

Síndrome de pulmón hipereosinofílico: Revisión a un viejo problema

Pulmonary hypereosinophilia: an old problem revisited

Azucena Martínez Caballero⁽¹⁾; Andrea Córdoba Guzmán⁽¹⁾; Robin Rada Escobar⁽²⁾; Marcos Navarro Araújo⁽³⁾

RESUMEN

La eosinofilia pulmonar comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de infiltrados pulmonares que cursan con incremento del recuento total de eosinófilos y de células inflamatorias como macrófagos, linfocitos, neutrófilos en sangre periférica y/o tejido pulmonar que en etapas posteriores serán responsables de la lesión pulmonar en algún momento de su evolución. En estas entidades, la presencia de eosinófilos es fundamental constituyendo un marcador útil para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento. La presentación clínica y radiológica generalmente es variable y en algunas ocasiones cursa concomitantemente con la presencia de otras enfermedades asociadas como el asma, que puede ser incluso un requisito previo para la aparición de estas patologías como es el caso de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el síndrome de Churg Strauss. En esta revisión se realiza un abordaje de cada una de las presentaciones del síndrome de pulmón eosinofílico fundamentados en características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de acuerdo a su clasificación.

Palabras clave: eosinófilos, enfermedad pulmonar eosinofílica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía eosinofílica aguda, neumonía eosinofílica crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome de Churg Strauss, eosinofilia como reacción a drogas.

ABSTRACT

Pulmonary hypereosinophilia comprises a heterogeneous group of diseases characterized by pulmonary infiltrates and increased levels of eosinophils and inflammatory cells (such as macrophages, lymphocytes, and neutrophils) in peripheral blood and/or lung tissue. At later stages, these cells are responsible for pulmonary injury. In these conditions, the presence of eosinophils is of capital importance, and is a useful marker for diagnosis, follow-up, and treatment. Clinical and radiologic presentation is usually variable, and can sometimes run together with other concomitant diseases such as asthma, which can be a requisite for the appearance of conditions such as allergic bronchopulmonary aspergillosis and Churg-Strauss syndrome. This review examines each presentation of the eosinophilic lung syndrome on the basis of its epidemiologic, clinical, and radiologic characteristics.

Key words: eosinophils, eosinophilic lung disease, interstitial lung disease, acute eosinophilic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis, Churg-Strauss syndrome, hypereosinophilia as reaction to drugs.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(3): 74-88.

⁽¹⁾ Estudiante Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista-Neumólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾ Médico y Cirujano, Universidad Libre de Colombia. Médico Fuerza Aérea Colombiana.

Correspondencia: Doctora Azucena Martínez Caballero, correo electrónico: azucenaazm@hotmail.com

Recibido: agosto 8 de 2010. **Aceptado:** agosto 20 de 2010.

INTRODUCCIÓN

Las eosinofalias pulmonares (EP) son un grupo de patologías que suelen pasar desapercibidas en la mayoría de las ocasiones llegando incluso a no ser diagnosticadas oportunamente, retrasando de esta forma su manejo e incrementando el riesgo de complicaciones posteriores. Sin embargo, a lo largo de la historia se han realizado múltiples descripciones de estas patologías y de su progresión, basados en la presencia de eosinofilia en sangre periférica e infiltrados pulmonares; hoy en día se cuenta con la presencia de técnicas especializadas como el lavado broncoalveolar (BAL) que sin incluir necesariamente la eosinofilia periférica puede proporcionar una lista de posibles diagnósticos, que asociados al contexto, la historia clínica y la sospecha epidemiológica permiten llegar a una aproximación diagnóstica acertada, por lo cual es de vital importancia siempre la sospecha por parte del clínico (1).

CONSIDERACIONES GENERALES

Definición

Las eosinofalias pulmonares (EP) son un diverso grupo de patologías, que aunque pueden tener una presentación clínica distinta entre ellas, tienen en común la presencia de opacidades pulmonares y conteo de eosinófilos aumentados, ya sea en sangre periférica o en tejido pulmonar. El conteo de eosinófilos es posible obtenerlo mediante lavado broncoalveolar (BAL) o por biopsia de tejido pulmonar; es importante recordar que aunque el infiltrado inflamatorio puede componerse de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, la eosinofilia es uno de los marcadores más importantes y guías para diagnóstico y tratamiento de estos síndromes (1, 2)

Algunas de estas patologías pueden predominar en la vía aérea superior, inferior o pueden tener un compromiso mixto. Los cuadros clínicos englobados dentro de este grupo de patologías poseen diferentes grados de severidad, desde formas benignas y sin manifestaciones clínicas, hasta enfermedades persistentes o recurrentes multisintomáticas de progresión fatal (1).

Epidemiología y etiopatogenia

Entre los factores epidemiológicos a considerar se incluye la exposición a ciertos parásitos (regiones endémicas), productos tóxicos con su posterior inhalación, fármacos y drogas ilícitas, así como antecedentes de atopia y/o asma que bajo ciertas condiciones especiales como predisposición genética inducen una respuesta por parte del sistema inmune, en donde los eosinófilos con capacidad de infiltrarse dentro del tejido pulmonar,

inducen cambios perjudiciales en el intercambio de gases con la posterior aparición de signos como disnea, fiebre y tos, los cuales dentro de un contexto clínico son claramente indicadores inespecíficos para orientar un diagnóstico; este proceso puede ser de origen primario (idiopático, es decir, proceso en el cual no hay un agente desencadenante aparente) o secundario debido a varios factores, como mencionaremos a continuación (3).

La eosinofilia pulmonar generada por parásitos afecta generalmente a residentes de áreas geográficas endémicas como los trópicos, especialmente en el sudeste de Asia e India, determinadas zonas de China, África y América del Sur. Sin embargo, debido a la creciente frecuencia de viajes en todo el mundo, la migración de esta enfermedad entre continentes ha generado un incremento de su incidencia en occidente, en donde su diagnóstico en la mayoría de las ocasiones pasa desapercibido debido a que su presentación puede simular otras enfermedades (4). La ingestión de comidas con crustáceos cocidos (paragonimiasis) (5), carne cruda (hidatidosis), agua contaminada (esquistosomiasis) o animales domésticos como perros y gatos (toxocariasis), son algunas de sus etiologías.

La historia de tabaquismo y la inhalación de productos tóxicos podrían estar relacionadas con la presentación de neumonía eosinofílica aguda (6). En el año 2004 se reportaron 18 casos de neumonía eosinofílica aguda en soldados estadounidenses desplegados en Irak en donde todos eran fumadores, 14 de ellos habían iniciado su consumo recientemente y 17 habían sido expuestos a las tormentas de arena del desierto, todos los pacientes desarrollaron síntomas respiratorios, eosinofilia periférica y pulmonar en 6 pacientes fue comprobada mediante lavado broncoalveolar, en esta revisión se plantea la hipótesis en que podría existir una relación entre la presentación de neumonía eosinofílica aguda y tabaquismo de reciente inicio (7), así como la exposición a determinados fármacos (8, 9).

Clasificación

La primera descripción fue realizada por Loeffler en 1936, quien observó una serie de pacientes que presentaban fiebre, tos, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica, lo que denominó eosinofilia pulmonar simple más conocida como el síndrome de Loeffler (1).

Años después, en 1952, Reeder y Goodrich agregaron otras patologías a la clasificación ya dada por Loeffler y sugieren la denominación de infiltrados pulmonares con eosinofilia o síndrome pulmón hipereosinofílico. Ese mismo año, Crofton propuso otra clasificación cuya particularidad se basaba en que las diferentes entidades representaban una misma afección con severidad clíni-

ca y patológica variable (1,10). Esta clasificación dividía la eosinofilia pulmonar en 5 grupos: EP simple o síndrome de Loeffler, EP con asma, eosinofilia tropical, periarteritis nodosa y EP prolongada (10).

En 1969 Liebow y Carrington proponen el término neumonías eosinofílicas, para lo cual se inicia el pensamiento acerca de los infiltrados pulmonares, los cuales podían o no acompañarse de eosinofilia en sangre periférica y reconocen agentes patógenos como *Aspergillus fumigatus* y enfatizan la frecuencia de la neumonía eosinofílica crónica. Por último, en 1996, J. Allen definió dos grupos de enfermedades. El primer grupo se caracteriza por que los eosinófilos son parte fundamental en los procesos inflamatorios y en la definición de las enfermedades; y un segundo grupo de enfermedades las cuales están asociadas a grupos variables de eosinofilia (1).

Como se ha mencionado a lo largo de la revisión, en la actualidad se conocen múltiples factores que intervienen en la aparición del síndrome de pulmón eosinofílico, de acuerdo a lo anterior la clasificación más exacta que nos permite orientar el diagnóstico y que se abordará con detalle en el transcurso del presente artículo, es aquella que agrupa tanto la presentación clínica y radiológica con base a su etiología. Se hará a continuación una descripción detallada de la misma (Tabla 1) (3).

Hallazgos de laboratorio

En general, dentro del síndrome de pulmón eosinofílico, el hallazgo más frecuente es la eosinofilia periférica ya que se encuentra presente en la mayoría de las ocasiones desde el inicio y durante el transcurso de la enfermedad la cual puede evidenciarse en un cuadro hemático, sin embargo, no siempre las muestras de sangre revelan un aumento significativo con un recuento de eosinófilos que puede variar desde 500 a 1.000 células/mm³, ser de alto grado (hipereosinofilia) que indica un conteo de eosinófilos mayor a 1.500 células/mm³ o incluso en algunos casos estar ausente, hecho que dificulta su diagnóstico (11).

Recientemente, fue descrito un estudio sobre los beneficios del lavado broncoalveolar (BAL) como una técnica diagnóstica y de seguimiento para los pacientes con enfermedad pulmonar en niños y adolescentes, utilizando una compilación de estudios publicados entre los años 1989 y 2009 en donde se plantea que en un grupo heterogéneo de enfermedades pulmonares, la evaluación del perfil de células en el líquido BAL junto con hallazgos clínicos y de imagen, ha demostrado ser una herramienta esencial en la investigación de las enfermedades pulmonares, convirtiéndose en el principal método para confirmar el diagnóstico (12).

Tabla 1. Clasificación de la eosinofilia pulmonar basado en la presentación clínica, radiológica y etiología.

Las principales formas de eosinofilia pulmonar (basado en la presentación clínico-radiológica)	Etiología de las formas de eosinofilia pulmonar
1. Eosinofilia pulmonar simple 2. Neumonía eosinofílica crónica 3. Neumonía eosinofílica aguda	1. Primaria o idiopática 2. Secundaria a) A una causa conocida: - Medicamentos - Parásitos - Productos tóxicos / irradiación. - Hongos y las infecciones por micobacterias.
4. Aspergilosis broncopulmonar alérgica	b) Enfermedades que pueden conducir a la presentación de eosinofilia pulmonar: - Enfermedades pulmonares difusas: neumonía organizativa criptogénica, neumonía hipersensibilidad, fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis de células de Langerhans y sarcoidosis.
5. Eosinofilia pulmonar asociada con una enfermedad sistémica: - El síndrome de Churg-Strauss - El síndrome hipereosinofílico	b) Enfermedades que pueden conducir a la presentación de eosinofilia pulmonar: - Enfermedades malignas: leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de participación de múltiples órganos, carcinoma escamoso. - Enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren.

Es necesario mencionar que el BAL es el estudio de elección cuando se sospecha de neumonía eosinofílica ocasionada por parásitos; esta se produce, casi siempre, durante la migración de larvas al pulmón y, por lo tanto, inicialmente en la fase de infiltrado pulmonar el resultado de pruebas en heces son negativos, debido a que los gusanos se encuentran en fase larvaria y no producen óvulos, por lo cual el examen en materia fecal permanecerá negativo durante un máximo de ocho semanas luego de la aparición de síntomas pulmonares (13). Un ejemplo de ello es la infección de larva migrans visceral que se debe principalmente a la infestación de *Toxocara canis* (en caso que su agente transmisor sean los perros) y/o *Toxocara cati* (si son los gatos) que contaminan zonas públicas como parques infantiles, arena en la playa, ocasionando que deficientes normas de higiene como la ausencia del lavado de manos y alimentos (carne contaminada) permitan ingerir sus huevos embrionados y dar inicio al transcurso de la enfermedad (14).

Las pruebas de función hepática y orina son importantes para sospechas de lesión, los anticuerpos neutrofilicos anticitoplasmáticos (ANCA) fundamentalmente cuando poseen un patrón de tinción perinuclear (p-ANCA) y anticuerpos antimieloperoxidasa pueden ser utilizados (3). Dentro de esta revisión se retomarán los hallazgos específicos para cada una de las presentaciones del pulmón eosinofílico.

Estudio histopatológico

Aunque la biopsia de pulmón (transbronquial o por toracotomía) no es un requisito indispensable para la determinación de eosinofilia pulmonar, es una herramienta valiosa para el diagnóstico y tratamiento de diversos trastornos pulmonares pues provee una alta sensibilidad y especificidad en casos en donde se desee confirmar o descartar la enfermedad como en infecciones o neoplasias. De igual forma, permite realizar diagnósticos diferenciales como en trastornos intersticiales o neumonía de organización criptogénica (15).

En el estudio histopatológico se incluye el estudio del exudado intraalveolar de histiocitos y eosinófilos; en algunos casos logra evidenciarse pequeñas áreas focales intersticiales con fibrosis, necrosis o incluso cierto grado de vasculitis que puede presentarse en ausencia o presencia de granulomas como en la aspergilosis broncopulmonar alérgica e infecciones parasitarias (paragonimiasis, toxocara, babesiosis, entre otras) (16).

Hallazgos radiológicos

Como se ha comentado previamente, la eosinofilia

pulmonar (EP) está formada por un grupo de alteraciones pulmonares asociadas con eosinofilia periférica o tisular, y se clasifican en eosinofilia de causa desconocida, de causa conocida y por vasculitis. (17)

El diagnóstico de la eosinofilia pulmonar puede realizarse si algunos de los siguientes parámetros está presente: a) Opacidades pulmonares con eosinofilia periférica, b) Eosinofilia tisular confirmada por biopsia pulmonar abierta o transbronquial o, c) Aumento de los eosinófilos en el lavado de líquido broncoalveolar. En este apartado del artículo, haremos énfasis en los hallazgos radiológicos más frecuentes y/o relacionados con esta gama de entidades entre las cuales se encuentra: Eosinofilia pulmonar simple (Síndrome de Löffler) (17,18), neumonía Eosinofílica aguda (18), neumonía eosinofílica crónica (18,19), síndrome de hipereosinofilia idiopática (17,18), aspergilosis broncopulmonar alérgica (20), eosinofilia como reacción a medicamentos (18) y vasculitis eosinofílica (Síndrome de Churg-Strauss) (20), eosinofilia como reacción a medicamentos (18) que se profundizarán a lo largo de la revisión.

Los pacientes con eosinofilia pulmonar pueden ser identificados inicialmente en base a sus síntomas respiratorios y por los hallazgos en la radiografía de tórax simple acompañado de eosinofilia tisular o en sangre. Una gama de diversos hallazgos inespecíficos pueden ser encontrados en una placa de tórax simple. La tomografía computarizada simple de tórax muestra más características y la distribución de las opacidades en el parénquima que la radiografía de tórax simple (17).

Formas de eosinofilia pulmonar

Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)

También se le conoce como síndrome de Löeffler, fue descrita inicialmente en 1932. Típicamente este síndrome está caracterizado por la presencia de opacidades pulmonares, las cuales se describen en la literatura como migratorias y transitorias, eosinofilia y escasa sintomatología, la cual puede incluso estar ausente. También es conocida como eosinofilia pulmonar benigna, dado el bajo compromiso clínico que presentan los pacientes y ya que suele autoresolver al mes de iniciado el cuadro clínico, por lo cual se considera benigna (1, 17).

Existen tres tipos de eosinofilia pulmonar simple: secundaria a medicamentos y drogas, asociada principalmente al consumo de cocaína; las formas idiopáticas que corresponden a aproximadamente 1/3 de todos los casos y por último las secundarias a infecciones parasitarias. Entre los parásitos más comúnmente asociados a este síndrome, se encuentran: *Toxocara canis* y

Ascaris lumbricoides (1).

Hallazgos radiológicos

En una radiografía de tórax simple, los hallazgos más representativos son áreas de consolidaciones migratorias y transitorias que resuelven espontáneamente en un mes aproximadamente, estas consolidaciones son no segmentarias y, pueden ser únicas o múltiples, usualmente tienen bordes mal definidos, y otras tienen distribución predominantemente periférica (17).

En la tomografía computarizada, se pueden observar consolidaciones irregulares unilaterales o bilaterales del espacio aéreo, con predominante distribución periférica, y áreas atenuadas en patrón de vidrio esmerilado sobre todo en las zonas superiores y medias del pulmón, usualmente transitorias y migratorias, con posibilidad de múltiples nódulos (18).

El diagnóstico diferencial de las opacidades pulmonares incluye la hemorragia pulmonar, la vasculitis pulmonar, la broncoaspiración recurrente. Ahora, en aquellos pacientes con nódulos y patrón de vidrio esmerilado, hay que hacer diagnóstico diferencial tanto de enfermedades infecciosas (por ejemplo la aspergilosis) como de enfermedades no infecciosas (por ejemplo la Granulomatosis de Wegener), y neoplasias pulmonares ó metástasis (17).

Neumonía eosinofílica crónica

Es una condición idiopática que se caracteriza por ser de inicio insidioso y por acompañarse de opacidades pulmonares de predominio periféricas y eosinofilia tanto en sangre periférica como en tejidos. Se presenta generalmente en mujeres, entre la cuarta y quinta década de la vida y es importante resaltar que estos pacientes no suelen ser fumadores. El 90% de los pacientes expresa eosinofilia periférica con conteo mayor al 30% del total de células blancas, mientras que en el lavado broncoalveolar se considera un porcentaje mayor a 40%, y en algunas ocasiones es posible encontrar eosinofilia hasta del 60% (21).

Aunque no se conoce con certeza que origina esta enfermedad, se sabe que es causada por una acumulación excesiva de eosinófilos a nivel pulmonar y está fuertemente relacionada con niveles elevados de interleucina 5. Se han relacionado los niveles elevados de esta citoquina con el reclutamiento de eosinófilos a nivel pulmonar, así como con la inhibición de la apoptosis celular y por lo tanto prolongamiento de la vida media de estas células. Se cree que la estimulación crónica, activación y migración, de los eosinófilos por parte de la interleucina 5 cumple un papel fundamental en la

fisiopatología de esta enfermedad (21).

Es importante recordar que la interleucina 5 es producida y activada por los linfocitos T-helper 2 (Th2) y aunque se desconoce el motivo por el cual inicia esta migración de eosinófilos hacia el tejido pulmonar, se cree que el mecanismo por el cual los eosinófilos migran es la migración selectiva Th2 hacia el pulmón (22)

Estos pacientes pueden diferenciarse de aquellos con neumonía eosinofílica aguda, ya que suelen presentarse con mayor sintomatología y compromiso de la función pulmonar; un estudio retrospectivo llevado a cabo en Francia el cual estudio 62 casos, demostró que entre los síntomas más comúnmente asociados a la neumonía eosinofílica crónica se encuentran la tos seca (93,4%), disnea (91,9%) y manifestaciones sistémicas como fiebre (77,4%), astenia (88,3%) y pérdida de peso (75%) (1). En general, suele existir un cuadro de disnea, hipoxia y en algunas ocasiones hemoptisis, y aunque se ha descrito una asociación entre pacientes con neumonía eosinofílica crónica y asma, antecedentes de asma o atopía no se consideran un prerrequisito para el desarrollo de esta enfermedad (10, 22).

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos, estudios radiológicos sugestivos y la presencia de eosinofilia periférica o eosinofilia en el BAL (1). Aunque no existen criterios específicos para realizar el diagnóstico, si se deben tener en cuenta los siguientes criterios (21):

1. Inicio insidioso de la sintomatología.
2. Eosinofilia presente en sangre y BAL.
3. Infiltrados pulmonares de predominio periférico en los estudios radiológicos.
4. Exclusión de alguna otra causa de enfermedad pulmonar eosinofílica.

En general estos pacientes responden fácil y rápidamente al tratamiento con corticoesteroides, lo cual facilita la confirmación del diagnóstico. El uso de estos medicamentos, generalmente lleva a una mejoría dramática de la sintomatología en las primeras 24 a 48 horas. La disminución del compromiso pulmonar evidenciado en los estudios radiológicos, generalmente se da a los 10 días de iniciado el tratamiento (1).

El tratamiento consiste en administración de glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo, que van de 6 a 12 meses. Se puede iniciar con prednisona a dosis de 0,5 a 1 mg/kg y desescalonar gradualmente. Se considera que existe una respuesta satisfactoria al tratamiento con corticoesteroides cuando se ha dado una resolución rápida de la sintomatología,

y cuando se da mejoría de las opacidades radiológicas y eosinofilia periférica (1, 22). Aproximadamente, el 50% de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica recaen al momento de disminuir la dosis de medicamento o al suspenderlo por completo y requieren uso prolongado de corticoesteroides, en comparación con los que padecen neumonía eosinofílica aguda (10,21).

Hallazgos radiológicos

El hallazgo típico en una radiografía de tórax simple es la consolidación periférica del espacio aéreo no segmentada (negativo fotográfico del edema pulmonar) comprometiendo principalmente los lóbulos superiores, sin embargo este hallazgo puede ser visto en menos del 50% de los casos (19).

En la tomografía computarizada, se puede hallar consolidación desigual en el espacio aéreo ya sea unilateral o bilateral, áreas de patrón en vidrio esmerilado de predominio en las zonas pulmonares media y superior, y atenuaciones subpleurales en bandas; el derrame pleural se observa en menos del 10% de los casos (18).

Neumonía eosinofílica aguda

La neumonía eosinofílica aguda se describió por primera vez en 1980 como un síndrome que llevaba a falla respiratoria de origen no infeccioso, caracterizado por fiebre y dificultad respiratoria, asociado a opacidades pulmonares y eosinofilia pulmonar. Este tipo de neumonía, se caracteriza por ser un cuadro de inicio súbito, generalmente menor a 7 días, acompañado de fiebre e hipoxemia (23). A diferencia de la neumonía eosinofílica crónica, este tipo de neumonía se presenta en todos los rangos de edad, afecta principalmente a hombres y no está asociada a antecedentes de asma ni de atopia. Los pacientes suelen presentar tos y disnea, malestar general, sudoración y dolor torácico pleurítico (1).

El principal hallazgo necesario para realizar el diagnóstico es la presencia de 25% de eosinofilia en líquido obtenido del BAL, y a diferencia de la neumonía eosinofílica crónica, puede estar acompañado de niveles elevados de linfocitos (20%) y neutrófilos (15%). Muchos de los pacientes muestran concentraciones elevadas de leucocitos pero la concentración de eosinófilos se encuentra dentro de parámetros normales (21).

El diagnóstico es principalmente clínico, por lo cual, se debe tener en cuenta el inicio súbito de la sintomatología, la presencia de fiebre asociado a hipoxemia e insuficiencia respiratoria, hallazgos radiológicos compatibles, BAL que muestre eosinofilia > 25% la cual generalmente no se encuentra acompañada de eosinofilia en sangre periférica, ausencia de

cualquier otra patología que pueda explicar la asociación entre la sintomatología y la eosinofilia (infección parasitaria, fúngica, viral o bacteriana), y mejoría clínica rápida frente al manejo con corticoesteroides (23).

A pesar de que no se conoce la causa de esta enfermedad, se ha asociado a niveles elevados de proteína surfactante-A y proteína surfactante-D. Se han reportado pacientes quienes han presentado sintomatología similar posterior a exposición al humo de cigarrillo, polvo y otros tipos de humo (17, 23).

El tratamiento se basa en el uso de corticoesteroides y la respuesta se da dentro de las primeras 24 a 48 horas de iniciado. Una vez ha mejorado la falla respiratoria, se debe continuar tratamiento con prednisona de 40 a 60 mg/día de 2 a 4 semanas. A diferencia de los pacientes con neumonía eosinofílica crónica, estos pacientes no presentan recaídas al momento de suspender el tratamiento farmacológico (23).

Hallazgos radiológicos

Los hallazgos característicos en la radiografía de tórax simple son las densidades reticulares bilaterales y, la presencia de derrame pleural, mientras que en la tomografía computarizada se encuentran áreas difusas atenuadas con patrón en vidrio esmerilado, nódulos definidos, leve engrosamiento del septo interlobular, y el derrame pleural. El diagnóstico diferencial radiológico se debe realizar con edema pulmonar hidrostático, síndrome de distrés respiratorio del adulto, neumonía intersticial aguda, y las neumonías infecciosas (18).

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), es la segunda causa más frecuente de micosis sistémica y pulmonar después de la candidiasis, es una enfermedad multifactorial determinada por la respuesta inmunitaria del huésped que se caracteriza por una respuesta inmunológica exagerada a la colonización de la vía aérea, secundaria a la invasión de alguna de las 5 especies más reconocidas de *aspergillus* (Tabla 2) con una respuesta inmunológica mediada por la formación de complejos inmunes (tipo III) e hipersensibilidad inmediata (tipo I). (24) La ABPA se presenta en pacientes atópicos y está asociada a asma, con una incidencia 7%-14% en pacientes asmáticos corticodependientes y hasta un 10% en fibrosis quística (25).

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de la ABPA se ha incrementado durante las últimas dos décadas debido al uso generalizado de la quimioterapia y los inmunosupresores, la tasa de mortalidad en la aspergilosis pulmonar invasiva (API) en

pacientes neutropénicos supera el 50% y el 90% en pacientes que recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas (26).

Los factores de riesgo para el desarrollo de API se producen predominantemente en inmunocomprometidos, los principales factores de riesgo para la API se muestran (Tabla 3), incluyen neutropenia definida como un recuento en sangre periférica de < 500 células/mm³ es el factor de riesgo más importante y está fuertemente relacionado con la duración y el grado de neutropenia, se estima que el riesgo aumenta 1% diario durante las tres primeras semanas, después de los cual se incrementa a 4% por día (27).

También se ha descrito una creciente incidencia de la API en pacientes críticos no neutropénicos, se ha informado que estos pacientes son más propensos a desarrollar trastornos en la inmunorregulación durante su estancia en la UCI, quienes son más vulnerables a las infecciones por hongos, el diagnóstico puede ser difícil y la demostración histológica o citopatológica del hongo con el fin de cumplir con el estándar de oro para el API no siempre es factible en estos pacientes (28).

El trasplante de células madre hematopoyéticas cuyo riesgo es mayor en los trasplantes alogénicos (11%-14%) que en los autólogos (0,5%-4%), siendo más alto en pacientes con enfermedad de injerto contra el huésped (grado III-IV), en estos pacientes la línea de infección sigue una distribución bimodal con un pico en el primer mes siguiente que se asocia con neutropenia prolongada en fase de pre-injerto y el segundo pico durante el tratamiento contra la enfermedad de injerto contra el huésped (mediana de 78-112 días postrasplante), otros factores de riesgo que se incluyen son el tratamiento prolongado con altas dosis de corticoesteroides, neoplasias hematológicas, terapia citotóxica, SIDA avanzado, enfermedad granulomatosa crónica (29).

Agente etiológico

Se produce por gérmenes habitualmente saprófitos del género *Aspergillus* sp que en latín significa hisopo (fue empleado hacia 1729 por Micheli para denominar este género de hongos que en la actualidad cuenta con unas 150 especies, pero sólo hasta 1952 en Reino Uni-

do, Hitson describió el trastorno), 5 de las cuales son causantes de ABPA mediante su capacidad de producir la enfermedad por diversos mecanismos: alergia, colonización o invasión; adquiriendo especial importancia en el inmunocomprometido neutropénico ya que en este tipo de pacientes la enfermedad adopta una forma invasiva y diseminada grave (30).

Los *Aspergillus* son un grupo de hongos ubicuos de distribución universal ampliamente diseminados en el ambiente y la naturaleza; están presentes en la tierra, el agua y la materia orgánica en estado de descomposición, tienen la capacidad de cultivarse a altas temperaturas (45° C) y se encuentran con frecuencia en cereales, algodón, algunas aves como palomas, entre otros. (31)

La enfermedad se produce como consecuencia de la inhalación de esporas (conidios de 2 a 3 micras) e hifas septadas de 7-10 micras contenidas en el aire, instaurándose en sitios iniciales como los senos paranasales (hifas de mayor tamaño) y pulmones (esporas o conidios de menor tamaño), a partir de los cuales pueden o no diseminarse a otros órganos. La colonización del árbol bronquial sucede por la interacción de el *Aspergillus* sp con su huésped, se encuentra generalmente en pacientes con defectos de aclaramiento mucociliar y cambios estructurales en la pared bronquial debido, en la mayoría de los casos, a enfermedad pulmonar crónica (32). Aproximadamente 10% de los pacientes asmáticos tendrán reactividad cutánea positiva inmediata a la prueba de *Aspergillus* sp, lo cual no necesariamente se correlaciona con la infección activa de ABPA sino por la sensibilización previa a sus antígenos.

Fisiopatología

Muchos de los alérgenos que componen las hifas son proteínas con actividad enzimática que tienen la capacidad de lesionar el epitelio y permitir un contacto directo con los folículos linfoides, favoreciendo la

Tabla 3. Factores de riesgo para API.

- Neutropenia prolongada (>3 semanas) o disfunción de neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica)..
- Trasplante (mayor riesgo cuando el trasplante es de células madre hematopoyéticas o de pulmón).
- Tratamiento prolongado - dosis elevadas con corticoesteroides.
- Neoplasia maligna hematológica (mayor riesgo con presencia de leucemia).
- Terapia citotóxica.
- SIDA avanzado (el riesgo aumento con recuento menor de CD4).

Tabla 2. Especies causantes de ABPA.

Fumigatus
Flavus
Niger
Terreus
Nidulans

estimulación de las células Th2 con la posterior producción de inmunoglobulinas IgG e IgE, así como la maduración y activación de los eosinófilos; el daño epitelial ocasionado por las proteasas también estimula la inmunidad innata con la producción de ciertas interleucinas predominantemente IL-6 e IL-8, metaloproteinasa 9, así como el reclutamiento de neutrófilos, ocasionando diversas reacciones tisulares que vistas en conjunto son la manifestación de bronquiectasias, neumonía eosinofílica, bronquiolitis obliterante, granulomatosis broncocéntrica, vasculitis y microabseso eosinofílico entre otros (33). Dado que 25% de los pacientes con asma han sido sensibilizados por *Aspergillus* sp, la predisposición a desarrollar ABPA parece estar relacionado con factores genéticos, tales como ciertas mutaciones en antígenos HLA-DR2, que hacen que los individuos sean más susceptibles a contraer la enfermedad (29).

Manifestaciones clínicas

Existe la sospecha clínica cuando el asma se acompaña de eosinofilia y alteraciones radiológicas sugestivas (bronquiectasias centrales o infiltrados pulmonares), tal y como se demuestra en estudio retrospectivo realizado en India en donde se reportan 42 casos de ABPA, diagnosticada en un período de 10 años desde 1995 hasta 2005, mediante análisis de laboratorio clínico y radiológico (con al menos 4 criterios para el diagnóstico) en un grupo de 27 hombres y 17 mujeres con edad promedio al momento del diagnóstico de 31,2 años, en donde el síntoma predominante era la disnea, presencia de trastornos alérgicos en 17 pacientes (40,5%), historia familiar sugestiva de enfermedad alérgica en 22 pacientes (52,4%), 38 pacientes tuvieron antecedente de tratamiento antituberculoso (90,5%), en la radiografía de tórax de 28 pacientes (66,7%) se encontraron opacidades pulmonares que con el TAC de tórax de alta resolución reveló bronquiectasias centrales como hallazgo predominante, respuesta inmunológica tipo I y III, reactividad

cutánea al antígeno del *Aspergillus*, elevación de los títulos séricos de anticuerpos IgE e IgG total contra *Aspergillus* del grupo *Fumigatus*, eosinofilia en sangre periférica, entre los hallazgos más predominantes (34). La incidencia de edad en la presentación de ABPA tiene un pico a los 30 años de edad y la enfermedad afecta típicamente a las personas con antecedente de asma por lo menos durante 10 años previos.

El cuadro clínico se caracteriza por episodios recurrentes de disnea, tos con expectoración y esputo que contiene tapones de moco de color marrón en forma de moldes bronquiales (donde es posible el aislamiento del hongo), dolor torácico por reacción pleural, eosinofilia en sangre periférica y esputo, infiltrados pulmonares fijos o cambiantes y test cutáneo para *Aspergillus* positivo, puede presentarse con fiebre, hiporexia, pérdida de peso (34).

Las infecciones mantenidas y recurrentes permiten la progresión del daño bronquial con posterior aparición de bronquiectasias predominantemente en lóbulos pulmonares superiores, que al colonizarse pueden originar aspergilomas dentro de la cavidad pulmonar (34).

En general la evolución de la enfermedad depende de la reexposición a los ambientes donde se inhalan las esporas, los cuadros de presentación leve a moderada son reversibles, sin embargo, las reacciones severas pueden ser irreversibles con la presencia de fibrosis en el tejido pulmonar, acompañado de un empeoramiento en la sintomatología clínica. Se han descrito cinco etapas de la enfermedad (Tabla 4) pero no siempre es la presentación habitual de su evolución natural, sin embargo, su establecimiento permite orientar el diagnóstico y abordaje terapéutico en base al estadio clínico en que se encuentre (35).

Diagnóstico

Tabla 4. Etapas de la ABPA.

Etapa	Características clínicas	Biología	Radiología
I: Aguda	Fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis, esputo	IgE elevada+++	Infiltrado pulmonar
II: Remisión	Asintomático/asma estable	IgE normal o elevada +	No infiltrados (en ausencia de esteroide sistémico por > 6 semanas)
III: Exacerbación	Síntomas que simulan etapa aguda o sintomático	IgE elevada +++Eosinofilia	Infiltrados pulmonares
IV: Asma corticodependiente	Asma severa persistente	IgE normal o elevada +	Con o sin infiltrados pulmonares
V: Fibrosis (etapa final)	Cianosis, disnea severa	IgE normal o elevada +	Lesiones cavitarias, bronquiectasias, fibrosis

El abordaje inicial de un paciente con sospecha de ABPA requiere de una completa anamnesis, una adecuada exploración física, una biometría hemática completa y una radiografía de tórax con el fin de establecer un diagnóstico presuntivo que posteriormente será confirmado mediante estudios más especializados como: pruebas de función respiratoria, broncoscopia, cultivos de lavado bronquial, anticuerpos de IgE específicos contra *Aspergillus*, pruebas cutáneas e incluso en algunos casos, biopsia pulmonar.

Para establecer su diagnóstico se utilizan criterios diagnósticos (la presencia de 6-8 criterios hace el diagnóstico de ABPA (Tablas 5 y 6) presentes en 90% de los casos de ABPA.

Estos criterios fueron establecidos por Rosemberg en 1977 y hacia 1986 fueron modificados por Greenberger y Patterson, quienes propusieron la distinción de dos formas de la enfermedad: con y sin bronquiectasias. Los criterios diagnósticos de la APBA-S (seropositiva), es decir, es la denominación que agrupa a los pacientes sin bronquiectasias e incluye para su diagnóstico la presencia de: asma, test cutáneo inmediato positivo, concentración sérica total de IgE elevada, infiltrados pulmonar y elevación de los títulos séricos de IgE e IgG específicas. El segundo grupo pertenece a pacientes que presentan bronquiectasias centrales ABPA-CB (bronquiectasias centrales) (36).

Hoy en día el diagnóstico sigue siendo un reto, debe tenerse un alto índice de sospecha sobre todo en pacientes inmunosuprimidos, el diagnóstico histopatológico mediante la biopsia de pulmón sigue siendo el estándar de oro en donde es posible observar la presencia de septos, hifas ramificadas invadiendo restos de tejido pulmonar, además este estudio permite realizar diagnósticos diferenciales como tumores malignos y enfermedades no micóticas. La broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) es especialmente útil en pacientes con afectación difusa del pulmón, la sensibilidad y

especificidad de un resultado positivo son aproximadamente de 50% y 97% respectivamente (34).

Hallazgos radiológicos

Aunque los hallazgos radiológicos pueden ser normales, cuando hay hallazgos, estos corresponden a infiltrados pulmonares transitorios. Posteriormente, aparecen las típicas imágenes en "dedos de guante" de la impactación mucosa, así como las imágenes en "carrileras" y en "pasta de dientes" por el engrosamiento de las paredes bronquiales. En etapas avanzadas de la enfermedad, las lesiones progresan a fibrosis, mayor en los lóbulos superiores y a pulmón en panal de abejas. Las opacidades son producto de la obstrucción de las vías respiratorias por hifas, con impactación mucoside distal (20).

Los hallazgos en la tomografía computarizada consisten en bronquiectasias, atelectasias, consolidación periférica del espacio aéreo o en vidrio esmerilado, tapón mucoso, atrapamiento de aire (17). En aproximadamente 30% de los pacientes, el tapón de moco está muy opaco o demuestra signos de calcificación en la TC (18).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad, mediante el control de la respuesta inmunológica que condiciona el daño pulmonar con la eliminación del estímulo antigénico causal, por lo cual, se recomienda iniciar tratamiento temprano (mientras que la evolución del diagnóstico está todavía en curso) en los casos de alta sospecha (37).

Actualmente, se basa en dos pilares fundamentales: primero, actuar sobre la respuesta inmune mediante la utilización de los glucocorticoides (GC) (38) y segundo, eliminar la infección contra *Aspergillus Fumigatus* que perpetúa la lesión tisular a través de antígenos mediante antimicóticos. Para el cumplimiento del primer objetivo se utiliza prednisona 0,5/mg/kg día por periodos varia-

Tabla 5. Criterios de Rosemberg.

<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de asma o fibrosis quística - Eosinofilia en sangre periférica (> 1.500) - Reacción cutánea positiva a antígenos aspergilaes - Precipitinas contra antígenos de <i>Aspergillus Fumigatus</i> - IgE > 1,000 u/MI - Infiltrados radiológicos transitorios o permanentes (no siempre presentes) - Bronquiectasias proximales - IgE e IgG específicas para antígenos de <i>Aspergillus Fumigatus</i>
--

Tabla 6. Criterios de Greenberger.

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

bles, inicialmente en un lapso no menor a 6 meses, 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 (35).

El tratamiento varía dependiendo de la evolución radiológica y los títulos de IgE total e IgG; 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. Los infiltrados radiográficos mejoran rápidamente durante el primer mes, si no sucede de esta forma deben buscarse complicaciones como atelectasias por impactación mucosa (3).

En cuanto al segundo objetivo, en los últimos años se ha introducido el uso de itraconazol, sin embargo, en la actualidad no existe una indicación consensuada en su uso. 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 (39).

Eosinofiliás pulmonares asociadas a una enfermedad sistémica

Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico constituye un grupo de enfermedades de causa desconocida, que además de elevadas cantidades de eosinófilos en sangre periférica y médula ósea, se acompañan de la infiltración eosinofílica en diferentes órganos (10). Aunque su incidencia es desconocida, se sabe que afecta principalmente a hombres entre la tercera y cuarta década de vida (40). Su diagnóstico se realiza por exclusión, por lo cual, es necesario descartar otras causas de eosinofilia periférica asociada a daño pulmonar antes de realizar el diagnóstico.

Se considera este síndrome como un desorden primario, de compromiso sistémico; entre los sistemas principalmente comprometidos se encuentran el SNC (56%) y el sistema cardiovascular (58%), piel (56%) y sistema gastrointestinal (23%). El compromiso pulmonar se pre-

senta en aproximadamente 40% de los pacientes (41), las manifestaciones pulmonares más comunes son la tos nocturna, disnea y dolor torácico. Los pacientes pueden presentar sintomatología similar a la encontrada en casos de embolismo pulmonar, secundario a la migración de eosinófilos hacia los vasos pulmonares (40).

Los mecanismos por los cuales se desarrolla esta patología, están relacionados con la acumulación de eosinófilos en los diferentes órganos y sistemas, asociado también a la liberación de diferentes enzimas por parte de los eosinófilos, como la neurotoxina derivada de eosinófilos, la proteína catiónica y la proteína básica mayor. Se cree que estas enzimas son las responsables del daño endotelial causado y de promover estados de fibrosis y trombosis. El estudio histopatológico puede ser inespecífico, ya que se encuentra infiltración de eosinófilos en los diferentes tejidos afectados con alteración de la morfología de los mismos y áreas de necrosis (42).

Los hallazgos radiológicos suelen ser inespecíficos y pueden variar de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Estos van desde la normalidad hasta opacidades difusas, que no indican ninguna patología específica (41). Aunque en los otros tipos de eosinofiliás pulmonares también se encuentran concentraciones elevadas de eosinófilos en el BAL, esta patología se caracteriza por eosinofilia marcada, en general superior a 70%.

Entre los criterios diagnósticos propuestos para este síndrome, se encuentran: eosinofilia persistente (>1.500 eos/mm³) por más de 6 meses, ausencia de otras causas de eosinofilia y signos y síntomas de daño de algún órgano secundario a la eosinofilia (43). Existen dos subtipos principales del síndrome hipereosinofílico: variante mieloproliferativa y la variante linfocítica.

Variante mieloproliferativa

Esta variante se considera un desorden hematológico, que suele acompañarse de mielodisplasia, hepatoesplenomegalia y niveles elevados de vitamina B12 (1, 44). Se cree que se presenta secundario a la proliferación clonal de precursores mieloides, que se diferencian a eosinófilos gracias a la influencia de citocinas como la interleucina 3, la interleucina 5 y GM-CSF. Suelen describirse diferentes subtipos de esta variedad, entre los subtipos más estudiados se encuentran el síndrome hipereosinofílico asociado a FIP1LI-PDGFR? y la variante FIP1 negativo asociado con síndrome hipereosinofílico (41, 44).

FIP1LI-PDGFR α asociado con síndrome hipereosinofílico

Esta alteración se encuentra asociada a una deleción en el cromosoma 4q12 que resulta en la fusión de dos genes distantes, el gen de la proteína similar a FIP1 (FIP1L1) y el gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α) (41). Esta fusión de genes distantes codifica una proteína tirosina/quinasa FIP1LI-PDGFR α (F/P), la cual es constitutivamente activa y la cual provoca la proliferación clonal de los eosinófilos (45).

La frecuencia con la cual esta alteración genética se encuentra presente en pacientes quienes presentan síndrome hipereosinofílico es variable. Se ha encontrado que se presenta generalmente en hombres entre la tercera y cuarta década de vida. Aparte de la eosinofilia marcada, es común encontrar neutrofilia, trombocitopenia, anemia, niveles de triptasa y vitamina B12 aumentados, blastos aumentados y mielofibrosis (44). Aunque puede haber compromiso de cualquier órgano y/o sistema, la complicación más frecuente y de peor pronóstico es el compromiso cardiaco. El estadio inicial de la lesión miocárdica se caracteriza por un estado necrótico y daño del endocardio asociado a la formación local de trombos plaquetarios, los cuales llevan a la formación de trombos intramurales con altas posibilidades de embolizar (44).

Se ha logrado asociar la proliferación clonal de precursores mieloides y su diferenciación a eosinófilos con la mutación presencia de la proteína FIP1LI-PDGFR α , muchos autores clasifican esta variante de la enfermedad como una leucemia eosinofílica crónica (LEC). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que para el diagnóstico de LEC el paciente debe cumplir con los siguientes criterios (45, 46):

1. Recuento de eosinófilos igual o mayor a $1,5 \times 10^9/L$, o eosinofilia en médula ósea.
2. Exclusión de otras patologías hematológicas o mieloproliferativas que expliquen la eosinofilia.
3. Evidencia de proliferación clonal de eosinófilos.

Blastos mayores al 2% en sangre periférica o entre el 5-19% en médula ósea (45)

El tratamiento de primera línea para estos pacientes es el uso de inhibidores tirosina/quinasa, como el imatinib (46). La mejoría clínica y la disminución en los niveles de eosinófilos suele verse a los pocos días de iniciado el tratamiento, además, la dosis necesaria para llevar al paciente a un estado de remisión suele ser de 100mg/día. Dado que esta patología presenta mal pronóstico, principalmente si se encuentra asociada a FIP1LI-PDGFR α , se recomienda iniciar tratamiento con imatinib incluso si los pacientes presentan sintomatología leve o si aun no presentan ningún tipo de complicaciones.

Entre otras posibilidades de tratamiento, se encuentran algunos fármacos usados en desórdenes mieloproliferativos como el interferón alfa (INF α) o incluso agentes usados en quimioterapia.

Variante linfocítica

Se caracteriza por la existencia de una población clonal de células Th2, fenotípicamente activa, la cual se encarga de la secreción elevada de factores de crecimiento de eosinófilos, principalmente de interleucina 5. Se han logrado describir múltiples fenotipos células T aberrantes mediante citometría de flujo, entre los cuales los más comunes son CD3 $^-$ CD4 $^+$, CD3 $^+$ CD4 $^-$ CD8 $^-$ y CD4 $^+$ CD7 $^-$ (21, 32, 45). Estas poblaciones de células T producen citocinas Th2, principalmente interleucina 5 la cual se encarga de la diferenciación, maduración y activación de eosinófilos, e interleucina 4 la cual promueve la producción de células B y así mismo lleva a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) (44).

Entre los hallazgos clínicos más frecuentes de esta variante, se encuentran las manifestaciones alérgicas y cutáneas, las cuales suelen incluir urticaria y angioedema. Dado los elevados niveles de IgE, los sistemas más afectados suelen ser la mucosa del tracto respiratorio, la mucosa gastrointestinal y la piel (41).

Estos pacientes responden favorablemente a la monoterapia con glucocorticoides, la cual mejora la sintomatología y la eosinofilia. Esta mejoría se da gracias a que estos medicamentos actúan como supresores potentes de eosinófilos, además se cree que estos medicamentos pueden afectar la población clonal de células T, reduciendo así su número y por tanto la diferenciación y maduración de eosinófilos. Recientemente se ha introducido el uso de anticuerpos monoclonales humanizados bloqueadores de interleucina 5, ya que su acción está dirigida específicamente hacia los eosinófilos al ser las únicas celulares que expresan la cadena alfa del receptor de interleucina 5 (41, 44). La utilización principalmente del mepolizumab, ha demostrado mejoría notable tanto clínica como de niveles de eosinófilos en los pacientes, con leves efectos secundarios, a una dosis de 750 mg IV mensual (44, 47).

Hallazgos radiológicos

En una proyección de tórax simple, los hallazgos son muy inespecíficos y pueden ser focales o difusos, opacidades intersticiales o alveolares no lobulares; el derrame pleural puede evidenciarse en el 50% de los casos. En la tomografía computarizada pueden verse nódulos con o sin patrón de vidrio esmerilado y áreas focales o difusas con patrón en vidrio esmerilado, con o sin derrame pleural. El diagnóstico radiológico diferencial es el mismo que el Síndrome de Löffler (17, 18).

Síndrome de Churg-Strauss (vasculitis eosinófila)

Fue descrito inicialmente hacia el año de 1951 por Jacob Churg y Lotte Strauss en 13 pacientes (11 autopsias) con antecedentes de asma, eosinofilia en sangre periférica y vasculitis necrotizante, tres elementos que se recopilan en los criterios diagnósticos establecidos por el colegio americano de reumatología en el año de 1.990 (ver tabla número 7), la presencia de 4 o más criterios tiene una especificidad del 99,7% y una sensibilidad del 85% para su diagnóstico (49).

El Síndrome de Churg-Strauss o angitis alérgica y granulomatosa caracteriza fundamentalmente por vasculitis necrotizante con eosinofilia periférica en pacientes con antecedentes de asma o rinitis alérgica, en la actualidad se reconocen múltiples factores desencadenantes (50).

Patogénesis

El síndrome de Churg Strauss, es un trastorno poco frecuente cuya patogenia no se encuentra totalmente dilucidada. La información actual no es exacta acerca del papel de los complejos inmunes y la inmunidad celular, sin embargo, se conoce que existe cierta autoinmunidad evidente gracias a la presencia de hipergammaglobulinemia, factor reumatoide y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA).

Estos anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) son detectados mediante un patrón de tinción perinuclear (p-ANCA). La asociación ante la positividad del ANCA y la presencia de síntomas que indiquen reacciones inflamatorias o necrosis, podrían sugerir la etapa vasculítica de la enfermedad. Los ANCAS tienen la ca-

pacidad de promover la adhesión de células polimorfonucleares al endotelio vascular, además, en estudios in vitro se ha comprobado su capacidad para liberar radicales libres de oxígeno y enzimas líticas que junto con los neutrófilos ocasionan lesión endotelial. De igual forma, se ha visto el papel coadyuvante del factor de necrosis tumoral (TNF), que estimula la migración de mononucleares en sangre periférica con una secreción mayor de interleucina 5 (IL-5) que es significativamente mayor que en pacientes sanos, lo cual contribuye sustancialmente a la eosinofilia.

Las variaciones entre el equilibrio de citoquinas en las diferentes etapas de la enfermedad, pueden ir desde prominentes y severas mediadas por TH1 que cursa con vasculitis generalizada e inflamación granulomatosa o ser en espectro de TH2 mediante una reacción hipereosinofílica sistémica, con presencia de linfocitos T CD20 en el exudado inflamatorio y depósitos de inmunoglobulina IgG e IgE.

Historia natural y presentación clínica

El Síndrome de Churg Strauss se caracteriza por tres fases (Tabla 8), sin embargo, estas pueden disociarse.

1) Etapa inicial o prodromos, que tiene una duración variable, incluso puede durar muchos años (> 30) manifestándose inicialmente como rinitis alérgica y poliposis nasal, y más tardíamente asma bronquial. Se debe sospechar esta enfermedad ante la presencia de asma de reciente comienzo, o en asmáticos antiguos en que la enfermedad cambia de características (crisis más graves o refractarias a tratamiento habitual) (50).

2) Segunda fase: se caracteriza por la aparición de eosinofilia periférica e infiltración de eosinófilos en los

Tabla 7. Criterios diagnósticos del Síndrome de Churg Strauss del Colegio Americano de Reumatología.

1. Historia de Asma
2. Eosinofilia > 10%
3. Neuropatía, mononeuropatía o polineuropatía
4. Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios.
5. Sinusitis aguda o crónica
6. Eosinófilos extravasculares o vasculitis eosinofílica en biopsia.

Tabla 8. Fases del Síndrome de Churg Strauss

Fase alérgica	Presencia de asma o rinitis
Fase eosinofílica	Presencia de eosinofilia persistente severa (recuento de eosinófilos mayor de 1.500 células/mm ³) durante más de seis meses.
Fase vasculitis	Vasculitis de pequeños vasos con manifestaciones sistémicas, representada por la participación de dos o más órganos extrapulmonares.

tejidos con síndrome de Löffler, neumonías eosinofílicas y gastroenteritis eosinofílica.

3) Tercera fase con vasculitis sistémica: puede manifestarse con compromiso cutáneo (púrpura, nódulos subcutáneos, lívido reticularis o infartos piel), hasta en 75% de los pacientes puede haber mononeuritis múltiple, que afecta principalmente las extremidades inferiores. También puede haber insuficiencia cardíaca o derrame pericárdico (51).

La presentación del síndrome es variable, generalmente, aparece en pacientes con antecedente de asma en quienes se encuentra eosinofilia en sangre periférica, fiebre, vasculitis y puede estar asociado a la presencia de anticuerpos anticitoplasmáticos perinucleares de neutrófilos (ANCAp) o anticuerpos de mieloperoxidasa (MPO) (52).

Laboratorio: el hemograma puede mostrar anemia a causa de enfermedad crónica, velocidad de sedimentación globular elevada con eosinofilia importante. En la radiografía de tórax se pueden evidenciar nódulos o infiltrados hasta en el 70% de los pacientes, y en algunos casos presencia de derrame pleural. Hasta 2/3 de los pacientes tienen ANCAp (+) o ELISA MPO (+) (52).

Histopatología: se puede demostrar vasculitis de pequeños vasos, con formación de granulomas necrotizantes extravasculares. En el estudio patológico del riñón se evidencia una glomerulonefritis focal y segmentaria, con presencia eosinófilos en tejidos (3).

Hallazgos radiológicos

Radiológicamente, en una proyección de tórax simple el síndrome de Churg-Strauss aparece como consolidaciones bilaterales no segmentarias u opacidades reticulonodulares o infiltrados nodulares bilaterales que ocasionalmente se cavitan (20). En la tomografía computarizada se pueden observar consolidación en el espacio aéreo, áreas con patrón en vidrio esmerilado, distribución de predominio periférico o al azar, engrosamiento o dilatación de las paredes bronquiales además de engrosamiento del septo interlobar (18). Hallazgos menos comunes son hiperinsuflación, linfadenopatía hilar o mediastinal y derrame pleural o pericárdico (20).

Tratamiento: muy buena respuesta a los corticoides, con mejoría del asma y corrección de los parámetros de laboratorio. Habitualmente se utilizan dosis altas de prednisona, iniciando con 1 mg/kg/día y disminuyendo en forma gradual. Se puede adicionar ciclofosfamida endovenoso cuando hay importante compromiso renal o pulmonar, o falla en el tratamiento esteroideal (53).

Eosinofilia como reacción a medicamentos

Constituye un grupo de neumopatías causadas por una reacción adversa a un medicamento, con manifestaciones incluso en piel por reacción alérgica inmediata o tardía (54). Muchos de los medicamentos establecidos y nuevos productos terapéuticos como los quimioterapéuticos, pueden producir lesiones a nivel de las vías respiratorias, circulación pulmonar y la pleura.

Tabla 9. Orientación diagnóstica para la enfermedad pulmonar inducida por drogas (Un alto índice de sospecha es necesario en todo momento).

1. Identificación correcta del medicamento o droga	Esto requiere de una historia clínica con enfoque en exposición a medicamentos con indicación médica, medicamentos de venta libre, hierbas, compuestos dietéticos, drogas ilícitas, sustancias extrañas y radioterapia.
2. Singularidad del medicamento	En los pacientes expuestos a diversos medicamentos, la probabilidad respectiva con la tasa de incidencia de efectos adversos pulmonares y el patrón de respuesta pulmonar por cada medicamento.
3. Elegibilidad temporal	El tiempo hasta la aparición de infiltrados pulmonares es variable, el inicio de los síntomas debe estar asociado temporalmente con la administración del medicamento, lo ideal es que todos los signos y síntomas asociados desaparezcan al suspender el medicamento a excepción de los pacientes con fibrosis pulmonar. La recurrencia con la reexposición es fundamental para el diagnóstico.
4. Características clínicas, radiológicas, BAL y patrones de reacción específica al medicamento	Constituyen un elemento fundamental en la sospecha clínica que llevará a un diagnóstico basado en las características propias de presentación de cada medicamento o droga.
5. Exclusión de otras causas de infiltrados pulmonares	Se requiere un estudio minucioso, basado en la historia clínica, factores epidemiológicos y ayudas paraclínicas con el fin de determinar la etiología precisa de los infiltrados pulmonares.

De igual forma, los medicamentos de venta libre, y el consumo ilícito de drogas (55), hierbas, compuestos dietéticos y la radiación también pueden producir lesión pulmonar. Se requiere una orientación diagnóstica específica que permita la sospecha diagnóstica como se muestra en la tabla 9 (56).

Dentro de los fármacos relacionados con la presencia de síndrome de pulmón eosinofílico más importantes destacan: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido acetilsalicílico, amiodarona, bleomicina, carbamazepina, captopril, fenitoina, hidroclorotiazida, mesalamina, minociclina (8), nitrofurantoína, penicilamina, sulfazalacina y sulfamidas, son causa de infiltrados pulmonares, así como el material de contraste yodado son también una fuente importante de exposición (9).

Hallazgos radiológicos

En la radiografía de tórax simple se demuestra hallazgos inespecíficos y variables, que incluyen consolidación, adenopatías hiliares, derrames pleurales y densidades reticulonodulares. En la tomografía computarizada se encuentran áreas de atenuación en vidrio esmerilado, con consolidación del espacio aéreo, nódulos y líneas irregulares, con posibilidad de linfadenopatías hiliares y derrame pleural (18).

CONCLUSIÓN

El síndrome del pulmón eosinofílico comprende diversos grupos de enfermedades poco frecuentes que comparten características clínicas similares con otras patologías pulmonares, dificultando el diagnóstico en algunas oportunidades debido a que sus manifestaciones clínicas son poco específicas, hecho que tiene repercusiones en el tratamiento que generalmente es más tardío aumentando de forma significativa el riesgo de comorbilidades asociadas.

Basados en lo anterior, se pretende mediante la presente revisión incluir tres niveles de sospecha (clínica, epidemiológica y de laboratorio), que brinde una orientación más específica que permita sugerir de forma rápida el tipo de enfermedad a la cual nos enfrentamos para luego confirmar el diagnóstico mediante las técnicas anteriormente descritas e iniciar un tratamiento oportuno; ya que como se presentó a lo largo del presente artículo, en general, estas patologías responden muy bien al tratamiento disminuyendo de manera sustancial las comorbilidades asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Contrera M, Curbelo P, Meerovich E, Piñeyro L. Eosinofiliás pulmonares. *Neumol Cir Torax* 2006; 65 (Supl 3): 47.
2. Mendes LU, Ferreira LU. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; 35(6): 561-73.
3. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; 35(6): 561-73.
4. Richard K.C. Ong and Ramona L. Doyle. Tropical Pulmonary Eosinophilia. *Chest* 1998; 113: 1673-9.
5. Obara A, Nakamura-Uchiyama F, Hiromatsu K, Nawa Y. Paragonimiasis cases recently found among immigrants in Japan. *Intern Med* 2004; 43(5): 388-92.
6. Shintani H, Fujimura M, Yasui M, Ueda K. Acute eosinophilic pneumonia caused by cigarette smoking. *Intern Med* 2000; 39(1): 66-8.
7. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292(24): 2997-3005.
8. Ono E, Miyazaki E, Matsuno O, Nureki S. Minocycline-induced acute eosinophilic pneumonia: controversial results of lymphocyte stimulation test and re-challenge test. *Intern Med* 2007; 46(9): 593-5. Epub 2007 May 1.
9. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71(4): 301-26.
10. Hechavarría J, Rodríguez R, Azze M. Eosinofilia pulmonar. Consideraciones generales. *Rev Cubana Med* 2001; 40(4): 259-65.
11. Howard Li, Groshong Steven, Eosinophilic Lung Disease. *Clinical Pulmonary Medicine* 2010; 17(2): 66-74.
12. Picinin IF, Camargos PA, Marguet C. Cell profile of BAL fluid in children and adolescents with and without lung disease. *J Bras Pneumol* 2010; 36(3): 372-85.
13. Morimatsu Y, Akao N, Akiyoshi H, Kawazu T. A familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers: appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(2): 303-6.
14. Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y. Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans. *Intern Med* 2002; 41(6): 478-82.
15. Gal AA. Use and abuse of lung biopsy. *Adv Anat Pathol* 2005; 12(4): 195-202.
16. Vijayan VK. Parasitic lung infections. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(3): 274-82.
17. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, Kim JS, Kwon WJ. Eosinophilic lung diseases: A clinical, radiologic, and pathologic overview. *RadioGraphics* 2007; 27: 617-37.
18. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, Yoshinaga T, Kiyama T, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216(3): 773-80.
19. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994; 105: 656-60.
20. Chaparro C, Awad C, Torres C. Fundamentos de Medicina. *Neumología 6ta. Ed. Medellín: Corporaciones para investigaciones biológicas (CIB)* 2007.

21. Reyes AE, González JO, Landgrave IX, Castro LJ, Pérez AC, Espinosa FR. Síndromes pulmonares eosinofílicos. *Med Int Mex* 2009; 25(6): 461-7.
22. Alam M, Burki NK. Chronic Eosinophilic Pneumonia: A Review. *Southern Medical Journal* 2007; 100(1): 49-53.
23. Contreras A, Christopher R, Schwartz A. Acute Eosinophilic Pneumonia. *Pathology Case Reviews* 2007; 12(3): 100-4.
24. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121(6): 1988-99.
25. Antunes J, Fernandes A, Miguel Borrego L, Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 Jul 30; 38:278-84.
26. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V. Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006 Jul 27; 5:17.
27. Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J* 2002; 19(4): 743-55.
28. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(10): 1694-703. Epub 2007 Jul 24.
29. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM* 2007; 100(6): 317-34.
30. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135(3): 805-26.
31. Dimopoulos G. Pulmonary Aspergillosis different diseases for the same pathogen. *Clin Pulm Med* 2009; 16: 68-73
32. Kristan SS, Kern I, Music E. Invasive pulmonary aspergillosis. *Respiration* 2002; 69(6): 521-5.
33. Fukushima C, Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T. *Aspergillus fumigatus* synergistically enhances mite-induced allergic airway inflammation. *Med Sci Monit* 2010; 16(7): BR197-202.
34. Prasad R, Garg R, Sanjay, Shukla AD. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of 42 patients from a tertiary care center in India. *Lung India* 2009; 26(2): 38-40.
35. Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Müller NL. *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 2005; 12(7): 377-87.
36. Matsuse H, Nakata H, Fukahori S, Tsuchida T. A clinical evaluation of definitive and clinical allergic bronchopulmonary mycosis. *Intern Med* 2006; 45(12): 759-62. Epub 2006 Jul 18.
37. Sales Mda P Chapter 5--Aspergillosis: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol* 2009; 35(12): 1238-44.
38. Zhang N, Truong-Tran QA, Tancowny B. Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol* 2007; 179(1): 578-89.
39. Salez F, Bricchet A, Desurmont S Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116(6): 1665-8.
40. Karnak D, Kayacan O, Beder S, Delibalta M. Hypereosinophilic syndrome with pulmonary and cardiac involvement in a patient with asthma. *CMAJ* 2003; 168(2): 172-5.
41. Li H, Groshong S, Lynch D, Brown K, Frankel S. Eosinophilic Lung Disease. *Clinical Pulmonary Medicine* 2010; 17(2): 66-74.
42. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, Kim JS, Kwon WJ. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *RG* 2007; 27(3): 617-37 [discussion 637-9].
43. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009; 94(9): 1188-93.
44. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; 22(5): 863-82.
45. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(1): 37-42.
46. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103(8): 2879-91. Epub 2003 Nov 20.
47. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(2): 158-64. Epub 2010 Jan 6.
48. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Roc Am Thorac Soc* 2006; 3(1): 48-57.
49. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(5): 767-72.
50. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol*. 2001; 14(12): 1284-93.
51. Choi YH, Im JG, Han BK. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117(1): 117-24.
52. Neil Gordon. The Churg-Strauss syndrome. *Journal of Pediatric Neurology* 2010; 8(Iss. 2): 131.
53. El-Gamal Yehia Churg-Strauss Syndrome in the Pediatric Age Group. *WAO Journal* 2008; 1: 34-40
54. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 80-90.
55. O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M. Pulmonary complications associated with illicit drug use. An update. *Chest* 1995; 108(2): 460-3.
56. Camus P, Fanton A, Bonniaud P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71(4): 301-26.