



Eosinofalias pulmonares

Mariela Contrera,¹ Pablo Curbelo,² Ethel Meerovich,³ Luis Piñeyro⁴

RESUMEN. Las eosinofalias pulmonares (EP) son un grupo heterogéneo de afecciones de etiopatogenia diferente, que incluyen formas idiopáticas como la neumonía eosinofílica aguda y crónica, vasculitis pulmonares como el síndrome de Churg-Strauss, reacciones inmunoalérgicas a hongos como la aspergilosis broncopulmonar alérgica entre otras. En general, el diagnóstico se centra en la presentación clínico-radiológica y la confirmación de eosinofilia en el lavado bronquioloalveolar (LBA). La mayoría de estas entidades responden al tratamiento esteroideo, aunque la respuesta es pobre en las vasculitis eosinofílicas. Las recaídas son frecuentes en las formas de eosinofilia crónica. En el presente capítulo se abordarán sucesivamente: Introducción, Clasificación. Aspectos generales, Patogenia de las eosinofalias pulmonares, Diagnóstico de las eosinofalias pulmonares, Aspergilosis broncopulmonar alérgica, Neumonía eosinofílica crónica, Eosinofilia pulmonar simple, Neumonía eosinofílica aguda, Síndrome hipereosinofílico, Síndrome de Churg-Strauss, Granuloma broncocéntrico

Palabras clave: Neumonía eosinofílica, síndrome de Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, lavado bronquioloalveolar.

ABSTRACT. Eosinophilic pneumonias represent a heterogeneous group of pulmonary disorders with different etiologic since idiopathic forms like eosinophilic pneumonia acute and chronic, pulmonary vasculitis, Examples are Churg-Strauss syndrome, immune allergic reactions to fungus, also allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and others. In general the diagnosis is centered in the clinical and radiographic presentation and the confirmation is based on bronchoalveolar lavage (BAL) where the percentage of eosinophils is high, More of this disorders respond very well to steroid treatment although in vasculitis percentage the responds is poor, reactivation is frequent in the chronic eosinophilias. The present chapter is about: Introduction, Classification and General aspects, Pathogenic of the eosinophilic pneumonias, Diagnosis of the eosinophilic pneumonias, Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Chronic eosinophilic pneumonia, Simple eosinophilic pneumonia, Acute eosinophilic pneumonia, Hyper-eosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome, Bronchocentric granuloma.

Key words: Eosinophilic pneumonia, Churg-Strauss syndrome, allergic bronchopulmonary aspergillosis, bronchoalveolar lavage.

INTRODUCCIÓN

Las eosinofalias pulmonares (EP) son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de infiltrados radiológicos y eosinófilos aumentados en sangre periférica y/o parénquima pulmonar. Son enfermedades poco frecuentes y de diagnóstico complejo, por lo que generalmente es el neumólogo quien realiza el diagnóstico y tratamiento.

CLASIFICACIÓN

La primera descripción la realizó Löeffler en 1936, considerando una serie de casos que se presentaron con fiebre, tos, infiltrados radiológicos y eosinofilia periférica. 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. proponen otra clasificación, cuya particularidad se basaba en que las diferentes entidades representaban una misma afección con severidad clínica y patológica variable.¹⁻³

En 1969 Liebow y Carrington proponen el término neumonías eosinofílicas que sustituye a las anteriores denominaciones, introduciendo aspectos de interés: los infiltrados pulmonares podían o no acompañarse de eosinofilia en sangre periférica, reconocen a agentes patógenos como el *Aspergillus fumigatus* y enfatizan la frecuencia de la neumonía eosinofílica crónica.¹⁻³

En los últimos años se han adquirido nuevos conocimientos sobre la inflamación y la lesión pulmonar, pero aún no se conoce exactamente el rol de los eosinófilos

¹ Asistente de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo- Uruguay.

² Prof. Adjunto de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo-Uruguay.

³ Prof. Agregado de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo- Uruguay.

⁴ Profesor de Clínica Neumológica. Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo-Uruguay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Pablo Curbelo.Orinoco 4932/401.

E-mail: curbeli@adinet.com.uy

en cada una de estas entidades, por lo que es difícil realizar una clasificación con una adecuada base científica.

J. Allen en 1996³⁻⁶ propone definir dos grupos de enfermedades: 1) enfermedades en las que los eosinófilos son una parte integral y fundamental de la inflamación y además son parte de la definición de las mismas (Eosinofilia pulmonares) y 2) un grupo de enfermedades que asocian en forma variable eosinófilos aumentados (*Cuadro 1*).

Teniendo en cuenta las múltiples clasificaciones, consideramos que la que propone este autor es de utilidad por su sencillez e incorporación de los conocimientos actuales.

ASPECTOS GENERALES

El recuento de eosinófilos en sangre no es exacto, normalmente se encuentra entre 50 a 250 células/mL. Esto sumado a que en ocasiones en estas enfermedades existe una elevación del total de leucocitos, interesa considerar el número absoluto de eosinófilos más que el porcentaje. La eosinofilia periférica (más de 1,000 y especialmente 1500/mL) es habitual en las EP, pero no es constante. Por el contrario, en el lavado bronquioloalveolar (LBA) interesa el valor porcentual, existiendo menos de 2% de eosinófilos en individuos normales. La eosinofilia en sangre no se correlaciona en forma constante con la presencia de los mismos en el pulmón y paralelamente los eosinófilos pulmonares no se acompañan siempre de eosinófilos en sangre. Otra forma de llegar al diagnóstico de estas enfermedades es por biopsia pulmonar y se considera a la biopsia pulmonar a cielo abierto el "patrón oro" de diagnóstico, aunque habitualmente no es necesario recurrir a la misma, llegando al diagnóstico por otros estudios: imagenológicos, serológicos, LBA y en ocasiones biopsia transbronquial.

Cuadro 1. Clasificación de eosinofilia pulmonares. J Allen.

| |
|---|
| Eosinofilia pulmonares |
| Eosinofilia pulmonar simple |
| Neumonía eosinofílica crónica |
| Neumonía eosinofílica aguda |
| Síndrome hipereosinofílico idiopático |
| Aspergilosis broncopulmonar alérgica |
| Granulomatosis broncocéntrica |
| Síndrome de Churg-Strauss |
| Infecciones por parásitos |
| Enfermedades asociadas a eosinófilos aumentados |
| Granuloma eosinofílico |
| Otras enfermedades intersticiales |
| Neoplasias (linfomas, leucemias) |
| Infecciones por hongos |
| Misceláneas |

PATOGENIA DE LAS EOSINOFILIAS PULMONARES

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. Su activación comienza con un aumento de la proliferación a nivel medular, pasaje a la circulación sanguínea, adhesión a células endoteliales y llegada a los tejidos. Este proceso determina una maduración en la cual el eosinófilo cambia la cantidad y características de los gránulos citoplásmicos. Intervienen en estos cambios múltiples citoquinas, destacándose: IL3, IL5, factor de crecimiento de colonias granulocito-macrocíticas, factor activador plaquetario (PAF) y gamma-interferón.

Los eosinófilos juegan su rol patogénico (citotóxico, activador de células, adhesión celular, etc) en estas enfermedades a través de enzimas, proteínas catiónicas, citoquinas contenidas en los gránulos y receptores de membrana.

Las enzimas 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 (helmintotóxica) y dentro de las citoquinas se conocen varias como IL4, IL12, IL8, factor de necrosis tumoral (FNT) y en particular los leucotrienos. A nivel de 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 efectos de los eosinófilos en los tejidos pueden ser transitorios (por ejemplo broncoconstricción) o irreversibles a través del daño celular, secundario a procesos inflamatorios de la vía respiratoria.^{1,2}

Las EP se caracterizan por la infiltración del parénquima pulmonar por eosinófilos en el estudio histopatológico, pero también se pueden asociar otras células inflamatorias especialmente linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares.

DIAGNÓSTICO DE LAS EOSINOFILIAS PULMONARES

El diagnóstico de las EP se basa en las características clínicas y radiológicas, además de la demostración de eosinofilia alveolar (y/o periférica).

Como fue dicho, el LBA ha sustituido en casi todos los casos a la biopsia pulmonar, la que se requiere excepcionalmente. Si bien el porcentaje de eosinófilos en el LBA es menor al 2% en controles normales, un recuento entre 2 y 25% puede encontrarse en condiciones no específicas, por lo que el punto de corte para el diagnóstico de EP aguda idiopática puede fijarse en más de 20 a 25% y

en más de 40% para la EP idiopática crónica. Un estudio mostró eosinofilia promedio de 37% en el LBA de la neumonía eosinofílica aguda y otro estudio mostró eosinofilia promedio de 57% en el LBA de las formas crónicas.

Además el diagnóstico de EP se refuerza cuando los eosinófilos son las células predominantes en el lavado, exceptuando a los macrófagos.

La eosinofilia periférica se encuentra presente en más del 90% de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica, aunque puede estar ausente, principalmente en las formas agudas.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

La ABPA es la consecuencia de la respuesta inmunoalérgica a múltiples antígenos de varias especies de *Aspergillus* que colonizan la vía aérea. La ABPA es causada casi siempre por *Aspergillus fumigatus* (AF) pero puede ser causada en frecuencia mucho menor por otros hongos como: *Candida albicans*, *Aspergillus terreus*, y otros. Es la forma más frecuente en que las micosis determinan formas broncopulmonares alérgicas.

Las diferentes especies de *Aspergillus* se encuentran en múltiples lugares, de preferencia aquéllos húmedos como el suelo, habitaciones, vegetación, etc. El AF es el que causa más frecuentemente infecciones en el hombre. Dicho hongo puede causar diferentes afecciones, dependiendo fundamentalmente de la situación inmunológica del individuo: aspergilosis invasiva, neumonitis por hipersensibilidad, aspergilosis semiinvasiva (aspergilosis necrotizante crónica), aspergiloma y ABPA.^{4,9}

La ABPA afecta predominantemente a pacientes con asma (2% a 15%) y fibrosis quística (2 a 28%).⁷

PATOGENIA

En la ABPA el hongo coloniza la vía aérea, pero sin invadir el parénquima ni los vasos sanguíneos. Aunque incompletamente conocida, la respuesta inmunológica se desencadena por antígenos aspergilaes a partir de la colonización de AF en la vía aérea.⁷ La respuesta está mediada por IgE e IgG, además de citoquinas liberadas principalmente por los eosinófilos y linfocitos T, que pueden amplificar la respuesta, estimulando el crecimiento del hongo. La lesión pulmonar resultante se traduce en: infiltrados eosinofílicos y obstrucción bronquial por mucus que puede causar atelectasias y en la evolución bronquiectasias.

CLÍNICA

Esta afección se presenta habitualmente en la 3ª y 4ª década de la vida, con episodios recurrentes de tos y

obstrucción bronquial. En asmáticos se observa un cambio en la gravedad de la enfermedad, con crisis más frecuentes y severas acompañadas de síntomas generales como fiebre, anorexia y cefalea. Puede presentarse con tos productiva y obstrucción bronquial secundaria a secreciones (50%), que en la evolución pueden contribuir al desarrollo de bronquiectasias.

Desde el punto de vista radiológico los hallazgos característicos son infiltrados pulmonares, a predominio de lóbulos superiores y perihiliares, casi siempre transitorios, que se resuelven en semanas con o sin tratamiento. La enfermedad puede evolucionar hacia lesiones permanentes que clásicamente son bronquiectasias y fibrosis. Las bronquiectasias se caracterizan por ser centrales y por su ubicación en los lóbulos superiores, presentando la característica disposición en "dedos de guante". La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) aumenta la sensibilidad diagnóstica, y estos hallazgos en un paciente asmático determinan la búsqueda de una ABPA.^{3,7-9}

El recuento de eosinófilos supera 1,000 céls/mL, pero puede ser normal en pacientes que reciben corticoides y se incrementa en las exacerbaciones de la ABPA.^{1,7}

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

El esputo es característicamente de consistencia densa y color marrón. En el cultivo se observan hifas de AF además de eosinófilos, fibrina y cristales de Charcot-Leyden. El AF se puede encontrar en la expectoración frecuentemente, pero es importante tener en cuenta que su hallazgo no es específico de ABPA.

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

La demostración de niveles elevados de anticuerpos IgE e IgG específico para AF es el estudio diagnóstico de elección, realizado por ELISA o inmunofluorescencia. Habitualmente la IgE total alcanza valores mayores a 1,000 ng/mL, por lo general varios miles, por lo tanto una IgE normal es altamente específica para excluir el diagnóstico de ABPA. Los pacientes asmáticos pueden presentar niveles elevados de IgE total, aunque no alcanza los niveles encontrados en la ABPA.

Las precipitinas son anticuerpos IgG contra antígenos aspergilaes, realizado con técnica de doble difusión en gel. Están presentes en el 70 a 90% de pacientes con ABPA, pero no son específicas, debido a que pueden estar presentes en un 1 a 10% de los sujetos normales, en 14% de asmáticos y en 20% con neumonitis por hipersensibilidad.¹

Los tests cutáneos usados clásicamente (reacción cutánea positiva inmediata), tienen una alta sensibilidad pero

baja especificidad; 25% de los asmáticos sin ABPA pueden tener reacciones positivas.^{7,8}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1977 se publicaron los criterios diagnósticos que han sido utilizados clásicamente (*Cuadro 2*).^{1,7}

En los últimos años se han propuesto modificaciones con el objetivo de realizar un diagnóstico y tratamiento más precoz. Greenberger⁸ ha sugerido un número menor de criterios que están basados principalmente en los resultados de los estudios inmunológicos (*Cuadro 3*). Según este autor frente a la sospecha clínico-radiológica de esta enfermedad y de acuerdo al resultado de los estudios inmunológicos se puede realizar el diagnóstico de ABPA.

EVOLUCIÓN

La historia natural de la ABPA no está bien establecida y no se puede predecir, aunque existen evidencias que el retraso en el diagnóstico aumenta la probabilidad de secuelas fibróticas. Se definen clásicamente 5 estadios que permiten definir la conducta terapéutica y el tipo de respuesta esperada para cada estadio.

Estadio I: elementos clínicos y radiológicos de ABPA con niveles elevados de IgE e IgG concomitantes o dife-

Estadio II: resolución de los elementos clínicos y paraclínicos anteriores por un periodo no menor a 3 meses.

Estadio III: reaparición de hallazgos compatibles con ABPA.

Estadio IV: persistencia de actividad inmunológica aunque pueden no existir infiltrados radiológicos. Se debe mantener la terapia con corticoides a las dosis estipuladas para el estadio anterior.

Cuadro 2. Diagnóstico de ABPA. Criterios de Rosenberg.

Antecedentes de asma o fibrosis quística
 Eosinofilia en sangre (> 1,500)
 Reacción cutánea positiva a antígenos aspergilaes
 Precipitinas contra antígenos de AF
 IgE > 1,000 u/mL
 Infiltrados radiológicos
 Bronquiectasias proximales
 IgE e IgG específicas para antígenos de AF

Cuadro 3. Diagnóstico de ABPA. Criterios de Greenberger.

Antecedentes de asma
 IgE total elevada
 Tests cutáneos positivos para AF
 Aumento de IgE o IgG específica

Estadio V: aparición de lesiones fibrosas y bronquiectasias con actividad inmunológica que requiere mantener tratamiento con corticoides.

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento tiene 2 objetivos principales: 1) actuar sobre la respuesta inmunológica a través de los corticoides (GC) y 2) eliminar la infección por AF, que perpetúa la liberación de antígenos y la lesión tisular progresiva, a través de antimicóticos.⁴

Se utiliza prednisona 0.5/mg/kg día por periodos variables, inicialmente no menor a 6 meses, dependiendo posteriormente de la evolución radiológica y los títulos de IgE total e IgG.

Los infiltrados radiográficos mejoran rápidamente de tal forma que, si no se observa este hecho en el primer mes, deben plantearse complicaciones como atelectasias por impactación mucosa.¹

La IgE total desciende un 30% en los primeros 2 meses de tratamiento y debe dosificarse mensualmente; los valores de IgE específica no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Muchos autores recomiendan que una vez alcanzada y mantenida la remisión, se debe mantener una dosis de 5 a 10 mg/día de prednisona por 2 a 4 meses.

En los últimos años se ha introducido el uso de itraconazol, publicándose estudios⁷ sobre la efectividad de esta droga con diferentes diseños, número de pacientes y en etapas diferentes de la enfermedad, por lo cual no existe una indicación consensuada del uso del mismo. Los resultados del primer estudio, randomizado, caso-control, publicado por Stevens et al.⁸ con itraconazol (400 mg/día) por 16 semanas mostró una reducción de 50% de la dosis de GC, 25% de reducción de IgE, 25% de mejoría en la función pulmonar y evidencia de menos lesiones radiológicas. Otras drogas antimicóticas como la anfotericina B y fluconazol no han demostrado ser útiles.

Se considera que los GC son la droga de elección para la ABPA y que el itraconazol se debe introducir cuando no existe la respuesta esperada con los primeros en los plazos mencionados y con el objetivo de disminuir la dosis de los mismos y sus efectos colaterales.

Se han publicado estudios no controlados que muestran el beneficio del uso asociado de GC inhalados (beclometasona), pero su efectividad no está demostrada.^{1,7}

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA (“ENFERMEDAD DE CARRINGTON”)

Se define como la existencia de infiltrados eosinofílicos pulmonares, acompañados de eosinofilia alveolar y generalmente eosinofilia periférica asociada, de causa des-

conocida.¹ Carrington describió la primera serie de casos en 1968 y planteó los criterios diagnósticos (*Cuadro 4*).

Es frecuente que la neumonía eosinofílica crónica (NEC) sea incluida para su estudio dentro de las enfermedades intersticiales. Es difícil conocer su frecuencia debido a las dificultades derivadas de los diferentes criterios y métodos diagnósticos utilizados en los estudios de prevalencia e incidencia existentes de estas enfermedades. Comparando datos de diferentes países la NEC constituye de 1.1 a 2.5% del conjunto de enfermedades intersticiales.¹⁰

HISTOPATOLOGÍA

Es una enfermedad de etiología desconocida,¹¹ observándose desde el punto de vista histopatológico infiltrados con abundantes eosinófilos a nivel alveolar e intersticial. A veces existe bronquiolitis obliterante y raramente se asocia con vasculitis.

CLÍNICA

La edad de presentación más frecuente es la 5ª década, y predomina en el sexo femenino.

Los síntomas se instalan en semanas o meses y se caracterizan por tos habitualmente seca, disnea, fiebre, repercusión general, sudoración nocturna y en ocasiones puede existir hemoptisis.^{11,12} La insuficiencia respiratoria aguda severa es excepcional y cuando se presenta, plantea diagnóstico diferencial con la neumonía eosinofílica aguda.

El asma y la NEC están frecuentemente asociados (50%) y su influencia recíproca en la clínica y evolución de ambas enfermedades es variable. En un trabajo reciente se estudió un grupo de 53 pacientes con NEC, de los cuales 41 eran asmáticos.¹³ Los resultados de este estudio evidenciaron que en 26 pacientes el asma precedió a la eosinofilia, en 8 el diagnóstico fue simultáneo y en los 7 restantes apareció en los meses siguientes (17 ± 12 meses). La NEC se presentó de la misma forma en ambos grupos de pacientes, aunque en los asmáticos los niveles de IgE fueron más elevados. Los pacientes

Cuadro 4. Criterios diagnósticos de neumonía eosinofílica crónica.

Inicio subagudo
 Hipoxemia leve
 Infiltrados difusos periféricos
 Eosinofilia en LBA y sangre
 Ausencia de infecciones por parásitos u hongos
 Ausencia de fármacos
 Respuesta completa y precoz a corticoides
 Recidiva frecuente al suprimir esteroides

asmáticos presentaron menor número de recaídas, lo cual se adjudicó a la utilización de GC inhalatorios y la NEC determinó asma más severo en la evolución, siendo en 25% de los casos corticodependiente.

La NEC no se asocia a síntomas de compromiso de otros parénquimas, sin embargo se han publicado algunos casos de pacientes con NEC que en la evolución desarrollan síntomas compatibles con el síndrome de Churg-Strauss.¹⁴ Se han comunicado algunos casos de NEC que posteriormente desarrollan manifestaciones sistémicas (vasculitis cutánea y mononeuritis múltiple) concomitantemente con la suspensión de los GC, realizándose el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss por histopatología. Se postulan diferentes hipótesis para este hecho, que vinculan la respuesta inmunológica conocida en las eosinofilias, a antígenos que podrían determinar síndromes clínicos de superposición.

La radiografía de tórax muestra opacidades con aspecto de infiltrados de distribución periférica y basal, bilateral, que en algunos casos pueden ser migratorias.^{1,3,12} La clásica "imagen en negativo del edema pulmonar" se observa en no más de 25%¹ de los pacientes y no es específica (se puede ver en sarcoidosis, BOOP, etc). Las imágenes condensantes, cavitadas, nodulares o derrame pleural son excepcionales.

La TAC evidencia mejor las imágenes parenquimatosas: "opacidades en vidrio deslustrado" o condensantes y muestra adenopatías mediastinales hasta en un 50%.²

La eosinofilia periférica está presente en aproximadamente 90% de los pacientes y suele ser leve a moderada (1,000 cels/cc).¹⁵ El recuento diferencial promedio de la eosinofilia periférica es del 26%.

El LBA es el procedimiento diagnóstico más importante, haciendo la biopsia innecesaria en la mayoría de los casos. La eosinofilia en el LBA está presente en todos los casos, con un recuento promedio del 58%.¹³ El recuento de eosinófilos en el LBA puede ser subdiagnosticado y confundido con la presencia de neutrófilos, ya que los eosinófilos alveolares pueden ser multinucleados y con degranulaciones.

El LBA muestra además aumento de citoquinas (IL5, IL10 y proteína básica mayor). La VES se eleva en forma constante y en menor proporción la IgE.^{2,3}

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La resolución espontánea puede observarse hasta en 10% de los pacientes. Sin embargo la rápida respuesta clínica y radiológica con el tratamiento con GC es el hecho característico que además constituye un criterio diagnóstico.

El tratamiento está basado en el uso de GC por periodos prolongados, 6 a 12 meses, a dosis de 0.5-1 mg/kg con un descenso gradual, de acuerdo a los criterios de

remisión. Aunque la respuesta a los GC es absolutamente favorable, en más del 50% de los pacientes existen recaídas, asociadas al descenso o suspensión de GC.¹⁻⁴ Los GC inhalatorios se han propuesto como medida para evitar recaídas que a veces sólo se evitan con tratamiento corticoideo crónico a las menores dosis posibles. En las formas evolutivas de la enfermedad se desarrolla fibrosis pulmonar en aproximadamente 5% de los casos.

EOSINOFILIA PULMONAR SIMPLE (SÍNDROME DE LOFFLER)

Esta enfermedad corresponde al síndrome descrito por Loeffler en 1932 caracterizado por infiltrados pulmonares migratorios, eosinofilia y síntomas escasos o incluso ausentes.¹⁻⁵

La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares y/o intersticiales uni o bilaterales, transitorias y migratorias, de localización periférica.

Existen tres tipos: la causada por parásitos, la provocada por drogas y las formas idiopáticas.

Los parásitos responsables pueden ser diversos (*Cuadro 5*), siendo los más frecuentes *Toxocara canis* y el *Ascaris lumbricoides*. En este caso, una vez que los huevos han ingresado al intestino, se desarrolla la forma larvaria que migra por la circulación sanguínea y linfática, alcanzando los capilares pulmonares. En éstos se desarrolla la forma adulta que pasa al sector alveolar, pudiendo alcanzar la vía aérea superior y expulsarse o ser deglutida. El tránsito pulmonar causa los síntomas que constituyen el síndrome de Loeffler. Se debe tener en cuenta que el diagnóstico por estudio coproparasitario tiene una latencia de semanas con respecto a los síntomas respiratorios, debido a que la forma adulta alcanza el intestino posteriormente al pasaje pulmonar.¹

Para *Toxocara canis* debe solicitarse la serología de mayor sensibilidad diagnóstica que el coproparasitario.

Son múltiples las drogas y sustancias químicas que pueden determinar diferentes formas de eosinofilia pulmonar, la más frecuente es el síndrome de Loeffler, aun-

Cuadro 5. Parásitos causantes de eosinofilia pulmonar.

Ascaris sp
Toxocara sp
Equinococos sp
Entamoeba histolytica
Estrongiloides estercoralis
Necator americano
Ancylostomas sp
Esquistosoma sp
Triquinella spiralis
Wucheria bancrofti

que se han observado eosinofilia crónicas y algunos casos de neumonía eosinofílica aguda. Progresivamente se van incorporando agentes potencialmente causantes: fármacos, químicos y más recientemente el uso de drogas como la cocaína.

Las formas idiopáticas representan hasta un tercio de los casos de eosinofilia pulmonar simple.

Los síntomas se resuelven mayoritariamente en forma espontánea en un periodo de 1 mes aproximadamente; en pocas ocasiones requiere tratamiento con GC.^{1,2,12}

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA

La neumonía eosinofílica aguda (NEA) es una entidad de escasa frecuencia, de causa desconocida.^{1,2} Se plantea que constituye una reacción de hipersensibilidad a algún tipo de antígeno inhalado. Los síntomas son de instalación rápida, desde horas a pocos días, con fiebre elevada, dolor pleurítico, mialgias y disnea con instalación rápida de insuficiencia respiratoria que muchas veces requiere ventilación mecánica. Por lo general no existen antecedentes de asma o alergia previa.

En la radiografía se pueden encontrar escasos infiltrados difusos. El hemograma muestra un número muy elevado de glóbulos blancos, pero a diferencia de las eosinofilia antes mencionadas el número de eosinófilos puede ser normal o escasamente elevado. Por el contrario en el LBA se observa un elevado número de eosinófilos (promedialmente 37%).¹⁶ A diferencia de las formas crónicas el LBA muestra un recuento elevado mixto con aumento concomitante de linfocitos (20%) y neutrófilos (15%). Los niveles de IgE pueden elevarse en algunos pacientes. La biopsia pulmonar muestra eosinófilos y edema en los espacios alveolares, la pared bronquial y el intersticio.

El principal diagnóstico diferencial es la neumonía aguda infecciosa, de etiología bacteriana o viral y en forma menos frecuente por hongos, como AF (formas invasivas) y *Coccidioides immitis*.¹

El diagnóstico de NEA es de exclusión, por lo cual se mantendrá el tratamiento antibiótico aún iniciados los GC y en caso de no existir respuesta favorable se debe pensar 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) presentando, en este caso, el LBA con escasos eosinófilos y predominio de neutrófilos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la NEA se realiza con GC, con respuesta rápida en 24 a 48 horas. Se utiliza metilprednisolona en los primeros 3 días y luego prednisona, 40 a 60

mg/día por 2 a 4 semanas. La respuesta, por lo general es buena, aunque el pronóstico dependerá del grado de insuficiencia respiratoria. En la evolución, generalmente no se observan recaídas. Se recomienda el tratamiento empírico con GC en caso de haber planteado los diagnósticos diferenciales y no haber obtenido una respuesta terapéutica adecuada con agravamiento del paciente.^{1,2}

La NEA es una entidad de difícil diagnóstico y por lo general de presentación grave, en la cual la administración de GC cambia el pronóstico del paciente. Teniendo en cuenta este planteo en un paciente con insuficiencia respiratoria severa e infiltrados pulmonares de causa inexplicable se debe solicitar precozmente un LBA para intentar realizar el diagnóstico.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad de causa desconocida, de frecuencia muy baja y potencialmente grave. Se ha preferido el término de síndrome teniendo en cuenta que puede ser la expresión de diferentes enfermedades (por ejemplo hematológicas que se acompañan de eosinófilos aumentados en sangre).¹ Se ha determinado que existe una proliferación anormal de linfocitos T helper que determina secundariamente la proliferación de eosinófilos. Se presenta en la 3ª a 4ª década de la vida, con predominio en el sexo masculino y su evolución es subaguda durante varios meses.^{2,3}

CLÍNICA

La evolución es subaguda y los síntomas generales son: fiebre, sudoración nocturna y repercusión general. A nivel respiratorio: tos, dolor pleurítico y disnea leve y progresiva.

Se destaca el compromiso de múltiples parénquimas: afectación cardíaca (lesión valvular, miocardiopatía restrictiva, trombosis murales), tracto gastrointestinal, renal, articular, piel y muscular. La enfermedad tromboembólica ocurre en 2/3 de los pacientes y es más frecuentemente arterial que venosa.^{2,4} Se expresa como hemorragias esplénicas y en forma más alejada infartos renales o esplénicos, trombosis venosa profunda, embolismos de arterias femorales y accidentes cerebrovasculares.

En la radiografía se encuentran opacidades intersticiales, y derrame pleural en la mitad de los casos. La eosinofilia es muy elevada, de 30 a 70% con recuentos de glóbulos blancos discretamente elevados e IgE aumentada. En el LBA también se observan porcentajes de 50 a 70% de eosinófilos.

Para llegar al diagnóstico es fundamental descartar otras patologías como enfermedades del colágeno, síndromes protrombóticos y hemopatías. El recuento de eosinófilos debe estar notoriamente elevado.

El tratamiento es con GC orales por plazos variables (no menor a 6 meses), observándose una respuesta favorable en la mitad de los casos que se traduce por mejoría evidente de los síntomas y un descenso de eosinófilos de gran magnitud. También se han utilizado otras drogas como los inmunosupresores, el interferón, el etopósido, la hidroxiurea y la vincristina con resultados favorables en algunos casos.

GRANULOMATOSIS ALÉRGICA Y ANGEÍTIS (SÍNDROME DE CHURG- STRAUSS)

Es una vasculitis de incidencia baja (aproximadamente 2 a 4 casos por millón de habitantes/año), que afecta a individuos de mediana edad, sin diferencia de sexo y de causa desconocida.^{2,17,19}

CLÍNICA

Los pacientes tienen siempre el antecedente de asma y/o rinitis alérgica. En forma rápida desarrollan una importante eosinofilia en sangre periférica (más de 1,500 células/mL aunque puede llegar a 10,000 células) e infiltración tisular por eosinófilos, principalmente el pulmón y el aparato digestivo. En los meses o años siguientes se desarrolla una vasculitis sistémica de características semejantes a la poliarteritis nodosa.

El compromiso del aparato respiratorio es constante y es el más importante; se traduce por rinitis, sinusitis y pólipos nasales.

A nivel pulmonar el hallazgo radiológico más frecuente son los infiltrados radiológicos transitorios, aunque se pueden observar nódulos y un patrón intersticial difuso, derrame pleural y adenopatías hiliares.

El compromiso extrarrespiratorio ocurre en la piel, donde aparecen nódulos, púrpura o urticaria. En el sistema nervioso puede dar una mononeuritis múltiple y en el sector digestivo se expresa como dolor abdominal recurrente o agudo. En lo cardiovascular provoca insuficiencia cardíaca y pericarditis. Existen síntomas generales: fiebre, repercusión general y artromialgias. Además de los hallazgos radiológicos y la eosinofilia, la paraclínica muestra IgE y VES elevada, el factor reumatoideo en ocasiones está elevado y aparece anemia.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son positivos en un 50 a 60% de los casos, más frecuentemente los pANCA que los cANCA. El LBA muestra un porcentaje elevado de eosinófilos; la biopsia transbronquial no es de utilidad y en algunos casos seleccionados se debe recurrir a la biopsia pulmonar quirúrgica para el diagnóstico.¹⁸

La anatomía patológica muestra una vasculitis necrotizante, principalmente de pequeñas arterias y venas; los

granulomas extravasculares son frecuentes, así como la infiltración de eosinófilos a nivel intersticial y alveolar.

Los diagnósticos diferenciales del síndrome de Churg-Strauss son la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nodosa (PAN).^{1,2,19} La granulomatosis de Wegener también afecta el aparato respiratorio, en forma preferencial el aparato respiratorio superior, determinando lesiones ulceradas. Estas lesiones también se pueden encontrar en el aparato respiratorio inferior (tráquea, bronquios) y a nivel pulmonar se expresa como nódulos pulmonares, por lo general múltiples, cavitados o no. A diferencia del síndrome de Churg-Strauss, la granulomatosis de Wegener presenta afectación renal en un alto porcentaje de casos, no existe historia de atopia y el perfil inmunológico se caracteriza por una alta sensibilidad y especificidad de los cANCA y pANCA.

La PAN es una vasculitis que involucra los vasos de mediano calibre y no afecta habitualmente el pulmón ni se acompaña de eosinofilia, aunque también presenta ANCA positivos. Los otros diagnósticos diferenciales como la NEC, no se acompañan de compromiso extrarrespiratorio y el SHE difiere principalmente en sus síntomas respiratorios y en la ausencia de lesiones de vasculitis.²

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es con prednisona 40 a 60 mg/día, descendiendo la dosis a medida que se logra la remisión; por lo general debe mantenerse 1 año. En caso de no existir respuesta se agregan ciclofosfamida o azatioprina. La ciclofosfamida se prefiere en casos más severos y la azatioprina en casos más leves o como opción para reducir los GC. La supervivencia es mayor al 60% a los 5 años. Pueden existir recaídas hasta en 25% de casos y la afectación cardiaca y gastrointestinal son indicadores de mal pronóstico.^{1,2,17,18}

GRANULOMA BRONCOCÉNTRICO

Esta entidad se caracteriza por el reemplazo del epitelio bronquial por un tejido necrotizante y granulomatoso; el parénquima circundante puede mostrar cambios inflamatorios crónicos y eosinófilos con cristales de Charcot-Leyden. Es un diagnóstico de exclusión, teniendo en cuenta que existen varias enfermedades de mayor frecuencia que esta entidad que pueden expresarse por granulomas bronquiales como: infecciones por micobacterias y hongos, granulomatosis de Wegener y la poliarteritis reumatoidea. Se han descrito casos de ABPA asociados a granulomatosis broncocéntrica (eosinofilia tisular y en sangre, biopsias positivas para AF y cultivos de esputo con AF). Existe un grupo de pacientes en los

que en la biopsia pulmonar predominan los neutrófilos sobre los eosinófilos y no se acompañan de eosinofilia en sangre.

En la radiografía de tórax se observan diferentes imágenes: las formas nodulares o masas solitarias son el hallazgo más habitual en la radiografía de tórax. Menos frecuentemente se ven infiltrados en los lóbulos superiores y unilaterales.

Esta entidad es diferente al granuloma eosinófilo, enfermedad que consiste en la proliferación anormal de células de Langerhans en los pulmones y secundariamente en otros órganos. La presentación clínica e imagenológica es diferente de la del granuloma broncocéntrico y aunque en la biopsia pulmonar se pueden observar eosinófilos, el hallazgo distintivo son las áreas de fibrosis estelares con histiocitos atípicos (células de Langerhans). No se encuentran eosinófilos en el LBA ni en sangre.^{2,3}

TRATAMIENTO

Los GC son efectivos en la mayoría de los pacientes, pero es fundamental descartar las causas infecciosas de granulomas para iniciarlos.

REFERENCIAS

1. Goetzl E, Luce J. Eosinophilic lung diseases. En: Murray J, Nadel J. Textbook of Respiratory Medicine. Filadelfia: Saunders 2000: 1757-1773.
2. Cordier J F, Eosinophilic pneumonias. En: Schwarz-King, Interstitial Lung Disease, Fourth Edition, BC Decker Inc, Hamilton- London, 2003: 657-700.
3. Allen JN, Magro CM, King MA. The Eosinophilic Pneumonias, Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2002; 2(23): 127-134.
4. Allen J. The eosinophilic lung diseases. (on line) 1994: 1-45. En: http://home.columbus.rr.com/allen/eosinophilic_lung_diseases.htm
5. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 5: 1423-1438.
6. Allen J. Eosinophilic lung diseases. (on line) 2004; En: http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol_18/lesson_13-14/lesson_14.php
7. Vlahakis N, Aksamit T. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Mayo Clin Proc 2001; 76(9): 930-938.
8. Stevens DA, Schuartz Hj, Lee JY. A randomized trial of itroconazole En: allergic bronchopulmonary aspergillosis. N England J Med 2000; 342: 756-762.
9. Nawaz A, Jones C, Macdonald S, Panigrahi H. Aspergillosis, Thoracic. emedicine (on line) 2003; 1-13. En: <http://www.emedicine.com/radio/topic55.htm>
10. Thommer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedis M. Comparison of registries of interstitial lung disease in

- three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18 (Supp.32): 114-118.
11. Marchand E, Cordier J. Idiopathic Chronic eosinophilic pneumonia. Orphanet encyclopedia (on line) 2002; 1-5. En: <http://www.orpha.net/data/Patho/GB/uk-ICEP.pdf>
 12. Hechavarría J, Rodríguez R, Pavón M. Eosinofilia pulmonar. Consideraciones generales. *Rev Cubana Med* 2001; 40(4): 259-265.
 13. Marchand E, Etienne-Mastrorioni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they in each other? *European Respiratory Journal* 2003; 7(22): 8-13.
 14. Steinfeld S, Goldstein M, De Vuyst P. Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 1994; (7): 2098.
 15. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel A-B, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine* 1998; 77: 299-312.
 16. Pope-Harman AL, Davis WB, Christoforidis AJ, Allen ED, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of fifteen cases and review of the literature. *Medicine* 1966; 75: 334-342.
 17. Savage COS, Harper L, Ada D. Vasculitis sistémica primaria. *The Lancet* 1997; 349: 553-558.
 18. Romero BF, Zea MAC, Alvarez-Mon SM. Vasculitis asociadas a ANCA. *Medicine* 1997; 7(57): 2596-2605.
 19. Murray K. Wegener's Granulomatosis, Churg-Strauss Syndrome and related disorders. In: Bordow R, Ries A, Morris T. *Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine*. Filadelfia: Lippincott Williams-Wilkins 2001: 485-486.

