

# Síndromes de infiltrados pulmonares con eosinofilia

Dr. Julio Maggiolo, Dra. Lilian Rubilar

Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

## Resumen

Los síndromes de infiltrados pulmonares con eosinofilia (síndromes PIE) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes poco frecuentes, de diferente etiopatogenia y presentación clínica variable. Estos cuadros tienen en común la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica, en el lavado broncoalveolar y en el intersticio pulmonar; aunque además pueden existir síntomas sistémicos. Actualmente se recomienda clasificar a los síndromes PIE según la etiología en idiopáticos y secundarios. Dentro de los primeros se encuentran la eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Loeffler), neumonía eosinofílica aguda, neumonía eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico idiopático, granulomatosis alérgica o síndrome de Churg-Strauss y granulomatosis broncocéntrica. Los secundarios incluyen la aspergilosis broncopulmonar alérgica, eosinofilia inducida por parásitos (forma más frecuente en pediatría) y por drogas. Los corticoides constituyen el tratamiento de elección, en cambio cuando la etiología son parásitos la terapia debe ser hecha con fármacos antiparasitarios. Se debe tener un alto índice de sospecha en el diagnóstico, debido a la escasa frecuencia que presentan estos síndromes y a la significativa morbilidad y en ocasiones mortalidad, especialmente la neumonía eosinofílica aguda, que se manifiesta frecuentemente con insuficiencia respiratoria severa de etiología desconocida.

**Palabras Claves:** Síndromes, infiltrados pulmonares, eosinofilia, lavado broncoalveolar, corticoides.

## INTRODUCCIÓN

Loeffler en el año 1932 fue el primero que describió un síndrome clínico consistente en eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares y síntomas sistémicos variables, esta constelación de hallazgos posteriormente fue conocida como síndrome de Loeffler<sup>(1)</sup>. Reeder y Goodrich en 1952 agregaron entidades similares al síndrome Loeffler, estos investigadores sugirieron la denominación de infiltrados pulmonares con eosinofilia o síndromes PIE<sup>(2)</sup>.

En 1969 Carrington y colaboradores proponen el término neumonía eosinofílica, describiendo con mayor detalle a la crónica, otro aspecto interesante es que los infiltrados pulmonares podían o no acompañarse de eosinofilia periférica, en ocasiones la eosinofilia sólo se observa en el lavado broncoalveolar (LBA) y en el parénquima pulmonar, además estos autores incluyen dentro de las etiologías a patógenos como *Aspergillus fumigatus*<sup>(3)</sup>.

Debido al mejor entendimiento de las etiologías, de las distintas presentaciones clínicas y de la historia natural de estos síndromes la nomenclatura fue cambiada por Allen y Davis, los que recomendaron en 1994 clasificarlos según su etiología en idiopáticos y secundarios<sup>(4)</sup>. Dentro de los primeros se incluyen: la eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Loeffler), neumonía eosinofílica crónica (NEC), neumonía eosinofílica aguda (NEA), síndrome hipereosinofílico idiopático

(SHEI), asociadas a vasculitis o granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss) y granulomatosis broncocéntrica. Los secundarios engloban la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la eosinofilia inducida por parásitos y medicamentos. Estos mismos autores también clasificaron a estos síndromes según si presentan eosinofilia como parte fundamental de la inflamación o si se asocian en forma variable a eosinofilia (Tabla 1)<sup>(4)</sup>.

Los síndromes PIE son poco frecuentes, existen escasos reportes en pediatría con la excepción de la eosinofilia inducida por parásitos, por lo que en el diagnóstico se debe tener un alto índice de sospecha<sup>(5)</sup>. Oermann y colaboradores en el año 2000 encontraron en la población pediátrica una razón mujer: hombre de 2:1, en cambio en adultos esta relación es de 1,5:1, la explicación de este hallazgo se desconoce. La edad de comienzo en pediatría es muy variable<sup>(6)</sup>.

## GENERALIDADES

Los eosinófilos son células tisulares, debido a que el mayor número se encuentra en los tejidos próximos al contacto con diferentes antígenos, especialmente en la piel, pulmones, aparato gastrointestinal y urinario. En el recuento periférico de eosinófilos importa el valor absoluto, el cual es variable, se considera normal entre 50 a 250/ml (2-5% de los leucocitos periféricos). Se define eosinofilia cuando el número absoluto es mayor o igual a 450 a 500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>. Se han establecido tres grados de eosinofilia: leve cuando el recuento está entre 450 y 1499 eosinófilos/mm<sup>3</sup>; moderada entre 1500 y 4999 eosinófilos/mm<sup>3</sup> y severa cuando supera los 5000/mm<sup>3</sup><sup>(7)</sup>. En el LBA el recuento de eosinófilos se debe

Correspondencia: Dr. Julio Maggiolo. Pediatra Broncopulmonar. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés. E-mail: Maggiolojulio@gmail.com

Tabla 1.- Clasificación de las eosinofilias pulmonares.

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

Tomado y modificado de Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 5: 1423-38.

expresar en porcentaje, siendo el valor normal inferior a 2% (4). Los síndromes PIE presentan principalmente infiltración eosinofílica a nivel pulmonar, pero también se pueden encontrar otras células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos, entre otras.

## PATOGENIA

La proliferación de eosinófilos en la médula puede ser producida por alérgenos, parásitos, irritantes, infecciones, anticuerpos, drogas, entre otros desencadenantes. Este proceso es dependiente de linfocitos Th2 e intervienen citoquinas, como interleuquina (IL)-3, IL-4, IL-5, esta última es importante en la proliferación y maduración de los eosinófilos, además del factor estimulante de colonias granulocítico (GM-CSF), factor activador plaquetario (PAF), interferón gamma, entre otros. Luego se produce la llegada de los eosinófilos a la sangre, adhesión al endotelio y finalmente el pasaje a los tejidos, en todos estos fenómenos se requiere la presencia de quimioquinas como el PAF, C5a, IL5, IL3, GM-CSF y quimioquina selectiva de eosinófilos RANTES.

Durante la degranulación los eosinófilos liberan potentes mediadores inflamatorios, como enzimas, proteínas catiónicas y citoquinas, los que pueden producir activación y adhesión de células, además de citotoxicidad. Dentro de las enzimas

se encuentran la peroxidasa, B glucuronidasa, fosfatasa ácida, histaminasa, fosfolipasa D y la lipofosfolipasa, esta última forma los cristales de Charcot-Leyden. Las proteínas más importantes son la básica mayor, neurotoxina, citotóxica (helmintotóxica) y finalmente las citoquinas como IL-4, IL-12, IL-8, factor de necrosis tumoral y leucotrienos(8,9). Los eosinófilos en los tejidos pueden producir efectos transitorios como broncoconstricción o irreversibles como necrosis.

## DIAGNÓSTICO

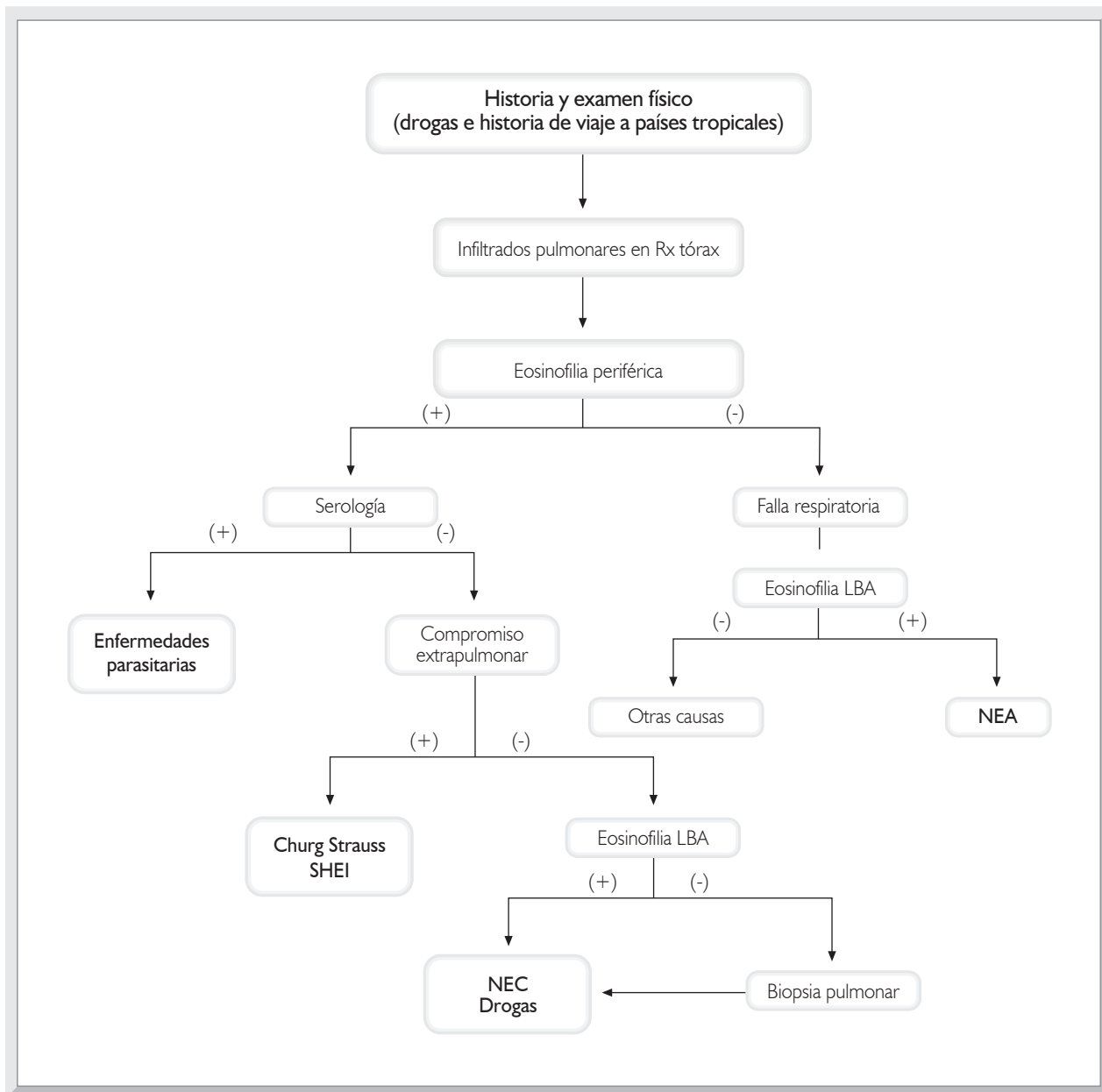
Debe ser orientado por las características clínicas, la demostración de eosinofilia sanguínea y/o alveolar, además de los hallazgos radiológicos. Muchos de estos síndromes se pueden clasificar dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales, presentando sintomatología similar, la cual es inespecífica, manifestada por tos, fiebre, disnea, taquipnea, retracciones, crépitos, pérdida de peso, en cambio las sibilancias, broncorrea, dolor torácico y hemoptisis, se observan menos frecuentemente(6).

La eosinofilia periférica era considerada una condición sine qua non, la que habitualmente es mayor de 1000 a 1500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, sin embargo, en la NEA, entidad potencialmente fatal, es mínima o incluso ausente, por esto en todo paciente con insuficiencia respiratoria aguda severa o neumonía atípica en que no se demuestra etiología, se debe practicar LBA en busca de un porcentaje elevado de eosinófilos, con el objeto de tener el diagnóstico y aplicar un tratamiento adecuado, lo que habitualmente permite salvar la vida del paciente(10). En el LBA un recuento de 2 a 25% puede encontrarse en condiciones inespecíficas, en cambio en los síndromes PIE el porcentaje habitualmente es mayor de 20%, siendo los eosinófilos las células predominantes a excepción de los macrófagos(5).

Los hallazgos radiológicos en los síndromes PIE generalmente son inespecíficos, los infiltrados en la radiografía (Rx) tórax pueden ser intersticiales, alveolares o mixtos, habitualmente son bilaterales y difusos. Radiológicamente la eosinofilia inducida por parásitos se manifiesta por infiltrados fugaces y migratorios. En la NEC se observa la clásica imagen de "fotografía negativa de edema pulmonar", caracterizada por compromiso de las zonas apicales y periféricas, con indemnidad de las zonas centrales e inferiores(11,12). La Rx tórax en la ABPA muestra infiltrados fugaces, mediante la tomografía computada (TC) de tórax se pueden evidenciar bronquiectasias centrales(13,14). En la NEA puede encontrarse un derrame pleural de escasa cuantía, que contiene un alto porcentaje de eosinófilos(10). La imagenología además es útil en determinar la extensión del compromiso pulmonar, elegir los sitios óptimos para obtener la biopsia pulmonar y la respuesta al tratamiento.

La biopsia pulmonar es el *gold standard* en el diagnóstico, aunque habitualmente no es necesaria, llegando al diagnóstico mediante estudios imagenológicos, serológicos y LBA. Oermann y colaboradores sugirieron un algoritmo cuyo objetivo es establecer un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento adecuado (Figura 1)(6).

Figura 1.- Algoritmo: Diagnóstico diferencial síndromes PIE en pediatría.  
Modificado de Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE, Cosio C, Fan LL.  
Pulmonary infiltrates with eosinophilia síndromes in children. J Pediatr 2000; 136: 351-58.



LBA: lavado broncoalveolar; SHEI: síndrome hipereosinofílico idiomático; NEA: neumonía eosinofílica aguda; NEC: neumonía eosinofílica crónica.

## TRATAMIENTO

En el síndrome de Loeffler y en la eosinofilia inducida por drogas requieren terapia de soporte, en este último caso además se debe suspender el medicamento responsable.

Ocasionalmente en reacciones severas por drogas pueden ser necesarias curas cortas con corticoides orales, en ambas situaciones la resolución generalmente es rápida y completa. En las otras formas de síndromes PIE los corticoides constituyen los fármacos de elección, observándose generalmente buena respuesta, pero si esto no ocurre se debe considerar el uso

de inmunosupresores. En la eosinofilia inducida por parásitos el tratamiento es con medicamentos antiparasitarios. Otras medidas incluyen el uso de oxígeno, broncodilatadores y agentes antiinflamatorios inhalados. La ventilación mecánica se ha usado en pacientes con NEA.

La evolución generalmente es buena luego de iniciada una terapia apropiada con resolución de la enfermedad, pero se deben hacer evaluaciones periódicas por la ocurrencia de eventuales recaídas, especialmente en la NEC y ABPA<sup>(6)</sup>. A continuación pasamos a revisar en detalle los síndromes PIE.

### EOSINIFILIA PULMONAR SIMPLE (SÍNDROME DE LOEFFLER)

Corresponde al síndrome descrito por Loeffler, caracterizado por infiltrados pulmonares migratorios, eosinofilia y escasos síntomas como tos, fiebre, disnea y broncoespasmo, los que en ocasiones se encuentran ausentes<sup>(1,4,5,6,8)</sup>.

La Rx tórax muestra opacidades alveolares y/o intersticiales uni o bilaterales, periféricas, transitorias y migratorias. En cuanto a la etiología, dos tercios de los casos se relacionan con infecciones por parásitos, siendo los más frecuentes áscaris y toxocara<sup>(8)</sup> y reacciones a fármacos<sup>(15)</sup>, un tercio de los casos es idiopática (Tablas 2 y 3).

En el caso de infección por parásitos, una vez que los huevos han ingresado al intestino, se desarrolla la larva que migra por vía sanguínea y linfática, alcanzando los capilares pulmonares, se desarrolla la forma madura que pasa a los alvéolos, pudiendo alcanzar la vía aérea superior y ser eliminada al exterior o ser deglutida.

El pasaje pulmonar causa los síntomas descritos. El diagnóstico coproparasitario presenta una latencia de semanas con respecto a los síntomas respiratorios, debido a que la forma adulta alcanza el intestino posterior al pasaje pulmonar<sup>(8)</sup>. En la toxocariasis la serología (ELISA) tiene mayor sensibilidad diagnóstica que el estudio coproparasitario.

La eosinofilia inducida por drogas es una reacción inexplicada e idiosincrásica, no relacionada con la dosis o duración de la terapia, habitualmente es leve pero en raras ocasiones puede ser fulminante. Este cuadro se resuelve generalmente en forma espontánea en menos de un mes, en casos severos requiere tratamiento con corticoides.

### NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA

Descrita por Badesch en 1989, se trata de una entidad muy poco frecuente, sin causa conocida, no existe evidencia de infección o reacción a drogas. Se ha postulado que sería una reacción de hipersensibilidad a algún antígeno inhalado, a

**Tabla 2.- Parásitos causantes de eosinofilia pulmonar.**

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

**Tabla 3.- Fármacos relacionados a eosinofilia pulmonar.**

Penicilinas  
 Cefalosporinas  
 Sulfamidas  
 Quinolonas  
 Nitrofurantoína  
 Inhibidores de la ECA  
 Espironolactona  
 Clorpromacina  
 Imipramina  
 Fenitoína  
 Carbamacepina  
 Fenobarbital  
 Antiinflamatorios no esteroidales  
 Sales de oro  
 Aminosalicilatos  
 Bleomicina  
 Metotrexato  
 Cocaína

ECA: enzima convertidora de la angiotensina. Modificado de Cole P. Drug induced lung disease. Drugs 1977; 13: 422-44.

pesar de que habitualmente no hay antecedentes personales de asma o alergia<sup>(16)</sup>.

La sintomatología se presenta rápidamente, desde horas a pocos días, caracterizada por fiebre alta, dolor pleurítico, mialgias y disnea, evolucionando rápidamente a la insuficiencia respiratoria, requiriendo en muchas oportunidades ventilación mecánica. Radiológicamente se pueden encontrar infiltrados alvéolo-intersticiales difusos, en ocasiones existe un derrame pleural de escasa cuantía, que contiene un gran número de eosinófilos. En la TC es posible encontrar zonas en vidrio esmerilado, nódulos, engrosamiento de septos interlobares, derrame pleural.

Desde el punto de vista hematológico se encuentra una leucocitosis muy alta, pero a diferencia de las otras etiologías el número de eosinófilos puede ser normal, en cambio en el LBA el porcentaje de eosinófilos se encuentra elevado, 37% en promedio, a diferencia de la forma crónica el LBA muestra una celularidad mixta con aumento de linfocitos (20%) y neutrófilos (15%). Por otro lado existe aumento de la IL5 y del nivel sérico de IgE. La biopsia pulmonar evidencia eosinófilos y edema en los alvéolos, en la pared bronquial y en el intersticio pulmonar.

El principal diagnóstico diferencial es la neumonía infecciosa, de etiología bacteriana o viral y menos frecuentemente por

hongos, como la aspergilosis invasiva y *Coccidioides immitis*. La NEA es una entidad de difícil diagnóstico, generalmente de exclusión y de presentación grave, han sido reportados fallecimientos, frente a un paciente con insuficiencia respiratoria severa e infiltrados pulmonares de causa inexplicada, se debe practicar LBA, si se encuentra un porcentaje elevado de eosinófilos, es mandatorio agregar esteroides, lo que mejora el pronóstico.

Los corticoides constituyen el tratamiento de elección, lográndose una respuesta rápida en 24-48 horas. Habitualmente se usa metilprednisolona en bolo, una dosis diaria por 3 días seguidos y luego prednisona 2 mg/kg/día durante 3-4 semanas. La respuesta generalmente es exitosa, aunque el pronóstico también depende del grado de insuficiencia respiratoria. En la evolución generalmente no se observan recaídas<sup>(10,17-20)</sup>.

### GRANULOMATOSIS O ANGEÍTIS ALÉRGICA (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS)

Descrita por Churg y Strauss en 1951, se caracteriza por ser una vasculitis de baja incidencia, de causa desconocida, afecta a personas de mediana edad<sup>(21)</sup>. Los pacientes tienen antecedentes de asma y/o rinitis alérgica. Presenta eosinofilia importante (1500-10000 células/mm<sup>3</sup>), infiltrado eosinofílico en los tejidos, especialmente en el pulmón y aparato digestivo, además de vasculitis sistémica, semejante a la poliarteritis nodosa (PAN).

El compromiso del aparato respiratorio es el más importante, manifestado por rinitis, sinusitis y pólipos nasales. Puede existir obstrucción bronquial y hemoptisis producida por hemorragia alveolar difusa. Los hallazgos radiológicos se observan en 20-70% de los casos, los más frecuentes son infiltrados fugaces, pero también se pueden encontrar nódulos, compromiso intersticial difuso, derrame pleural y adenopatías en los hilios pulmonares.

El compromiso extrarrespiratorio se observa en más de la tercera parte de los pacientes, siendo los más frecuentes el cutáneo, manifestado como nódulos, púrpura o urticaria. La mononeuritis múltiple indica compromiso del sistema nervioso. En algunas ocasiones se observa insuficiencia cardíaca y pericarditis. También puede existir dolor abdominal recurrente o agudo. La insuficiencia renal es rara, pero en el 30% puede haber hematuria microscópica o proteinuria.

Los síntomas sistémicos son prominentes, la fiebre se observa en más del 90% de los casos, además de compromiso del estado general y artralgias. En más del 80% de los pacientes se encuentran aumentadas la IgE y la VHS, hecho que se correlaciona con la actividad de la enfermedad, el factor reumatoideo en ocasiones se hace positivo, además se puede encontrar anemia. Los ANCA son positivos en 50-60% de los casos, más frecuente los ANCAp que los ANCAc. El LBA muestra un elevado porcentaje de eosinófilos.

En escasas ocasiones se debe recurrir a la biopsia pulmonar, la que revela vasculitis necrotizante de células gigantes, especialmente de pequeños vasos, como así también granu-

lomas perivasculares y gran cantidad de eosinófilos en el intersticio y en los espacios alveolares.

Los diagnósticos diferenciales son la granulomatosis de Wegener (GW) y la PAN. La GW también afecta el aparato respiratorio, especialmente la vía aérea superior, manifestándose como úlceras, se puede encontrar compromiso de la vía aérea inferior como nódulos pulmonares, generalmente múltiples, a veces cavitados.

La GW afecta el riñón en un alto porcentaje, no existe historia de atopia y desde el punto de vista inmunológico se caracteriza por la presencia de los dos tipos de ANCA. La PAN es una vasculitis que afecta los vasos de mediano calibre, los ANCA son positivos; sin embargo, habitualmente no afecta el pulmón, ni presenta eosinofilia. Otros diagnósticos diferenciales como la NEC no presenta compromiso extrarrespiratorio y el SHEL es diferente en cuanto a los síntomas respiratorios y no existen evidencias de vasculitis.

El tratamiento es con prednisona, la que se debe mantener generalmente durante 1 año, mostrando remisión en aproximadamente 80-90% de los casos, la que en muchas ocasiones es dramática. Si no se observa respuesta se debe agregar ciclofosfamida o azatioprina. La ciclofosfamida se usa en casos más severos y la azatioprina en los más leves, además permiten reducir la dosis de corticoides. Se han observado recaídas hasta en 25% de casos. Predictores de mal pronóstico son el compromiso cardíaco, neurológico y gastrointestinal<sup>(22,23)</sup>.

### GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICO

La biopsia pulmonar puede mostrar reemplazo del epitelio bronquial por tejido necrótico y granulomatoso, alrededor existen cambios inflamatorios crónicos y eosinófilos con cristales de Charcot-Leyden. Otro grupo de pacientes presenta predominio de neutrófilos sobre los eosinófilos y no se acompañan de eosinofilia periférica. Existen casos de ABPA asociados a granulomatosis broncocéntrica.

La Rx tórax puede mostrar formas nodulares o masas solitarias, menos frecuentemente se ven infiltrados en los lóbulos superiores. En el diagnóstico diferencial se encuentran otras entidades más frecuentes, que también pueden manifestarse con granulomas bronquiales, como las infecciones por micobacterias y hongos, GW y la poliarteritis reumatoídea. Además esta entidad se debe diferenciar del granuloma eosinofílico, que se caracteriza por la proliferación anormal de células de Langerhans en los pulmones y en otros órganos, como los huesos.

Clínica y radiológicamente es diferente al granuloma broncocéntrico y aunque en la biopsia pulmonar se pueden observar eosinófilos, el hallazgo de áreas de fibrosis estelares con histiocitos atípicos (células de Langerhans) es característico. Además no se encuentran eosinófilos en el LBA, ni en la periferia. Los corticoides constituyen el tratamiento de elección, pero es fundamental descartar las enfermedades granulomatosas de origen infeccioso<sup>(8)</sup>.

## SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO IDIOPÁTICO

Síndrome de causa desconocida, de baja frecuencia, caracterizado por una proliferación anormal de linfocitos T helper, lo que determina eosinofilia. El SHEI es más frecuente en el género masculino, entre la 3ª a 4ª década de la vida. Presenta una evolución subaguda, los síntomas generales son fiebre, sudoración nocturna y compromiso del estado general. La afección respiratoria se caracteriza por tos crónica, dolor pleurítico y disnea leve, pero progresiva.

Desde el punto de vista radiológico se pueden observar infiltrados, nódulos pulmonares y derrame pleural en más de la mitad de los casos.

Además existe compromiso de otros parénquimas como en el corazón con desarrollo de miocardiopatía restrictiva por fibrosis endomiocárdica, lesión valvular, trombos murales; neurológico con polineuropatía y encefalopatía, grados variables de hepatoesplenomegalia, además de compromiso renal, mioarticular, cutáneo con presencia de urticaria, angioedema y prurigo.

En el SHEI la enfermedad tromboembólica es frecuente, especialmente a nivel arterial, se expresa como hemorragias esplénicas e infartos renales o esplénicos, trombosis venosa profunda, embolismos de arterias femorales y accidentes cerebrovasculares. La eosinofilia es muy elevada ( $> 1500/\text{mm}^3$ ) y mantenida durante al menos 6 meses, recuentos de leucocitos discretamente elevados, además la IgE se encuentra aumentada. En el LBA se observan altos porcentajes de eosinófilos entre 50-70%. En el diagnóstico diferencial se encuentran las enfermedades colágeno-vasculares, síndromes protrombóticos, discrasias sanguíneas y la leucemia eosinofílica crónica.

El tratamiento se debe hacer con corticoides orales por un plazo no menor a 6 meses, observándose respuesta favorable en más de la mitad de los casos, que se manifiesta por reducción evidente de los síntomas y de los eosinófilos. Si la respuesta a los corticoides no es favorable se han usado inmunosupresores, como el busulfan, hidroxurea, ciclofosfamida, etopósido, azatioprina, interferon- $\alpha$ , ciclosporina y vincristina, con los que se han observado buenos resultados<sup>(24)</sup>.

En una publicación nacional Salgado C. y colaboradores describieron 5 casos pediátricos de SHEI, 3 de género masculino, rango etario de 3 meses a 11 años. Todos presentaron compromiso pulmonar y hepatoesplenomegalia, menos frecuentemente cardíaco, cutáneo, muscular y del sistema nervioso, así mismo todos mostraron leucocitosis elevada, eosinofilia superior a 53%. Tres pacientes fueron tratados con prednisona, 2 presentaron recuperación completa y 2 fallecieron 1 por comienzo tardío de la terapia corticoidal y otro no fue tratado<sup>(25)</sup>.

## NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

Descrita por Carrington y colaboradores el año 1969, estos autores establecieron los criterios diagnósticos de esta entidad

(Tabla 4)<sup>(3)</sup>. Puede ser confundida con neumonía comunitaria de etiología infecciosa. La NEC está incluida dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales, de causa desconocida. Aunque todas las edades pueden ser afectadas, se observa más frecuentemente durante la edad media de la vida, especialmente la 5ª década, en adultos existe una razón de 2:1, siendo más frecuente en el género femenino.

Presentan historia de asma el 30-50% de los pacientes y más de 50% tienen antecedentes de atopia. Se caracteriza por infiltrados pulmonares, aumento del porcentaje de eosinófilos en el LBA, generalmente asociados a eosinofilia periférica. Habitualmente presenta un curso crónico, los síntomas están presentes varios meses antes del diagnóstico, se caracterizan por tos seca, disnea, fiebre, compromiso del estado general, sudoración nocturna, ocasionalmente hemoptisis. La insuficiencia respiratoria aguda severa es rara, pero si se presenta se debe plantear el diagnóstico diferencial con NEA.

La eosinofilia periférica está presente en más del 80% de los casos, los eosinófilos representan más del 60% del recuento de leucocitos. Otra característica de laboratorio no específica incluye el aumento de la VHS y de la IgE. La NEC no compromete otros parénquimas, pero se ha comunicado que algunos casos desarrollan manifestaciones sistémicas concomitantes con la suspensión de corticoides, en estos casos histopatológicamente se ha hecho el diagnóstico de vasculitis de Churg-Strauss.

Radiológicamente se observan infiltrados alveolares condensantes de distribución periférica (subpleural), apical en ambos lóbulos superiores, siendo normales las zonas central, hilar y basal, este patrón ha sido denominado "fotografía en negativo de edema pulmonar", observándose en el 50-70% de los pacientes<sup>(12)</sup>, este hallazgo sugiere fuertemente el diagnóstico, aunque también pueden observarse en sarcoidosis, BOOP, entre otros. Los autores publicamos un caso de NEC

**Tabla 4.- Criterios diagnósticos de neumonía eosinofílica crónica.**

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

LBA: lavado broncoalveolar. Tomado y modificado de Carrington C, Addington W, Goff A. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969; 16: 186-95.



Figura 2A.- Rx tórax (fase aguda, pre-tratamiento): Infiltrados intersticiales periféricos de predominio en ambos lóbulos superiores, con aspecto de "imagen negativa de edema pulmonar".



Figura 2B.- Rx tórax (post-tratamiento): Normal.

que presentó este patrón radiológico (Figuras 2A y 3A)<sup>(26)</sup>. También se pueden observar imágenes de condensación, cavidades, nódulos o derrame pleural, pero son excepcionales. La TC evidencia mejor las opacidades en vidrio esmerilado, además se pueden encontrar adenopatías mediásticas hasta en 50% de los casos.

El LBA es el procedimiento diagnóstico más importante, haciendo innecesaria la biopsia, la eosinofilia está presente en todos los casos, mostrando un recuento de 20-70%. Además el LBA muestra aumento de los niveles de IL5, IL10 y proteína básica mayor. Los test de función pulmonar evidencian un patrón restrictivo. Histopatológicamente se observan infiltrados eosinofílicos e histiocitos a nivel bronquiolar, alveolar e intersticial, además de abscesos constituidos por

eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y macrófagos alveolares, conteniendo fragmentos de eosinófilos fagocitados. En el 50% de los casos existe fibrosis intersticial y en el 25% se evidencia BOOP (Figura 4), lo cual sucede cuando el pulmón se encuentra en fase de reparación. Generalmente no existe necrosis ni vasculitis<sup>(27)</sup>.

Con el uso de corticoides se aprecia una rápida respuesta clínica y radiológica (Figuras 2A, 2B y 3A, 3B), este hecho constituye un criterio diagnóstico. Sin embargo puede observarse resolución espontánea en un 10% de los casos. Los corticoides se deben usar por períodos prolongados (6-12 meses). Han sido reportadas recaídas en más del 50% de los pacientes asociadas al descenso o suspensión de corticoides, se han usado esteroides inhalados para evitarlas, sin embargo generalmente este objetivo no se logra, por lo que se debe

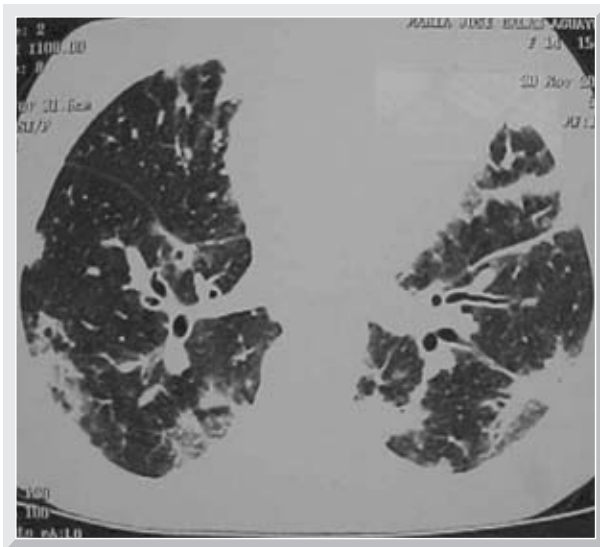


Figura 3A.- TC tórax de alta resolución, a nivel subcarinal (fase aguda, pre-tratamiento): Extenso compromiso parenquimatoso bilateral y periférico, atelectasias laminares y engrosamiento peribronquial. Nódulos en región anterior.



Figura 3B.- TC tórax de alta resolución, a nivel subcarinal (post-tratamiento): Normal.

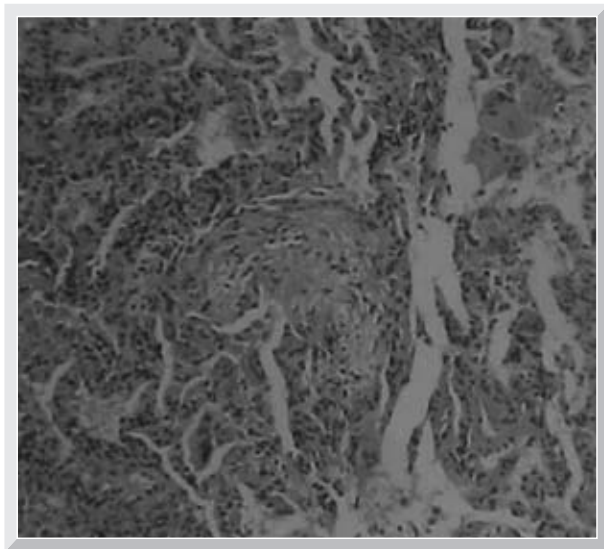


Figura 4.- Biopsia pulmonar: Tabiques alveolares infiltrados por linfocitos, lúmenes alveolares ocupados por macrófagos mono y multinucleados. En el centro se observa un tapón de fibroblastos obliterando un espacio aéreo (BOOP). Aumento de 10 (tinción hematoxilina-eosina).

mantener el tratamiento esteroidal prolongado, en las menores dosis posibles<sup>(11,12,28)</sup>.

### ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

No será analizada debido a que los autores publicamos recientemente esta entidad<sup>(29)</sup>.

### CONCLUSIONES

Los síndromes PIE corresponden a un grupo heterogéneo de patologías poco frecuentes, de distinta etiopatogenia y formas de presentación clínica. Tienen en común infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, la que en algunas etiologías no siempre se encuentra presente, en el LBA y en el intersticio pulmonar, además de síntomas sistémicos variables. Se debe tener un alto índice de sospecha en el diagnóstico, debido a que estos síndromes son poco frecuentes en pediatría, excepto los de etiología parasitaria. En algunas etiologías como en la NEA se puede manifestar con insuficiencia respiratoria severa, que incluso requiere ventilación mecánica, sin eosinofilia periférica, en este caso se debe practicar LBA, buscando un porcentaje elevado de eosinófilos, para comenzar un tratamiento que mejore el pronóstico. El tratamiento de elección son los corticoides, excepto cuando la etiología es parasitaria, con respuesta favorable en la mayor parte de los casos.

### REFERENCIAS

1. Löffler W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II ubre fluchtige sucedan-infiltrate (mit eosinophilie). Beitr Klin Tuberk 1932; 79: 368-92.
2. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration eosinophilia (PIE syndrome). Ann Intern Med 1952; 36: 1217-40.
3. Carrington C, Addington W, Goff A. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969; 16: 186-95.

4. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases: state of the art. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1423-38.
5. Paty E, De Blic D, Scheinmann P, Jaubert F, Paupe J. Eosinophilic lung in children. Arch Francaises Pédiatrie 1986; 43: 243-8.
6. Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE, Cosio C, Fan LL. Pulmonary infiltrates with eosinophilia síndromes in children. J Pediatr 2000; 136: 351-58.
7. Jadue N. Eosinofilia. En: Quezada A, Gallardo AM, Jadue N, Loosli A, Roesler P. Alergia e Inmunología Pediátrica. Editorial Mediterráneo 2009, páginas 186-96.
8. Goetzl E, Luce J. Eosinophilic lung diseases. En: Murray J, Nadeal J. Textbook of Respiratory Medicine. Filadelfia: Saunders 2000; 1757-73.
9. Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. En: Schwarz-King. Interstitial Lung Disease. Fourth Edition, BC Decker Inc, Hamilton-London, 2003: 657-700.
10. Memmini G, Baldocchi B, Moggi C. Acute eosinophilic pneumonia: a case in an adolescent and review of the literature. Pediatr Med CHIR 1994; 16: 173-6.
11. Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, Khono N, Takeuchi N, Kozuka T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. J Comput Assist Tomogr. 1994; 18: 737-44.
12. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. AJR Am J Roentgenol 1977; 128: 1-13.
13. Mendelson EB, Fisher MR, Mintzer RA, et al. Roentgenographic and clinical staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1985; 87: 334-9.
14. Phelan MS, Kerr IH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the radiological appearance during long-term follow-up. Clin Radiol 1984; 35: 385-92.
15. Cole P. Drug induced lung disease. Drugs 1977; 13: 422-44.
16. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: A hypersensitivity phenomenon? Am Rev Respir Dis 1989; 139: 249-52.
17. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 1989; 231: 569-74.
18. Alp H, Daum RS, Abrahams C, Wylam ME. Acute eosinophilic pneumonia: a cause reversible, severe, noninfectious respiratory failure. J Pediatr 1998; 132: 540-3.
19. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. Medicine 1996; 75: 334-42.
20. Bucheit J, Eid N, Rogers G, Feger T, Yakaub O. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: A new syndrome?. Am Rev Respir Dis 1992; 45: 716-8.
21. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa Am J Pathol. 1951; 27: 277-301.
22. Savage COS, Harper L, Ada D. Vasculitis sistémica primaria. The Lancet 1997; 349: 553-8.
23. 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: 485-6.
24. Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goowin JF. Clinical features of 15 patients with the hypereosinophilic syndrome. Q J Med 1983; 52: 1-22.
25. Salgado C, González R, Quezada A, Andreis M. Síndrome Hipereosinofílico Idiopático. Rev Chil Pediatr 1982; 53: 360-6.
26. Maggiolo J, Paiva R, Abara S, Girardi G, Benveniste S, Castro-Rodríguez JA. Neumonía eosinofílica crónica: A propósito de un caso y revisión de la literatura. Rev Chil Pediatr 2005; 76: 57-64.
27. Corrin B. Pulmonary eosinophilia. En: Corrin B. Pathology of the lungs, Editorial Churchill Livingstone. 2002; 413-15.
28. Jederalinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia: report of 19 cases and review of the literature. Medicine 1988; 67: 154-62.
29. Maggiolo J, Rubilar L, Kogan R, Girardi G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en pediatría. Neumol Pediatr 2009; 4: 43-50. 2004; 20: 30-36.