



Síndromes pulmonares eosinofílicos

Abraham Emilio Reyes Jiménez,* Jorge González Gutiérrez,* Ixchel Landgrave Gómez,* Luis Javier Castro D'Franchis,* Alma Cristina Pérez Galván,* Fernando Rogelio Espinosa López*

RESUMEN

Aunque los eosinófilos son componentes normales de los pulmones, diversos síndromes pulmonares eosinofílicos se distinguen por aumento de eosinófilos en sangre periférica, tejido pulmonar, esputo o en el lavado bronquioalveolar. Los síndromes pulmonares eosinofílicos generalmente se caracterizan por síntomas respiratorios, alteraciones en la radiografía y el potencial para manifestaciones sistémicas. Como el eosinófilo juega un papel tan importante en cada uno de estos síndromes, a menudo es difícil distinguir entre ellos. Sin embargo, existen diferencias clínicas importantes y paradigmas en el tratamiento; es importante entender y apreciar los rasgos que distinguen a cada una de estas condiciones. El presente artículo resume las manifestaciones clínicas de estos síndromes, sus diferencias y el abordaje diagnóstico del paciente con eosinofilia y enfermedad pulmonar.

Palabras clave: infiltrados pulmonares con eosinofilia (PIE), lavado bronquioalveolar (LBA), factor activador plaquetario (PAF), factor de necrosis tumoral (FNT), síndromes pulmonares eosinofílicos (EP), neumonía eosinofílica crónica (PEC), neumonía eosinofílica aguda (PEA), síndrome de Churg-Strauss (SCS), anticuerpos citoplasmáticos atineutrofílicos (ANCAS), síndrome hipereosinofílico (SHE).

ABSTRACT

Although the eosinophiles are normal lung components, several lung eosinophilic syndromes are characterized by an increased number of eosinophiles in peripheral blood, pulmonary tissue, sputum, or bronchoalveolar lavage.

These lung eosinophilic syndromes are generally characterized by respiratory symptoms, chest x-ray disturbances, and potential systemic manifestations.

The eosinophile plays an important role in each one of these syndromes; it is often difficult to distinguish between them. However there are important clinical differences and treatment paradigms, so it is important to understand and to appreciate the features that distinguish each one of these conditions.

This article summarizes the clinical manifestations of these syndromes, the differences between them and the diagnostic approach to the patient with eosinophilia and lung disease.

Key words: lung disease, eosinophiles, eosinophilic, eosinophilic syndromes.

La cuenta normal de eosinófilos es de 1 a 3 % de los leucocitos a nivel periférico, y el rango normal alto es de 350 células por mililitro cúbico de sangre.¹ La eosinofilia ocurre en diversas alteraciones (Cuadro 1) y se clasifica arbitrariamente en leve (351 a 1,500 células/mL cúbico), moderada (>1,500 a 5,000 células/mL cúbico)

o severa (>5,000 células/mL cúbico). La causa más común de eosinofilia en todo el mundo es la infección por helmintos y la primera causa en países industrializados es la enfermedad atípica.²

Los eosinófilos son constituyentes normales del pulmón; diferentes síndromes pulmonares eosinofílicos se caracterizan por incremento en el número de eosinófilos en la sangre periférica, el tejido pulmonar y el líquido del lavado bronquioalveolar. Esos síndromes pulmonares eosinofílicos generalmente se distinguen por incremento de síntomas respiratorios, radiografías de apariencia anormal y potencial para manifestaciones sistémicas. Son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes y de diagnóstico complejo.

La primera descripción la realizó Löeffler en 1936, considerando una serie de casos de fiebre, tos, infiltrados radiológicos y eosinofilia periférica.³

* Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Correspondencia: Dr. Abraham Emilio Reyes Jiménez Campo Matillas 52, colonia San Antonio, Azcapotzalco, México, DF
Correo electrónico: dr_u2reyes@yahoo.com.mx
Recibido: mayo, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Reyes JAE, González GJ, Landgrave GI, Castro DLJ, Pérez GAC, Espinosa LFR. Síndromes pulmonares eosinofílicos. Med Int Mex 2009;25(6):461-467.

La versión completa de este artículo también está disponible en www.nietoeditores.com.mx

En 1952, agregando a la clasificación de Loëffler entidades similares, Reeder y Goodrich sugieren la denominación de infiltrados pulmonares con eosinofilia (PIE síndrome) y en el mismo año Crofton y cols. propusieron otra clasificación, cuya particularidad se basó en que las diferentes alteraciones representaban una misma afección con gravedad clínica y patológica variable.⁴

En 1969 Liebow y Carrington sugirieron el término neumonías eosinofílicas, que sustituye a las anteriores denominaciones e introduce aspectos de interés: los infiltrados pulmonares podían o no acompañarse de eosinofilia en sangre periférica, reconocen agentes patógenos como el *Aspergillus fumigatus* y recalcan la frecuencia de la neumonía eosinofílica crónica.⁴

Más recientemente, en 1996, J. Allen propuso definir dos grupos de enfermedades: 1) enfermedades en las que los eosinófilos son parte integral y fundamental de la inflamación y además forman parte de la definición de las mismas (eosinofilias pulmonares), y 2) un grupo de enfermedades que asocian en forma variable concentración elevada de eosinófilos aumentados.^{4,5}

PATOGENIA

Se sabe que los eosinófilos pueden ser activados por alérgenos que alcanzan la vía respiratoria, infecciones parasitarias y otras enfermedades en las que no se conoce un desencadenante preciso.

La activación comienza con algún aumento de la proliferación en la médula, su paso a la circulación sanguínea, adhesión a células endoteliales y llegada a los tejidos. El proceso determina una maduración en la cual el eosinófilo cambia la cantidad y las características de los gránulos citoplásmicos. Intervienen múltiples citocinas, destacándose: IL3, IL5, factor de crecimiento de colonias granulocito-macrofágicas, factor activador plaquetario (PAF) y gammainterferón.

Los eosinófilos juegan su rol patogénico (citotóxico, activador de células, adhesión celular, etc.) en estas enfermedades a través de enzimas, proteínas catiónicas, citocinas contenidas en los gránulos y receptores de membrana. Las enzimas implicadas son la peroxidasa, la fosfolipasa D y la lipofosfolipasa (característicamente forma los cristales de Charcot-Leyden). La proteína catiónica más importante es la proteína básica mayor, reconocida como citotóxica (helminotóxica) y dentro de las citocinas

Cuadro 1. Clasificación de síndromes pulmonares eosinofílicos

Síndromes pulmonares eosinofílicos
• Desórdenes eosinofílicos pulmonares primarios
• Neumonía eosinofílica aguda
• Neumonía eosinofílica crónica
• Síndrome de Churg-Strauss
• Síndromes hipereosinofílicos
Desórdenes pulmonares asociados con eosinofilia
• Asma y bronquitis eosinofílica
• Aspergilosis bronquiopulmonar alérgica
• Granulomatosis broncocéntrica
• Fármacos o reacción a toxinas
• Infección
• Parasitaria/helminotos
• Síndrome de Löeffler
• Eosinofilia pulmonar tropical
• Ascaris
• Paragonimus
• Strongiloides
• Trichinosis
• Infección no parasitaria
• Tuberculosis
• Coccidioides
Enfermedades pulmonares asociadas con eosinofilia
• Neumonitis por hipersensibilidad
• Fibrosis pulmonar idiopática
• Granulomatosis pulmonar de células de Langerhans
Neoplasias malignas asociadas con eosinofilia
• Leucemia
• Linfoma
• Cáncer pulmonar
• Adenocarcinoma en diferentes órganos
• Carcinoma de células escamosas en diferentes órganos
Enfermedades sistémicas asociadas con eosinofilia
• Neumonía posradiación
• Artritis reumatoide
• Sarcoidosis
• Síndrome de Sjogren

se conocen: IL4, IL12, IL8, factor de necrosis tumoral (FNT) y en particular los leucotrienos. En la membrana los receptores celulares activan los eosinófilos y promueven la adhesión y presentación de antígenos a diversas células que participan en la cascada inflamatoria.

Los eosinófilos producen efectos en los tejidos que pueden ser transitorios (por ejemplo broncoconstricción) o irreversibles a través del daño celular, secundario a procesos inflamatorios de la vía respiratoria.

Los síndromes pulmonares eosinofílicos se distinguen por infiltración del parénquima pulmonar por eosinófilos en el estudio histopatológico, pero también pueden asociarse otras células inflamatorias, especialmente linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA (PEA)

En 1980 se describió como un síndrome caracterizado por fiebre, insuficiencia respiratoria que frecuentemente requiere ventilación mecánica, y se asoció con infiltrados pulmonares difusos y eosinofilia pulmonar en un paciente sano.^{6,7}

Con frecuencia hay error en el diagnóstico de la neumonía eosinofílica porque se confunde de primer instancia con el diagnóstico de daño pulmonar agudo o con síndrome de estrés respiratorio agudo, hasta que se realiza el lavado bronquioalveolar donde se encuentran eosinófilos en 25%. Los síntomas predominantes de la neumonía eosinofílica son tos, disnea, malestar, mialgias, sudores nocturnos y dolor torácico pleurítico. A la exploración puede encontrarse fiebre, estertores basales y roncantes a la espiración.

Los criterios diagnósticos para la neumonía eosinofílica aguda son:

1. Enfermedad aguda febril con manifestaciones por más de un mes de duración.
2. Insuficiencia respiratoria hipoxémica.
3. Radiografía con infiltrados pulmonares difusos.
4. Lavado bronquioalveolar (LBA) con eosinofilia en más de 25%.
5. Ausencia de infección parasitaria, fúngica o cualquier otra infección.
6. Sin antecedentes de algún fármaco que cause eosinofilia pulmonar.
7. Respuesta clínica rápida a los corticoesteroides.
8. Falla o recaída después de la suspensión de corticoesteroides.

La neumonía eosinofílica aguda suele afectar a hombres de entre 20 y 40 años de edad sin antecedente de asma. Hasta el momento se desconoce su origen; se han realizado estudios sobre exposición al tabaco y polvos ambientales.⁸

Además de la historia clínica, la clave para establecer el diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda es la presencia de 25% de eosinofilia en el lavado bronquioalveolar. La biopsia pulmonar muestra infiltración eosinofílica con daño alveolar difuso agudo y organizado; sin embargo, no es necesaria para establecer el diagnóstico.¹⁰

La mayoría de los pacientes muestra elevada concentración de glóbulos blancos, aunque el número de eosinófilos puede ser normal o escasamente elevado. Por el contrario, en el lavado bronquioalveolar se observa un elevado nú-

mero de eosinófilos (en promedio 37%). A diferencia de las formas crónicas, el lavado bronquioalveolar muestra recuento elevado mixto con aumento concomitante de linfocitos (20%) y neutrófilos (15%). La concentración de IgE puede elevarse en algunos pacientes, así como los reactantes de fase aguda.¹¹

Puede haber eosinofilia periférica entre el día siete y treinta después de la enfermedad, con una cuenta de 1700 cels/mm³.⁸

El principal diagnóstico diferencial se realiza con neumonía aguda infecciosa de origen bacteriano o viral y en forma menos frecuente por hongos, como AF (formas invasivas) y *Coccidioides immitis*.⁹

El diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda es de exclusión, por lo que se mantendrá el tratamiento antibiótico aún iniciados los GC y en caso de no existir respuesta favorable debe pensarse en la infección por hongos y extremar los procedimientos diagnósticos, incluso la biopsia pulmonar.

Por último, debe plantearse como diagnóstico diferencial el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) que presenta, en este caso, el lavado bronquioalveolar con escasos eosinófilos y predominio de neutrófilos.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA (PEC)

Se distingue por un curso más indolente acompañado de infiltrados pulmonares y eosinofilia en la sangre y en los tejidos.¹¹ La mayoría de los pacientes son mujeres no fumadoras con promedio de edad de 45 años; por lo regular no padecen insuficiencia respiratoria aguda ni hipoxemia significativa, que es característica de la neumonía aguda.¹⁰

Los pacientes tienen evolución subaguda por semanas o meses, con tos, eventos de fiebre de bajo grado, disnea progresiva, pérdida de peso, sudores nocturnos y sibilancias. En la radiografía de tórax aparecen opacidades, que pueden ser bilaterales, basales o periféricas. Lo patognomónico de las neumonías eosinofílicas crónicas en las tomografía de tórax es el “edema pulmonar fotográfico negativo”, el cual se encuentra en 25% de los casos.⁸ En menor porcentaje puede haber atelectasia, derrame pleural y linfadenopatía.¹³

El 90% de los pacientes expresa eosinofilia periférica, con cuenta mayor a 30% del total de células blancas.¹⁴ En el lavado bronquioalveolar se encuentra 60% de eosi-

nófilos. Los pacientes con eosinofilia periférica y lavado broncoalveolar tienen buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides.

Los criterios para neumonía eosinofílica crónica son:

- 1.- Síntomas respiratorios usualmente con más de dos semanas de duración.
- 2.- Lavado bronquioalveolar y eosinofilia en sangre.
- 3.- Infiltrados pulmonares de predominio periférico en las imágenes de tórax.
- 4.- Exclusión de alguna otra causa de enfermedad pulmonar eosinofílica.

El 50% de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica recurren y requieren prolongado curso de corticoesteroides, en comparación con los que padecen neumonía eosinofílica aguda.¹⁴

Entre los diferentes tipos de neumonías crónicas se encuentra la variedad idiopática, la cual es un raro trastorno de causa no conocida distinguido por una evolución subaguda o crónica, generalmente con síntomas respiratorios, eosinofilia alveolar o en sangre, e infiltrados pulmonares en la imagen de tórax.¹⁵

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Se caracteriza por vasculitis necrosante de vasos pequeños a nivel pulmonar sistémico, granulomas vasculares o extravasculares, eosinofilia e infiltración de tejido por eosinófilos; puede ocurrir en individuos con asma o, frecuentemente, rinitis alérgica o poliposis sinusal.¹⁶

La enfermedad es rara, su incidencia anual varía de 0.5 a 6.8% por cada millón de habitantes, según la localización y los criterios de clasificación usados en suburbios franceses, así como de 10.7 y 13 por millón de habitantes en Noruega. La incidencia de pacientes con asma y síndrome de Churg-Strauss es de hasta 97% por cada millón de habitantes.^{17,18}

La edad promedio de los pacientes es de 48 años con relación de género de 1:1. La mayoría de los pacientes tiene síntomas generales, como fiebre y pérdida de peso, pero las manifestaciones pulmonares del síndrome de Churg-Strauss representan la principal característica. El 70% de los pacientes tiene antecedente de rinitis alérgica o pólipos en los senos paranasales. Entre 50 y 78% tiene neuropatía periférica o mononeuritis esencial múltiple. Hay manifestaciones cardíacas en 60% de los pacientes, siendo éstas la principal causa de morbilidad y mortalidad, pues representa 48% de todas las muertes.¹⁹

Los criterios diagnósticos incluyen los clínicos y patológicos. Los más usados son los del *American College of Rheumatology* de 1990. Incluyen criterios clínicos y patológicos por lo menos cuatro de los siguientes seis criterios: asma, eosinofilia, neuropatía, infiltrados pulmonares y presencia de vasculitis eosinofílica.²⁰

Las manifestaciones clínicas ocurren de igual forma en hombres y mujeres, y comúnmente cursan por diferentes fases:²¹ la fase prodrómica, que se caracteriza por asma y rinitis alérgica, ocurre entre los 20 y 30 años de edad; típicamente, esta fase persiste por varios años. La fase infiltrativa eosinofílica se distingue por eosinofilia periférica y tejidos con infiltración eosinofílica, incluidos los pulmones y aparato gastrointestinal. La fase vasculítica se asocia con signos y síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso, malestar general y fatiga. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 48 años con un rango amplio de 14 a 74 años. El promedio de aparición entre el asma y la vasculitis es de nueve años.²²

Todos los pacientes con síndrome de Churg-Strauss sufren asma, la cual aparece en la edad adulta, con promedio de edad de 35 años. El asma suele ser severa y empeora conforme evoluciona la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes tiene manifestaciones neurológicas. La mononeuritis y la polineuritis evolucionan aun sin tratamiento. Los infartos cerebrales, isquémicos o hemorrágicos, son causa importante de muerte en estos pacientes.²²

La mitad de los pacientes sufre manifestaciones dermatológicas, que incluyen púrpura palpable, nódulos, urticaria y livedo reticularis.

El corazón es uno de los órganos primarios del síndrome de Churg-Strauss.²¹ Puede haber granulomas, vasculitis y daño miocárdico de forma generalizada. La cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca aparece en más de la mitad de los casos. Puede ocurrir pericarditis, infarto agudo de miocardio y cambios electrocardiográficos inespecíficos.

La infiltración eosinofílica en el aparato gastrointestinal se distingue por dolor abdominal, diarrea, sangrado y colitis. Se han reportado casos de isquemia intestinal, pancreatitis y colecistitis, todas éstas empeoran el pronóstico del paciente.²³

La afección renal es común; 25% de los pacientes tiene algún grado de insuficiencia renal, el cual puede incluir proteinuria, glomerulonefritis o insuficiencia renal. La hipertensión arterial sistémica es común.

Los hallazgos de laboratorio muestran eosinofilia mayor de 10% y más de 75% de células blancas en sangre periférica. En ausencia de eosinofilia sistémica puede haber eosinofilia en los tejidos.

Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (AN-CAS) aparecen en 2/3 de los pacientes.²⁴ Hay anomalías no específicas de esta enfermedad, como elevación de la velocidad de sedimentación globular, anemia normocítica normocrómica, IgE elevada, hipergamaglobulinemia, factor reumatoide positivo y anticuerpos antinucleares. El lavado broncoalveolar no es específico porque puede ser positivo en otras eosinofalias pulmonares.

Las alteraciones radiográficas son extremadamente comunes y consisten en infiltrados en parches, no segmentados, bilaterales y tal vez intersticiales o alveolares en apariencia. Puede encontrarse enfermedad nodular o reticulonodular sin cavitaciones, así como derrame pleural y adenopatías hiliares.²⁵

El hallazgo más común en la tomografía de tórax son las opacidades en vidrio despulido y procesos de consolidación de predominio subpleural.²⁵

La angiografía algunas veces se utiliza para el diagnóstico y muestra signos de vasculitis en las arterias coronarias, el sistema nervioso central y los vasos periféricos.

Como en otros síndromes pulmonares eosinofílicos, se desconoce su origen. Es probable que represente un proceso autoinmunitario, porque predominan las características alérgicas y los complejos inmunitarios, así como alteraciones en la inmunidad humoral, la mediada por células T, elevadas concentraciones de IgE y el factor reumatoide positivo. El síndrome de Churg-Strauss se asocia con diversos tratamientos para el asma, como los modificadores de leucotrienos y los corticosteroides inhalados, sin establecer la causa más probable.^{26,27}

Las características del síndrome de Churg-Strauss incluyen: infiltración a tejidos por los eosinófilos, granulomas extravasculares y vasculitis necrotizante, las cuales pueden aparecer solas o asociadas entre sí, y se encuentran en pulmón, corazón, piel, músculos, hígado, bazo y riñones.

La mayoría de los pacientes tiene diagnóstico previo de asma, rinitis o sinusitis y reciben tratamiento con esteroides sistémicos o inhalados. En pacientes con asma severa que no se han diagnosticado con síndrome de Churg-Strauss, el tratamiento del asma retrasa el diagnóstico y enmascara los signos de vasculitis. Los corticosteroides alteran

drásticamente el curso de la enfermedad. Más de 50% de los pacientes sin tratamiento muere tres meses después del diagnóstico, pero los que son tratados, 70% tiene supervivencia de seis años.²⁸

Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia cardíaca, hemorragia cerebral, insuficiencia renal y sangrado gastrointestinal. Se ha observado remisión clínica en 90% de los pacientes tratados. La afectación miocárdica, gastrointestinal y renal reflejan un peor pronóstico. En estos casos, el tratamiento incluye altas dosis de corticosteroides o agentes citotóxicos, como la ciclofosfamida. Cuando se agrega ciclofosfamida al tratamiento no aumenta la supervivencia, sólo disminuye las recaídas y mejora la respuesta clínica al tratamiento. Otras terapias incluyen azatioprina, metotrexate, micofenolato, gamma globulina intravenosa y el INF- α . La plasmaféresis no ha mostrado efectividad en los casos reportados.²²

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que se manifiestan con eosinofilia persistente mayor de 1,500 eosinófilos/mm³, asociado con daño o disfunción a órgano terminal, en ausencia de causas secundarias de eosinofilia.²⁹

Se requieren seis meses para excluir otras causas de eosinofilia, como reacciones adversas a medicamentos; sin embargo, si se cumple el segundo y tercer criterio, no suele esperar los seis meses.³⁰

Los subtipos predominantes del síndrome hipereosinofílico (SHE) son la variante mieloproliferativa y la linfocítica. La variante mieloproliferativa se divide en tres grupos: 1) leucemia eosinofílica crónica con anomalías citogenéticas demostrables y blastos en sangre periférica, 2) PDGFRA asociado con síndrome hipereosinofílico, 3) variante FIP1 negativo asociado con eosinofilia y al menos cuatro de los siguientes: eosinófilos displásicos periféricos, incremento sérico de B12, incremento de la triptasa, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, celularidad de la médula ósea superior a 80%, células en mástil largas y mielofibrosis. La variante hipereosinofilia linfocítica parece ocurrir en respuesta a la producción de citocinas eosinófilopoyéticas, en particular IL-5, por la población clonal de linfocitos T fenotípicamente anormales activados.³¹ En estos pacientes el análisis de reordenamiento de receptor de célula T suele mostrar clones de células T, IgE sérica y timo, y la concen-

tración de quimocinas de activación regulada se encuentra elevada.³¹

En general el síndrome hipereosinofílico aparece frecuentemente en hombres, con relación hombre:mujer de 9:1; la edad promedio es entre 20 y 50 años.

Las tres series más grandes reportan afección hematológica (100%), afección cardiovascular (58%), cutáneas (56%), neurológicas (54%), pulmonares (49%), esplénicas (43%), hepáticas (30%), oculares (23%), y gastrointestinales (23%). Estas manifestaciones son distintas debido a las diferentes variedades de la enfermedad.³⁰

Las manifestaciones extrapulmonares del síndrome hipereosinofílico incluyen infiltración del corazón, aparato gastrointestinal, riñón, hígado, articulaciones y piel. Las manifestaciones cardíacas incluyen miocarditis, fibrosis endomiocárdica y cardiomiopatía restrictiva.³¹

Como en otros síndromes pulmonares eosinofílicos, los pacientes con síndrome hipereosinofílico tienen altas cocentraciones de eosinófilos en sangre. Las manifestaciones pulmonares ocurren en 40% de estos pacientes y se caracteriza por tos, disnea e infiltración pulmonar.³² Aunque a menudo es difícil distinguir entre infiltración pulmonar y derrame en la radiografía de tórax, el edema pulmonar resulta del daño cardíaco. Los hallazgos tomográficos incluyen infiltrados intersticiales, opacidades en cristal opalino y pequeños nódulos. El síndrome hipereosinofílico no está asociado por anticuerpos citoplasmáticos atineutrofílicos (ANCAS).

Cuando hablamos del curso y la respuesta a la terapia, a diferencia de otros síndromes pulmonares eosinofílicos, menos de la mitad de los pacientes con síndrome hipereosinofílico responden a corticoesteroides como terapia de primera línea. Las opciones de tratamiento incluyen hidroxiurea, ciclosporina e interferón, pero el imatinib ha surgido como una importante opción para pacientes con la variante mieloproliferativa. La terapia con anti-interleucina 5 y con mepolizumab también representa una promesa para estos pacientes.³³

REFERENCIAS

1. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-8.
2. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1291-300.
3. Löffler W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrationen. II. Über fluchtige succedan-infiltrate (mit eosinophilie). *Beitr Klin Tuberk* 1932; 79:368-92.

4. Allen JN, Magro CM, King MA. The eosinophilic pneumonias. *Semin Resp and Crit Care Med* 2002; 2(23):127-34.
5. Allen J. Eosinophilic lung diseases. (online) 2004; En: <http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol 18/lesson 13-14/lesson 14.php>
6. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:249-52.
7. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989;321:569-74.
8. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMO'P). *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1235-9.
9. Goetzel E, Luce J. Eosinophilic lung diseases. En: Murray J, Nadel J. *Textbook of Respiratory Medicine*. Filadelfia: Saunders 2000: 1757-73.
10. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
11. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
12. Jelderlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:154-62.
13. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *Am J Roentgenol* 2001;176:1053-8.
14. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMO'P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.
15. Eric Marchand and Jean-François Cordier. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:11
16. Churg J, Strauss L. Allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
17. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8:179-89.
18. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:191-207.
19. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999;122:427-39.
20. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094-100.
21. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1983;63:65-81.
22. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.

23. Conron M, Beynon HLC. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000;55:870-7.
24. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. The diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998;53:743-53.
25. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2000;117:117-24.
26. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-7.
27. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-13.
28. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423-38.
29. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1292-302.
30. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(1):1-27.
31. Klion AD. Recent advances in the diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Hematology* 2005;209-14.
32. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
33. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in the pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59:673-89.