

## TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores

### EOSINOFILIA PULMONAR. CONSIDERACIONES GENERALES

*Dr. Joaquín H. Hechavarría Miyares,<sup>1</sup> Dr. Roberto Rodríguez García<sup>2</sup> y Dra. María de los Angeles Azze Pavón<sup>3</sup>*

#### RESUMEN

La eosinofilia pulmonar agrupa un conjunto de entidades muy variado que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un incremento del número de eosinófilos en sangre periférica o tejido pulmonar en algún momento de su evolución. En estas entidades, la presencia de eosinófilos es fundamental y puede ser un marcador muy útil para el diagnóstico, aunque pueden caracterizarse por la presencia de otras células inflamatorias que también serán las responsables de la lesión pulmonar. Teniendo en cuenta que no es una entidad muy conocida por los médicos no neumólogos en nuestro país y que en ocasiones pueden presentarse algunos casos en las consultas externas y servicios de medicina interna en los diferentes niveles de atención médica es que se revisaron algunos aspectos del tema, relacionados con la clasificación, el diagnóstico y los elementos clínicos generales de afecciones específicas incluidas en ese término.

*DeCS:* EOSINOFILIA PULMONAR/diagnóstico; EOSINOFILIA PULMONAR/clasificación; EOSINOFILOS.

La eosinofilia pulmonar (EP) agrupa varias entidades muy variadas que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un incremento del número de eosinófilos en sangre periférica o tejido pulmonar en algún momento de su evolución.<sup>1-3</sup>

En estas entidades, la presencia de eosinófilos es fundamental y puede ser un

marcador muy útil para el diagnóstico, aunque pueden caracterizarse por la presencia de otras células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) que también serán las responsables de la lesión pulmonar.<sup>4,5</sup>

Las descripciones iniciales de la EP eran más limitadas pues consideraban únicamente la presencia de una eosinofilia san-

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Neumología. Master en Salud de los Trabajadores. Investigador Aspirante. Instructor. Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores (INSAT).

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Dermatología. Master en Salud de los Trabajadores. Investigador Agregado. Instructor (INSAT).

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Radiología. Instructora. Jefa del Departamento de Radiología. Hospital General "Dr. Enrique Cabrera".

guínea e infiltrados pulmonares. La introducción del lavado broncoalveolar (LBA) y otras técnicas para obtener tejido pulmonar sin incluir necesariamente la eosinofilia periférica, ha ampliado la lista de posibles diagnósticos, por lo cual constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades habitualmente poco relacionadas entre sí. Algunas afectan sobre todo las vías aéreas, mientras que otras son parenquimatosas o mixtas.<sup>1,2,4</sup>

Los cuadros clínicos englobados dentro de esta denominación varían ampliamente en importancia, existe un amplio abanico que va desde formas benignas y sin manifestaciones clínicas, hasta enfermedades persistentes o recurrentes, multisintomáticas y con una progresión fatal.<sup>6-8</sup>

Teniendo en cuenta que no es una entidad muy conocida por los médicos no neumólogos en nuestro país y que en ocasiones pueden presentarse algunos casos en las consultas externas y servicios de medicina interna en los diferentes niveles de atención médica, es que se procede a la revisión de algunos aspectos del tema relacionado con la clasificación, el diagnóstico y los elementos clínicos generales de afecciones específicas incluidas en el término de enfermedad pulmonar eosinófila.

## CLASIFICACIÓN

En 1952, *Crofton* propuso la primera clasificación al dividir las EP en 5 grupos: EP simple (síndrome de Löeffler), EP con asma, eosinofilia tropical, periarteritis nodosa y la EP prolongada, esta última posteriormente denominada, neumonía eosinófila crónica (NEC) por *Carrington* y otros.<sup>6,9</sup> En la década de los años 80, se propuso una nueva clasificación a partir de la presencia de infiltrados pulmonares con

eosinofilia sanguínea o síndrome IPE, que a pesar de ampliarlas con las EP por fármacos, parásitos y síndrome hipereosinófilico, su utilidad no es óptima, ya que probablemente los eosinófilos tienen distintas funciones en cada una de ellas y las enfermedades de cada grupo son muy diversas.<sup>10</sup> Así, para discutir cada una de estas entidades se utiliza la clasificación de *Ollen*, que prefiere definir 2 grupos, uno de 10 enfermedades en las cuales se cree que los eosinófilos son una parte integral y fundamental de la inflamación pulmonar, en la mayoría de los que además son parte de la definición y de la patogénesis, y un segundo grupo de enfermedades pulmonares en las que la eosinofilia asociada es más infrecuente y variable. Todo ello pendiente de mejorar el conocimiento de los distintos factores que influyen en la función del eosinófilo, que se traduzca en una posible clasificación definitiva.<sup>4,11,12</sup>

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Existen 3 formas posibles de diagnosticar una EP: el síndrome IPE (infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea), el hallazgo de eosinofilia en el LBA o la eosinofilia en el tejido pulmonar obtenido por biopsia pulmonar o transbronquial.<sup>4</sup> La historia clínica dirigida y la exploración física son imprescindibles y deberán incluir la valoración de una ingesta previa de fármacos o productos inhalados, la posibilidad de viajes actuales o previos en zonas con endemias parasitarias. El contacto con animales domésticos que puedan estar infectados, antecedentes de asma o atopia, riesgos para el VIH y descartar síntomas o signos sistémicos que sugieran una vasculitis, colagenosis o enfermedad maligna. Aunque la eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar y la afecta-

ción pulmonar eosinófila no siempre se acompaña de una eosinofilia sanguínea, la determinación de eosinófilos en sangre es fundamental y es preferible medirlas en valores absolutos. En la sangre normal es entre 50 y 250 eosinófilos/mL. Otras determinaciones séricas dependerán de la sospecha diagnóstica e incluyen la IgE, precipitinas a aspergillus u otras; marcadores de colagenosis o vasculitis y serologías junto a la determinación de parásitos en heces, que aunque sea normal no excluye una infección por los mismos. La espirometría, además de confirmar una alteración ventilatoria y ser útil para el seguimiento, tiende a mostrar un patrón obstructivo.

La realización del LBA mediante la broncoscopia será de gran utilidad para confirmar la afectación eosinofílica pulmonar, sobre todo en aquellos pacientes sin eosinofilia periférica. En el LBA, la eosinofilia es anormal a partir de valores superiores al 5 % y en la mayoría de las series, más del 80 % de casos corresponden a las neumonías eosinófilas idiopáticas, junto a las infecciones por parásitos y el síndrome hipereosinofílico.<sup>13-15</sup>

La biopsia pulmonar no va a ser necesaria en la mayoría de estos pacientes, aunque deberá realizarse en los casos atípicos o dudosos y puede ser imprescindible para confirmar diagnósticos como el síndrome de Churg-Strauss, enfermedad maligna, granulomatosis broncocéntrica o algunas enfermedades intersticiales y deberá evitarse si existe una afectación extrapulmonar más accesible.<sup>1,4,16</sup>

#### **ENFERMEDAD PULMONAR EOSINÓFILA IDIOPÁTICA**

Se incluyen en este apartado aquellas entidades de causa no conocida y en las que

la anatomía patológica no muestra fenómenos vasculíticos o granulomatosos.<sup>7</sup> Dependiendo de su duración, se distinguen las transitorias (síndrome de Löeffler) y las prolongadas (neumonía eosinófila crónica y síndrome hipereosinofílico).

#### **SÍNDROME DE LÖEFFLER Y NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA**

Se caracterizan por la presencia de áreas de consolidación parenquimatosa, de distribución periférica y no segmentaria, asociadas con eosinofilia sanguínea de intensidad variable. En ambos casos, los pacientes poseen frecuentemente un sustrato atópico, aunque no constituye una condición permanente o necesaria.<sup>7,12</sup>

Sin embargo, en contraposición con el típico carácter migratorio y transitorio de las condensaciones del síndrome de Löeffler, las lesiones de la neumonía eosinófila crónica (NEC) tienden a persistir por más tiempo. En este sentido, puede aceptarse como válida una línea divisoria de 4-6 sem para diferenciar el primer proceso del segundo.

Existen, asimismo, diferencias de orden clínico: mientras que en el síndrome de Löeffler es relativamente frecuente que la mayoría de los pacientes se encuentren asintomáticos (la única manifestación de enfermedad es una radiología anormal), en los casos de NEC suele existir un cuadro general junto a disnea, hipoxia y, ocasionalmente, hemoptisis.<sup>10,12</sup> Anatomopatológicamente, en ambas, los espacios alveolares y el intersticio septal se encuentran infiltrados por abundante cantidad de eosinófilos, así como por macrófagos y células plasmáticas.<sup>8,10</sup>

A efectos prácticos, la distinción entre ambas entidades es tal vez relativamente poco importante, por cuanto ambas responden

pronto y favorablemente a la terapéutica esteroidea, si bien el síndrome de Löeffler puede presentar remisiones espontáneas.<sup>7</sup>

### SÍNDROME HIPEREOSINÓFILICO

Se caracteriza por la presencia de abundantes eosinófilos en sangre periférica y médula ósea, e infiltración multisistémica por eosinófilos relativamente maduros.<sup>13,16</sup> Es más frecuente en mujeres (relación 7:1), entre la tercera o cuarta década de la vida. La afectación cardíaca o del sistema nervioso central son las más importantes y de mayor morbilidad y mortalidad. La primera, en forma de una fibrosis endocárdica, miocardiopatía restrictiva o lesiones valvulares. La neumopatía periférica suele afectar a casos avanzados. La enfermedad tromboembólica ocurre en dos tercios de los casos, sobre todo arterial. Otros órganos afectados son los riñones, piel, tracto gastrointestinal, articulaciones y músculos.<sup>17,18</sup>

El pulmón se afecta en el 49 % de todos los casos, origina infiltrados pulmonares o fibrosis intersticial difusa. Las pruebas funcionales no suelen mostrar una obstrucción y en la radiografía de tórax se observan unos infiltrados intersticiales focales o difusos, sin una distribución lobar, que evolutivamente adquieren un patrón de fibrosis, hipertensión pulmonar, derrame pleural (50 % de los casos) y, raramente, adenopatías hiliares. El LBA muestra elevados porcentajes de eosinófilos, incluso por encima del 70 %.

La mitad de los casos responden al tratamiento corticosteroideo. Otros tratamientos que han demostrado ser útiles son la hidroxiurea, citosina arabinósido, vincristina, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina.<sup>17,18</sup>

### ENFERMEDAD PULMONAR EOSINÓFILA DE CAUSA ESPECÍFICA

Se incluyen aquellos procesos en los que se conoce el factor desencadenante: fármacos, parásitos y hongos.<sup>7</sup>

### ENFERMEDAD PULMONAR EOSINÓFILA POR FÁRMACOS

Es abundante el número de medicamentos que pueden dar origen a procesos eosinófilos pulmonares, por un mecanismo que incluye respuestas de hipersensibilidad tipo III y IV de la clasificación de Gell y Coomb.<sup>17-19</sup>

La reacción a fármacos puede producir diversos síndromes, pero de todos ellos cabe destacar: 1. Síndrome de mialgias con eosinofilia, secundario al consumo de productos manufacturados que contenían L-triptófano. Se caracteriza por un comienzo relativamente agudo con un espectro clínico muy variado, con mialgias generalizadas incapacitantes, fatiga y debilidad muscular y eosinofilia periférica, radiológicamente pueden observarse infiltrados pulmonares, derrame pleural o signos de hipertensión pulmonar y las pruebas funcionales ventilatorias demuestran un patrón restrictivo con caída de la difusión, y 2. El síndrome de aceite tóxico, secundario a un aceite de colza adulterado, en el que las manifestaciones pulmonares son lo más importante, en forma de fiebre, tos y disnea, que puede progresar a neumonitis, fibrosis e hipertensión pulmonar. La eosinofilia con elevación o no de la IgE suele presentarse en fases iniciales.<sup>4,18,20</sup>

En general, el pronóstico es bueno en la fase aguda, ya que el proceso pulmonar desaparece con la supresión del fármaco. En la variante crónica se requiere en ocasiones el uso de esteroides para lograr resolución del cuadro.<sup>20</sup>

## ENFERMEDAD PULMONAR EOSINÓFILA POR PARÁSITOS

Los cuadros eosinófilos pulmonares más reconocidos en la literatura, dentro de este apartado, son los producidos por metazoos o parásitos helmínticos.<sup>1,6</sup>

La prevalencia de cada uno de ellos depende de cada localización geográfica, especialmente en aquellas poblaciones que viven en áreas tropicales y subtropicales a diferencia de lo que ocurre en España. La infección por *Ascaris lumbricoides* es la más universal y afecta hasta el 25 % de la población.<sup>2,4,13</sup>

Las manifestaciones clínicorradiológicas pulmonares tienen lugar cuando el parásito se encuentra en fase larvaria pulmonar. La sintomatología más típica de todas ellas es el asma recurrente, infiltrados pulmonares tipo Löeffler y leucocitosis con eosinofilia de grado moderado a importante.<sup>1,6</sup>

## ENFERMEDAD PULMONAR EOSINÓFILA POR HONGOS

Aunque en ocasiones se encuentra implicado el género *Candida*, la mayoría de las enfermedades pulmonares eosinófilas inducidas por hongos están causadas por *Aspergillus fumigatus*, que condiciona 2 cuadros clínicos: la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la granulomatosis broncocéntrica.<sup>16,17</sup>

El primero se considera un síndrome asmático secundario a una reacción de hipersensibilidad por la presencia de *aspergillus* en las vías aéreas. Afecta a sujetos de cualquier edad o sexo y aproximadamente al 10 % de pacientes con fibrosis quística. Los criterios diagnósticos se han dividido en mayores y menores, aunque no son aceptados por algunos autores.

Los mayores comprenden: asma, eosinofilia sanguínea, reactividad cutánea inmediata al *Aspergillus*, precipitina e IgE elevadas, IgE e IgG específicas para el *Aspergillus*, infiltrados pulmonares transitorios y bronquiectasias centrales. En el caso de los menores se recogen: *Aspergillus* en esputos, eosinofilia en esputos, expectoración de moldes o tapones mucosos, reactividad cutánea retardada a *Aspergillus*.<sup>1,2,4,21-23</sup>

El tratamiento es similar al de cualquier otro paciente asmático, con dosis más elevadas y prolongadas de prednisona y algunos autores han descrito la utilidad del itraconazol en pacientes con fibrosis quística.<sup>2,4,21-23</sup>

En relación con la granulomatosis broncocéntrica, se ha planteado que es una entidad que no responde a un síndrome clínico específico. Su diagnóstico es histológico y de exclusión, y requiere la toma de biopsias que se caracterizan por la presencia de granulomas necrotizantes en las paredes bronquiales.<sup>2,4,24</sup>

Se trata de un proceso granulomatoso que afecta a bronquios pequeños y bronquiolos y en el que el tipo de infiltrado celular varía según la presencia o no de una historia previa de asma, en el primer caso es predominantemente eosinófilo y en el segundo, está constituido por células plasmáticas.<sup>25-27</sup>

La radiología del proceso es similar a algunas de las imágenes que se detectan en la aspergilosis broncopulmonar alérgica: condensaciones segmentarias y masas irregulares unilaterales en el 75 % de los casos y con un claro predominio por los lóbulos superiores.<sup>25-27</sup>

Existen otras patologías incluidas en el grupo de las enfermedades pulmonares eosinófilas como es el caso de las angeítis granulomatosas. Se entiende por angeítis granulomatosas una serie de entidades patológicas cuyo sustrato histológico viene dado por la suma de alteraciones vasculares

y una reacción celular que forma granulomas alrededor de los vasos lesionados.<sup>24,25</sup>

Los granulomas están compuestos por células gigantes, epiteloideas, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en mayor o menor cantidad.<sup>1,2,4</sup>

Los cuadros clínicos más conocidos dentro de las angeítis granulomatosas pulmonares son enfermedad de Wegener, la angeítis granulomatosa alérgica de Churg-Strauss, la granulomatosis linfomatoidea y la angeítis necrotizante sarcoide.<sup>26,27</sup>

## SUMMARY

Pulmonary eosinophilia includes a very varied group of entities that share the presence of pulmonary infiltrates and an increase of the number of eosinophils in peripheral blood or pulmonary tissue at any moment of its evolution. In these entities, the presence of eosinophils is fundamental and may be a very useful marker for diagnosis, eventhough they may be characterized by the presence of other inflammatory cells that will also be responsible for pulmonary injury. Taking into account that this entity is not well known by phsycians or pneumologists in our country and that some cases may appear occasionally at the outpatient departments and services of internal medicine at the different health care levels, some aspects of the topic connected with the classification, diagnosis and the general clinical elements of specific affections included in that term were reviewed.

*Subject headings:* PULMONARY EOSINOPHILIA/diagnosis; PULMONARY EOSINOPHILIA/classification; EOSINOPHILS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morell F. Eosinofilia pulmonar. Arch Bronconeumol 1985;21:49-50.
2. Walters LC. Chronic alveolar filling disease. En: Schwarg MI, King TE. Interstitial lung diseases. St. Louis: Mosby Year Book; 1995:309-66.
3. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic. Lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1996;150:1423-38.
4. López M. Eosinophilic pneumonia. Ann Allergy 1996;71:338-9.
5. Carrington CB, Addington WW, Golf AM, Modoff IM, Morks A. Chronic eosinophilic pneumonic. N Engl J Med 1996;280:787-98.
6. Schotz M, Wasserman F, Patterson R. Eosinophilic and immunologic lung disease. Med Clin North Am 1991;65:1055-71.
7. Danel C, Israel D, Costobel V, Rossi GA, Wallaert B. The clinical role of BAL in eosinophilic lung disease. Eur Respir J 1990;3:950.
8. Ulen JN, Davis WB, Pocht ER. Diagnostic significance of increased BAL fluid eosinophils. Am Rev Respir Dir 1990;142:642-7.
9. Winn RE, Killef MH, Meyer JL. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. Chest 1994;105:656-60.
10. Rosenow EC. The spectrum of drug-induced pulmonary diseases. Am Intern Med 1992;77:977-91.
11. Vizcaya M. Eosinofilia pulmonar y amiodarona. Arch Bronconeumol 1994;20:44-5.
12. Grau JM, Casademont J. L-triptófano, eosinofilia y mialgias. Med Clin (Barc) 1991;96:292-4.
13. Homberg L, Boman G, Bottiger LE. Reacciones adversas a la nitrofurantoina: análisis de 921 casos. Am J Med 1990;12:360-6.
14. Ottesen EA, Nutman TB. Tropical pulmonary eosinophilic. Ann Rev Med 1992;43:417-24.
15. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Intern Med 1987;86:405-14.
16. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction and hypersensitivity reactions to fungi. Am Rev Respir Dis 1985;131:497-537.
17. Vereá H, Martín MT, Mora J, Domínguez L, Fontan J. Eosinofilia pulmonar. Estudio clínico de 6 casos. Arch Bronconeumol 1997;21:26-8.
18. Grau JM, Casademont J. L-triptófano, eosinofilia y mialgias. Med Clin (Barc) 1998;96:292-4.

19. Ottesen EA, Nutman TB. Tropical pulmonary eosinophilia. *Ann Rev Med* 1997;43:417-24.
20. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cofer BJ, Robert M, Harris KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of ABPA. *Ann Intern Med* 1997;85:405-14.
21. Danel C, Israel D, Costabel V, Rosse GA, Wallaert B. The clinical role of BAL in eosinophilia lung disease. *Eur Respir J* 1999;3:950.
22. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased BAL fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1999;142:642-7.
23. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imohawa S, Tariguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1998;105:1462-6.
24. Serra J, Montserrat JM, Xaubet A, Picado C, Agusti Vidal A. Neumonía eosinófila crónica. Revisión de 12 casos. *Arch Bronconeumol* 1996;22:238-42.
25. Ehora H, Ikezoe J, Johkoh T, Kohmo N, Takeuchi N, Kozuba T, Ishida O. Chronic eosinophilia pneumonia: Evolution of chest radiograms and CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1998;18:739-44.
26. Li GN, Dickey BF, Green LK, Marian P. Recurrent asthma, sinusitis and rash in 63 year-old man. *Chest* 1997;108:1551-3.
27. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1997;105:656-60.

Recibido: 8 de diciembre del 2000. Aprobado: 24 de mayo del 2001.

Dr. *Joaquín H. Hechavarría Miyares*. Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores. Calzada de Bejucal Km 7½, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [insat@infomed.sld.cu](mailto:insat@infomed.sld.cu)