

Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas

## Neumonía eosinofílica crónica recidivante. Presentación de un caso clínico. Consideraciones sobre el tema

Dr. Juan F. Castañer Herrera,<sup>1</sup> Dr. Alfredo Martínez-Aparicio Hernández,<sup>2</sup> Dr. Francisco J. Castañer Averhoff<sup>3</sup> y Dr. Alberto Oramas Reyes<sup>4</sup>

### Resumen

Se presentó un paciente con historia de asma bronquial de 2 años de evolución, aproximadamente, con antecedentes de criar pollos, por afición, y de usar medicamentos broncodilatadores ocasionales. En el transcurso de 2 meses desarrolló cuadro progresivo de fiebre, toma del estado general, disnea, tos, pérdida de peso, en una radiografía de tórax se observó infiltrado periférico subpleural, de aspecto neumónico intersticial y en el examen hematológico tuvo un conteo de leucocitos con elevación notable de eosinófilos. En la biopsia pulmonar se halló fuerte infiltrado eosinofílico intersticial e intraalveolar. Llamó la atención la elevación de los valores de IgE y la forma en la cual las investigaciones para determinar un agente causal fueron infructuosas. La ausencia de mejoría con antibióticos y el perfil de su cuadro determinaron imponer tratamiento corticosteroideo a lo que siguió sorprendente mejoría de todos los indicadores y alta hospitalaria en 6 d. Su conteo absoluto de eosinófilos se normalizó en 1 sem y el valor de IgG, en 3. En la intercrisis tuvo tratamiento a bajas dosis con esteroides orales o inhalados con lo que se logró estabilidad 5 años, cuando se presentó recaída en un episodio similar de síntomas, datos de laboratorio y radiológicos que tuvo desenlace igual al anterior. Se diagnosticó una neumonía eosinofílica crónica recurrente. Se discutieron en el trabajo los diagnósticos diferenciales más relacionables.

*Palabras clave: Neumonía eosinofílica recidivante.*

En los servicios de medicina y de neumología, en nuestro medio, es poco común que se presenten pacientes con un cuadro neumopático febril, con frecuencia subagudo, en el que los estudios radiológicos muestren una consolidación pulmonar abigarrada, mezcla de densidades compactas con otras difusas o reticulares, que se hallen concomitando con una leucocitosis donde la proporción de polimorfonucleares eosinófilos se encuentre llamativamente elevada. En la valoración de tal tipo de pacientes es importante tener en cuenta que la coincidencia de neumopatías inflamatorias agudas o subagudas, con eosinofilia, constituye un complejo que puede obedecer a múltiples circunstancias etiológicas,<sup>1,2</sup> mediadas por mecanismos en los que están potencialmente implicados fenómenos de hiperreactividad alérgica al agente biológico o sustancia determinante de las lesiones (micosis,

histiocitosis), a los medicamentos que al efecto, o por alguna otra afección independiente, se empleen en ese momento (antibióticos, analgésicos, sedantes etc.), enfermedades disreactivas subyacentes (asma atópica, vasculitis), o a hiperproducción autónoma de eosinófilos (linfomas, leucemias). Otras causales de tal efecto son aquellas que aunque localizadas a distancia pueden producir comprometimiento pulmonar (parasitismos tropicales con tránsito pulmonar), o eventualidades donde el origen de las manifestaciones no es precisable. Siempre que se plantea este cuadro se hace necesario discriminar entre las variantes causales más probables para el caso particular lo cual nos obliga a recurrir a clasificaciones que comprendan la mayor parte de las posibilidades.<sup>3</sup> La neumonía eosinofílica crónica (NEC), afección poco frecuente, de carácter idiopático, es una de las enfermedades que reproduce el patrón enunciado y en la variante descrita por Carrington,<sup>5</sup> la infiltración pulmonar y la eosinofilia hemática (IPE) se acompañan de forma característica de incremento de la IgE sérica.

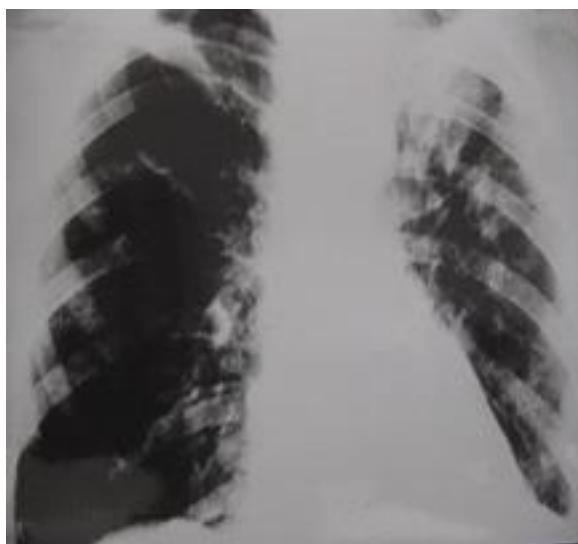
El paciente que presentamos constituye un ejemplo característico de esa situación.

## Caso clínico

### Primer ingreso: 11 de enero de 1995

Paciente masculino, blanco, de 48 años de edad, de ocupación burocrática, con antecedentes de rinitis alérgica desde la infancia y asma bronquial desde 2 años antes, con periodicidad de crisis crecientes en los últimos 4 meses y aparición en los 2 meses más recientes de tos pertinaz, expectoración amarilla y febrículas vespertinas de hasta 38 °C. Desde entonces empeoró paulatinamente, la fiebre se hizo persistente, la broncorrea abundante, espesa y purulenta, se adicionaron sudaciones profusas, escalofríos, dolor en el hipocondrio derecho de intensidad mediana y pérdida importante de apetito. Refirió que, en el último año, había perdido alrededor de 6 kg de peso, con la mayor proporción en las 8 sem precedentes. En el examen físico se comprobaron ligera polipnea (20/min), la expansibilidad del tórax limitada (antalgia), la sonoridad pulmonar percutoria algo aumentada y el murmullo vesicular difusamente disminuido. No se auscultaron estertores. Se detectaron 2 adenomegalias de aproximadamente 1 cm, elásticas, dolorosas al tacto, en región cervical derecha y 2 o 3 inguinales, de igual carácter, en región inguinal derecha. No hallamos alteraciones en el abdomen y en el examen cardiovascular, como en el de los otros sistemas, no hubo hallazgos de significación. La anamnesis permitió conocer que solía criar pollos y por tal razón manipular piensos y otras sustancias propias de tal actividad. Empleaba medicamentos para su supuesta asma, ninguno detalle relacionable con sus síntomas del momento.

El leucograma inicial mostró leucocitosis ( $14 \times 10^9$ ), con destaque en la fórmula diferencial para eosinofilia de 31 %. El conteo absoluto de eosinófilos fue 3 000/mm.<sup>3</sup> En la radiografía del tórax simple se apreció una opacidad de contornos difusos en el lóbulo superior izquierdo, además de borramiento del seno costofrénico de ese lado, todo con aspecto inflamatorio (fig. 1).



**Fig. 1.** Rx de tórax con imagen de condensación difusa de aspecto inflamatorio hacia el lóbulo superior izquierdo.

Se tomaron muestras iniciales para hemocultivos y exámenes de esputos, se decidió someterlo a terapéutica con ciprofloxacina 1,6 g/d en dosis fraccionadas, así como aerosolterapia fluidificante y medidas de sostén.

## Resultados de exámenes adicionales evolutivos

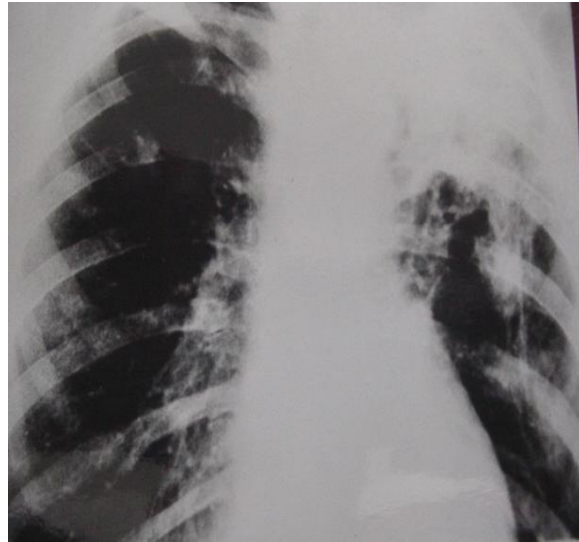
Hb: 14,5 g %; Hto: 45 vol. %; VSG (determinada en 3 oportunidades) no sobrepasó nunca los 10 mm en la primera hora; leucocitos:  $18 \times 10^9$  segmentos: 38 %; linfocitos: 22 %; monocitos: 1 %; eosinófilos: 39 %. Fueron totalmente normales la creatinina., la glucemia, el colesterol, los triglicéridos, la proteína C reactiva, las aminotransferasas, la cardioplipina, el examen parasitológico de heces fecales, el sedimento urinario, el exudado nasofaríngeo, la serología de HIV , el bilicultivo y el intradermorreacción para aspergilio. Las secreciones respiratorias obtenidas mediante lavado broncoalveolar no evidenciaron colonización. El examen micológico fue negativo en 3 ocasiones, así como la búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes que incluyeron muestras mediante broncoscopia, cepillado y lavado bronquial, el aspecto de la mucosa bronquial fue inespecífico.

## Títulos de inmunoglobulinas séricas

IgA, IgG e IgM se mostraron en nivel normal, la IgE tuvo elevación superior al doble de la norma (317 UI / L valor normal =150 UI/ L).

Después de 6 d, el curso del paciente era de tendencia desfavorable, empeoramiento del estado clínico, progresión de las lesiones radiológicas, patrón de infiltrado intersticial denso (fig. 2), mantenimiento de

estado febril. Se decidió, con criterio empírico, emprender tratamiento con drogas antituberculosas de primera línea, durante 11 d, sin resultados positivos. Se determinó realizar un abordaje videolaparoscópico pulmonar con toma de tejido para biopsia lo que se efectuó el día 19 de la hospitalización. Visualmente se apreció un proceso exfoliativo de la pleura visceral, con líquido amarillo cetrino con sobrenadantes grumosos en la cavidad pleural.

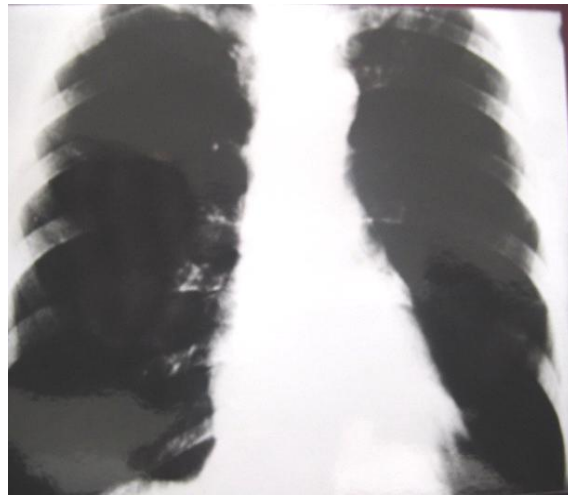


**Fig. 2.** Empeoramiento radiológico del cuadro de condensación inflamatoria de aspecto neumónico.

En la biopsia se observó neumonitis intersticial con presencia de infiltrado masivo mononuclear y eosinofílico de los septos alveolares, fibrosis ligera y abundantes macrófagos, algunos con hemosiderina, de localización intraalveolar.

Las determinaciones de autoanticuerpos ANA y ANCA concomitantes fueron negativas así como las pruebas serológicas para descartar histoplasmosis y aspergilosis.

Con estos elementos se convino en aplicar tratamiento corticosteroideo (prednisona 60 mg/d) con lo que se logró inducción de mejoría rápida y sorprendente, regresó en sólo 4 d a buen estado general y restablecimiento radiológico (fig.3) y espirométrico en el período de 1 sem, lo cual permitió ser dado de alta.



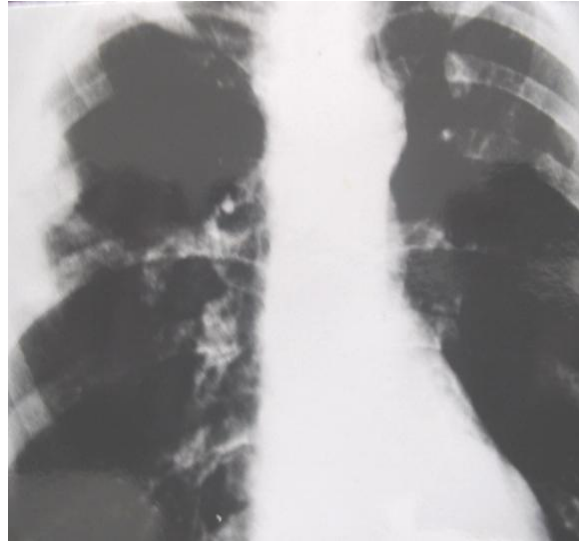
**Fig. 3.** Mejoría radiológica espectacular tras terapia esteroidea.

En su vida cotidiana tomó las medidas recomendadas al eliminar su contacto con aves y sustancias sensibilizantes probables. Usó corticoterapia oral a bajas dosis (prednisona 10 mg/d por más de 6 meses, posteriormente, 5 mg/d por otros 6 meses, luego pasó a régimen inhalatorio (budesonida), aparte de antihistamínicos (ketotifeno, astemizol) y anticolinérgico (ipratropio), por intermitencias fugaces de broncospasmos o de irritación nasal, que fueron las únicas expresiones durante los 6 años siguientes. En esa fase las radiografías tomadas, los recuentos de glóbulos blancos y las cuantificaciones inmunoglobulínicas eventuales fueron siempre normales.

### **2do ingreso: 16 de marzo de 2001**

Ahora, con 54 años de edad, tuvo un episodio prolongado de tos, broncorrea y disnea moderada, que se automedicó con prednisona 20 mg/d por más de 1 mes, hasta alcanzar su estado basal, suspendió el esteroide por 1 sem, entonces se instauró fiebre 38°, debilidad muscular marcada, dolor en la base del hemitórax izquierdo por lo que concurrió al hospital. En el interrogatorio no se encontró ningún dato de interés adicional a la historia previa. En el examen físico se le halló ligera polipnea, mucosas algo secas, pero ausencia de signos físicos anormales en la exploración pulmonar. Los datos de laboratorio del primer momento mostraron leucocitosis  $14,9 \times 10^9$  con polinucleosis neutrófila 80 % y la radiografía fue negativa de imagen de consolidación. Se impuso tratamiento domiciliario con ciprofloxacina y medidas generales. Una semana después, ante la persistencia de los síntomas, se ingresó, ya era evidente el síndrome de condensación derecho medio comprobado mediante rayos x (fig.4) de imagen heterogénea mal delimitada por la cisura lobar y otra opacidad tenue hacia la periferia de la región infraclavicular derecha, mientras que, por su parte, el recuento leucocitario varió a: leucocitos:  $19,2 \times 10^9$  y en el diferencial, los eosinófilos llegaban a 39,6 %, la VSG solo 3 mm/h, el resto de la hematimetría y la química sanguíneas fueron normales. Se practicó broncoscopia y se observó la mucosa blanquecina nacarada con secreciones adherentes a predominio de lóbulo superior izquierdo, en su citoexamen se comprobaron eosinófilos en número escaso. No se esperó más para iniciar una terapia con esteroides, con ello se logró, de nuevo, una rápida resolución. Al día siguiente el paciente estaba a todas luces mejor y abandonó el hospital 4 d más tarde. Para ese entonces teníamos ya otros resultados

analíticos: electroforesis de proteínas del suero: normal; Ig E: alta, 304,6 UI/L; IgA: ligeramente alta, 506 mg/dL (cifra normal 90 - 450); el resto de las inmunoglobulinas fueron normales; el conteo absoluto de eosinófilos estuvo alto, 1 500 mm<sup>3</sup>; la cituria resultó normal; la serología para HIV, negativa; la sonografía abdominal, normal; el ECG presentó signos de preexcitación ventricular; el examen bacteriológico del lavado bronquial fue negativo en directo y cultivos para gérmenes piógenos, hongos y BAAR; la fijación de complemento, negativa. La determinación de inmunoglobulina E y los recuentos eosinofílicos se normalizaron totalmente después de 1 sem al igual que la radiología torácica. El paciente se encuentra en perfecto estado, se reincorporó en pocos días al trabajo y a sus actividades rutinarias. Mantiene tratamiento con 5 mg de prednisona/d.



**Fig. 4.** Rx de tórax con imagen heterogénea hiliar y paracardíaca derecha e infraclavicular derecha.

## Comentarios

Este paciente presentó el perfil característico con que suelen aparecer y evolucionar las NEC con IPE e IgE elevada sin antígeno ocasionante demostrable. Resulta conspicua la transición rápida del estado de postración con perturbación creciente de la función respiratoria y la lesión radiológica de desarrollo acelerado, hacia la recuperación del bienestar, como respuesta casi inmediata a la administración de esteroides. La proporción de eosinófilos en la fórmula leucocitaria y los niveles de inmunoglobulina E fueron indicadores de la fase por la que transitó el proceso prediciendo con sensibilidad el pronóstico de la evolución. El proceso de distinguir entidades que cursan con cuadros similares se centró principalmente en la exclusión de parasitismos intestinales con migración pulmonar y de aspergilosis broncopulmonar (ABP). La primera entidad se descartó por no detectarse la más mínima evidencia de antecedentes o resultados de las investigaciones que orientaran en ese sentido, incluido el examen histopatológico. En cuanto a ABP la diferenciación era sin duda más delicada si se tomaba en cuenta que muchos de los datos clínicos así como humorales de la NEC son idénticos, cuando los cambios estructurales de la ABP en sus fases avanzadas (estadio V bronquiectasias centrales, enfermedad pulmonar terminal)<sup>6</sup> no están bien establecidos; igualmente, ciertas formas de aspergilosis (aspergiliomas, asma aspergiliar), en las que el aislamiento de filamentos miceliares puede no lograrse y

basar el diagnóstico, de hecho, en datos serológicos.<sup>7</sup> Por otra parte, carecimos de la posibilidad de la determinación de IgE específica lo que abre un paréntesis de duda serológica ya que el sistema empleado (micro-Elisa sistema ultramicro analítico) sólo permite cuantificar Ig E total. Como quiera entendimos que el curso clínico, la ausencia de elementos en la muestra de biopsia y la negatividad de la intradermo reacción de sensibilidad inmediata retardan el planteamiento de ABP.

Las reacciones por medicamentos no fueron despreciadas en el diagnóstico diferencial efectuado, la lista de fármacos capaces de inducir IPE con eosinofilia hemática ronda la cifra de 100.<sup>4</sup> Por otra parte, la imagen radiológica de consolidación parenquimatosa subpleural considerada virtualmente diagnóstica de NEC<sup>8</sup> puede ser ocasionada por reacciones adversas de drogas, existen descripciones de casos desencadenados por medicamentos con hallazgo de IgE aumentada.<sup>9</sup> En contra de ese vínculo potencial obró el hecho de que todos los fármacos usados por el paciente antes de los brotes que obligaron a su internamiento, fueron consumido después sin producir intolerancia.

Dos hechos, a nuestro juicio singulares, apreciados en nuestro caso, ocasionaron la recaída clínica después de 5 años de relativa estabilidad sobre la base de estroides a baja dosis oral o inhalado. El dilatado lapso de tiempo transcurrido hace incierto el momento en que se pudiera suprimir el mantenimiento corticoesteroideo en esta entidad. El otro aspecto que resalta es la normalidad de la VSG y de la proteína C reactiva en las fases agudas, que aparentemente constituyen un fenómeno paradójico que reportamos para su confrontación con casos similares.

## Summary

A patient with history of bronchial asthma of approximately 2 years of evolution that was fond of raising chickens and used bronchodilators occasionally was presented. In 2 months, he developed a progressive picture of fever, taking of the general state, dyspnea, cough, and loss of weight. In a thorax X-ray, it was observed subpleural peripheral infiltrate of interstitial pneumonic aspect, and in the hematological examination he had a leukocyte count with a marked increase of eosinophils. A strong interstitial and intraalveolar eosinophilic infiltrate was found in the lung biopsy. The elevation of the IgE values and the way in which the studies to determine a causal agent were unsuccessful called our attention. The absence of improvement with antibiotics and the picture profile led us to administer corticosteroid treatment that was followed by a surprising improvement of all the indicators and the patient's discharge in 6 days. His absolute count of eosinophils became normal in a week and the value of IgG in 3 weeks. During the intercrisis he was treated with low doses of oral steroids or inhalers, with which stability was achieved for 5 years, when he had a relapse in a similar episode of symptoms, laboratory and radiological data with an outcome similar to the previous one. Recurrent chronic eosinophilic pneumonia was diagnosed. The most relational differential diagnoses were discussed in this paper.

*Key words: Chronic relapsing eosinophilic pneumonia.*

## Referencias bibliográficas

1. Gómez Echeverría A. Parasitismo y alergia. Rev Cubana Med Trop. 1978;30(2): 45-52.
2. Romero Soñora V. Granuloma eosinófilo. Presentación de un caso de localización pulmonar. Rev Cubana Med. 1983;22( 2): 106 –12.
3. Mendes DM, de Camargo MF, Aun VV, Fernandes M de FM, Aun WT, de Mello JF, et al. Eosinophilia. Rev Bras Alerg Inmunopatol. 2000;23: ( 2 ):84 – 91.
4. Pascal F. Interstitial lung disease (Ic) pulmonary infiltrates and eosinophilia. Pneumotox on line. Disponible en: <http://www.pneumotox.com/indexf.php?fich=clin0&=sp.28> de mayo de 2001.
5. Carrington CB, Addington WW. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969;280:787 —98.
6. Patterson R, Greenberg PA, Hal wig J. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Arch Intern Med. 1986;146:916—8.
7. Saravia J. Aspergillosis. En: Chalem F. Medicina Interna. Colombia: Ed. Fund Inst Rheum Inn 1997;139:759 –62.
8. Allen JV, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Resp Critic Care Med.1994;150:1423-38.
9. Parra FM, Fernando MS. Eosinophilic Pneumonia. Case Report: Allergy. Inmunol Clin. 2000;15:101- 4.
10. Recibido: 16 de enero de 2005. Aprobado: 24 de marzo de 2005.

Dr. *Juan F. Castañer Herrera*. Centro de Investigaciones Médicoquirúrgicas, Calle 216 y 11b, Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax: (53-7) 33-9086/33-6440. Correo electrónico: [bcimeq@infomed.sld.cu](mailto:bcimeq@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup> **Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular**

<sup>2</sup> **Especialista de I Grado en Medicina Interna y Neumología. Profesor Asistente.**

<sup>3</sup> **Residente de Medicina Interna.**

<sup>4</sup> **Especialista de II Grado en Medicina Interna Profesor Auxiliar.**