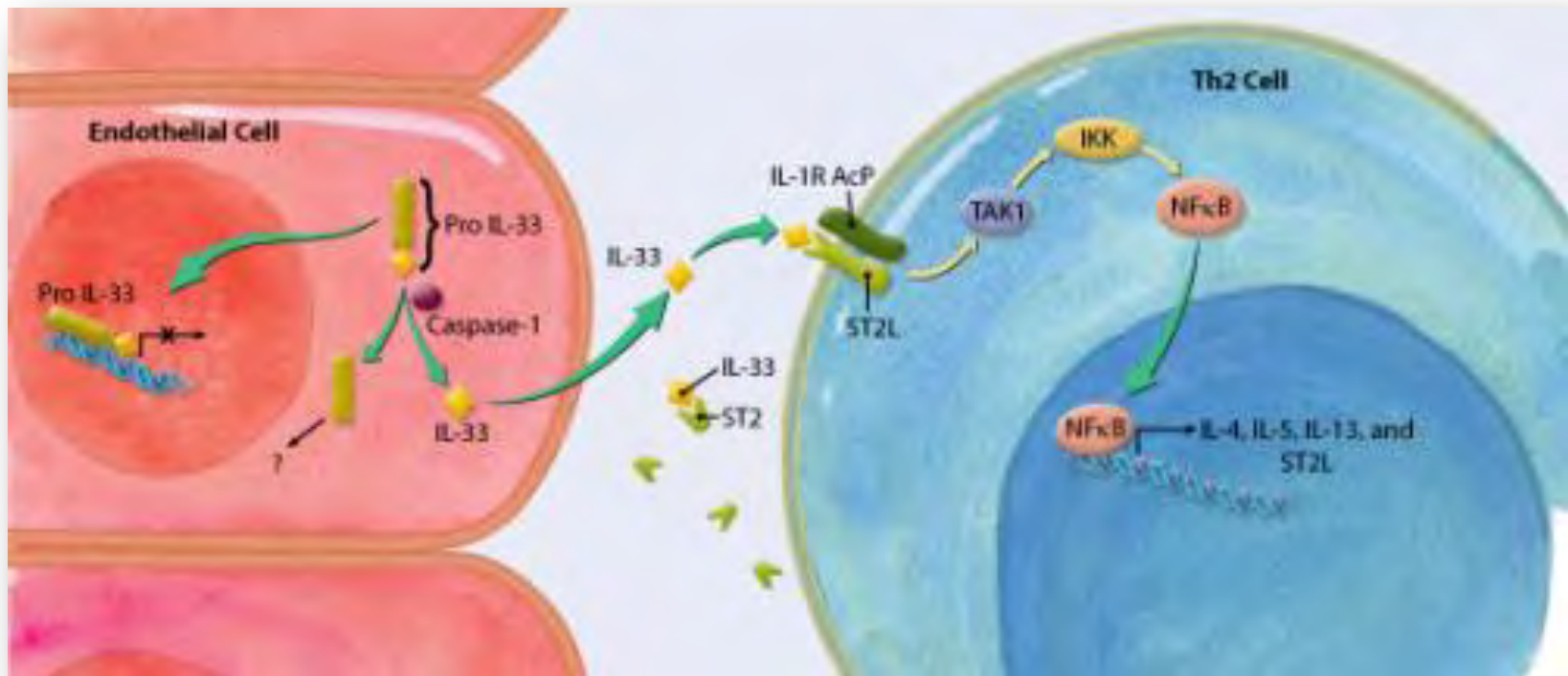
Tipus cel·lulars
IgE, IgG1, IgG2a
Citoquines TH1/Th2
Metaloproteinases



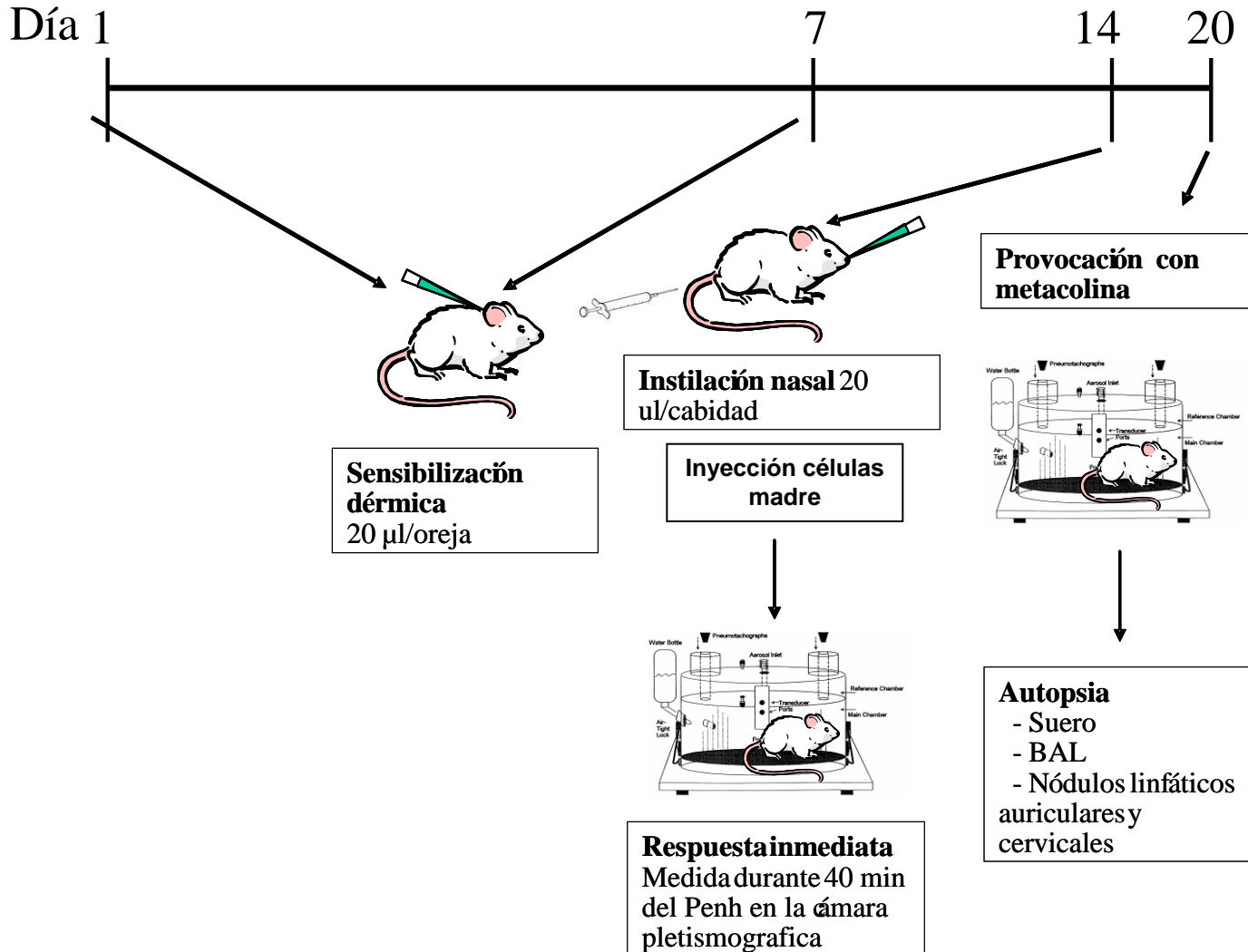
SALS DE PERSULFAT: CÈL·LULES MESENQUIMALS

IL33: En resposta a un agent inflamatori provoca canvis patològics en el pulmó mitjançant la seva unió al receptor ST2L. sST2 té un efecte antiinflamatori.

Schmitz J et al. *Immunity* 2005

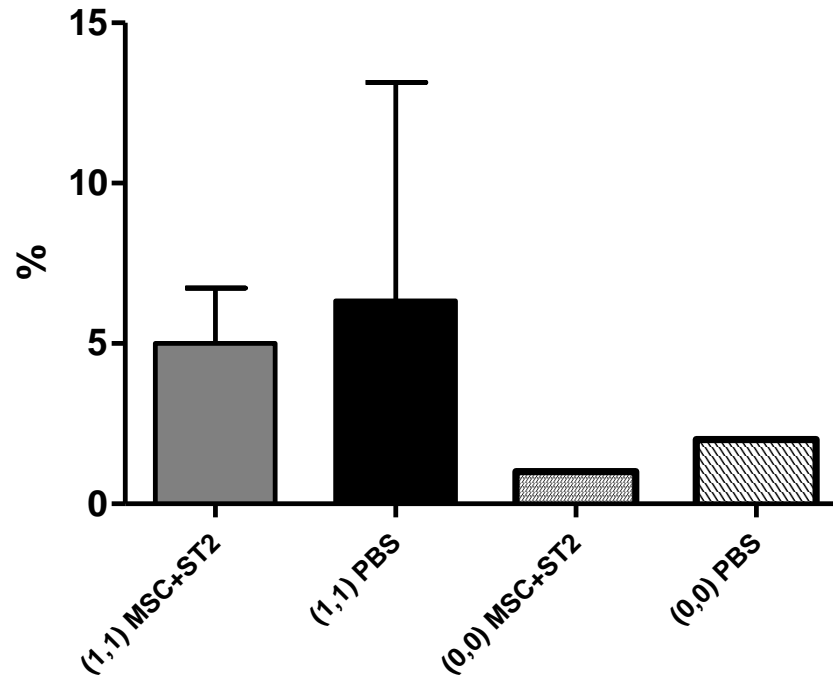


SALS DE PERSULFAT: CÈL·LULES MESENQUIMALS



SALS DE PERSULFAT: CÈL·LULES MESENQUIMALS

% neutrofilis







A high-angle, panoramic view of a valley. In the foreground, there are trees with autumn-colored leaves. The middle ground shows a town with buildings and a winding road. The background features rolling hills and mountains under a blue sky with light clouds. The text 'MOLTES GRACIES' is overlaid in the center.

MOLTES GRACIES