

NEUMONIA EOSINOFILICA AGUDA

PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

ADRIANA M. ROBLES, JUAN PABLO CASAS, MARIA ALEJANDRA PEREYRA,
RAMIRO GARZON, ANA MARIA LOPEZ

Servicio de Neumonología, Hospital Privado de Córdoba, Córdoba

Resumen Se comunica un caso de enfermedad febril aguda en una mujer de 37 años, fumadora, con infiltrados pulmonares difusos, que evolucionó a insuficiencia respiratoria en 24 hs con necesidad de intubación y ventilación mecánica. Ante la falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico, se realizó broncofibroscopia, cuyo único hallazgo positivo fue eosinofilia marcada en el lavado broncoalveolar, sin eosinofilia en sangre periférica. Se diagnosticó Neumonía Eosinofílica Aguda. El tratamiento con metil prednisolona permitió la extubación al segundo día, con mejoría clínica y remisión parcial de los infiltrados radiológicos. No hubo recurrencia del cuadro en los 2 años posteriores. Describimos este caso de neumonía eosinofílica aguda porque creemos importante su inclusión como diagnóstico diferencial entre las múltiples causas de insuficiencia respiratoria aguda, ya que es una patología potencialmente curable. Se realiza revisión de la literatura, se analizan posibles causas desencadenantes y mecanismos fisiopatogénicos.

Abstract *Acute eosinophilic pneumonia. Case report and review of the literature.* A 37 year old female smoker was admitted with an acute episode of fever and pulmonary infiltrates followed by respiratory failure requiring mechanical ventilation in less than 24 hours. After empiric antibiotic therapy fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) were carried out. Abnormal findings were limited to highly increased eosinophilic count in BAL. Blood eosinophils were normal. Acute eosinophilic pneumonia was diagnosed and methyl prednisolone was administered; 48 hours afterwards, infiltrates had partially resolved and the patient was weaned from ventilator. After two years follow up, she has not had recurrences of the episode, is asymptomatic and her chest Xray is normal. A review of the literature is presented and physiopathological mechanisms for acute eosinophilic pneumonia are considered. Acute eosinophilic pneumonia is a rare but potentially curable cause of respiratory failure that should be included in diagnostic considerations.

Key words: acute eosinophilic pneumonia, pulmonary eosinophilia, acute respiratory failure

Las enfermedades eosinofílicas pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común el aumento de eosinófilos en el tejido pulmonar, asociado en la mayoría de los casos a eosinofilia en sangre periférica.

La neumonía eosinofílica aguda (NEA) es una entidad de reciente reconocimiento, descrita por primera vez por Allen¹ y Badesch² en 1989, que se caracteriza por un curso agudo, desarrollo de insuficiencia respiratoria a menudo con necesidad de ventilación mecánica y por una rápida y completa respuesta a esteroides sistémicos. La importancia de esta entidad radica en que a diferencia de otros cuadros de eosinofilia pulmonar, produce un fallo respiratorio agudo que es reversible con

el tratamiento y que para su diagnóstico, es necesario realizar precozmente procedimientos invasivos, ya que debido a la ausencia de eosinofilia periférica, el índice de sospecha inicial es bajo, por lo que comúnmente es considerada una neumonía grave de la comunidad.

Presentamos una paciente con insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación mecánica, en quien se diagnosticó NEA mediante lavado broncoalveolar (BAL). Tuvo una rápida recuperación con la administración de esteroides sistémicos. Se realiza revisión de la literatura.

Caso clínico

Mujer de 37 años que se internó por fiebre elevada y dolor abdominal de 3 días de evolución. Tenía antecedentes de rinitis alérgica estacional, depresión medicada con fluoxetina, y meningitis bacteriana dos años atrás. Diez días antes del comienzo de los síntomas había estado en el campo en contacto con aves silvestres, de corral y roedores. Tabaquista de 40 cigarrillos/día por 15 años, había dejado los 6 años previos y retomado

Recibido: 23-III-2000

Aceptado: 17-VII-2000

Dirección postal: Dra. Ana María López, Cacheutta 3495, B° Residencial Vélez Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina
Fax: (0351) 4688271 e-mail: amlopez@olemail.com

el hábito tabáquico 7 días antes del ingreso. El examen físico mostró frecuencia cardíaca de 100 lat/min, frecuencia respiratoria de 24 resp/min, T° 38° C y TA de 110/70. La Sat Hb O₂ era de 87% respirando aire. Estaba pálida, presentaba estertores crepitantes bibasales y dolor a la palpación en hemiabdomen inferior, no encontrándose otros hallazgos positivos. El laboratorio de ingreso mostró: glóbulos blancos de 18 800/mm³ con 91% de neutrófilos, 4% de eosinófilos y 5% de linfocitos; pH de 7.48; paCO₂ de 27 mmHg; HCO₃ de 20.1 mEq/l; PaO₂ de 55 mmHg (respirando aire); el resto del hemograma, función renal, hepática y electrolitos fue normal. La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolo-intersticiales bibasales con numerosas líneas B de Kerley (Fig. 1). La espirometría evidenció restricción moderada con: capacidad vital forzada: 1.65 L (52%); volumen espiratorio forzado del primer segundo: 1.20 L (48%); VEF1/CVF: 73%. Luego del ingreso, desarrolló tos seca y disnea, cediendo el dolor abdominal. Inició tratamiento con claritromicina EV, 500 mg cada 12 hs. A las 24 hs presentó disnea con insuficiencia respiratoria progresiva por lo que requirió intubación y ventilación mecánica. Hubo extensión del infiltrado alveolo-intersticial en forma difusa y con predominio alveolar (Fig. 2). Se realizó serología para hantavirus (ELISA), chlamydia, mycoplasma, citomegalovirus (IgM e IgG) y HIV (ELISA) que resultaron negativas. El lavado broncoalveolar (BAL) mostró eosinofilia de 29%. La reacción en cadena polimerasa (PCR) para TBC fue negativa. Al quinto día de ingreso se evidenció eosinofilia periférica (glóbulos blancos: 12 600, eosinófilos: 17%). Con el diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda comenzó tratamiento con metilprednisolona 125 mg EV cada 6 hs por 5 días y luego prednisona 60 mg/d. Evolucionó favorablemente y fue extubada a las 48 hs de iniciado el tratamiento con esteroides. Fue dada de alta en 1 semana con 30 mg de

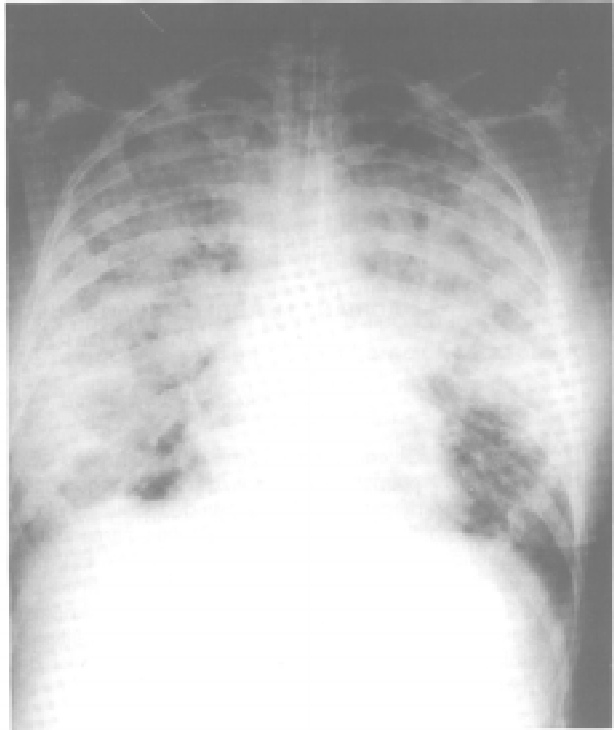


Fig. 2.- Rx de tórax a las 48 hs. Extenso infiltrado alveolar bilateral. Requiere ventilación mecánica.



Fig. 1.- Rx de tórax al ingreso. Infiltrado intersticial bibasal con líneas B de Kerley.



Fig. 3.- Rx de tórax siete días luego de iniciados los esteroides en momentos del alta hospitalaria. Notable reducción del infiltrado.

prednisona en plan de reducción progresiva de dosis (Fig. 3). Un control al mes mostró valores espirométricos casi normales, con sólo trazos lineales secuelares en la Rx de tórax.

Discusión

Describimos un caso de neumonía eosinofílica aguda (NEA) que debutó con fiebre y dolor abdominal, en pocos días progresó rápidamente a la insuficiencia respiratoria, requiriendo intubación y ventilación mecánica. La radiografía de tórax mostró inicialmente infiltrados intersticiales con líneas B de Kerley y luego exudados alveolares bilaterales extensos. Sólo hubo mejoría luego de iniciados los corticoides.

Tanto Allen¹ como Badesch² publicaron en 1989 grupos de pacientes con eosinofilia pulmonar que tenían un perfil clínico, radiológico y pronóstico diferente de la ya más conocida neumonía eosinofílica crónica (NEC). A partir de entonces surgen en la literatura otros reportes con características similares. En 1994 Allen y Davis³ enuncian los siguientes criterios diagnósticos para la NEA: enfermedad febril aguda de menos de cinco días de duración, fallo respiratorio hipoxémico, infiltrados alveolares difusos o alveolo-intersticiales en la Rx de tórax, BAL con eosinofilia mayor del 25%, ausencia de infección parasitaria, micótica u otra, respuesta rápida y completa a esteroides con ausencia de recaída al suspenderlos.

El curso febril agudo de menos de cinco días de evolución, como presentó esta paciente, es uno de los criterios diagnósticos que ayudan a diferenciar esta patología de la NEC. Clínicamente puede además acompañarse de mialgias y dolor pleurítico, con derrame pleural en algunos casos. El antecedente de asma o atopía está ausente en esta descripción, pero fue reportado posteriormente por Hayakawa hasta en un 80% de los casos⁴. Si bien los síntomas abdominales no han sido específicamente destacados como característicos al comienzo del cuadro, están presentes en varias de las citas revisadas^{2, 5}, tal como ocurrió con esta paciente. Miyazono⁶ describe infiltración eosinofílica del tubo digestivo, acompañando a eosinofilia pulmonar, lo que podría ser una explicación para estos síntomas.

La radiografía de tórax se caracteriza por tener infiltrados alveolares extensos o alvéolo intersticial cuando la enfermedad está instalada, pero la presencia de líneas B de Kerley en la fase inicial es una importante clave para el diagnóstico. Los infiltrados pulmonares raramente son de localización periférica lo que es de utilidad para diferenciarla de la NEC o migratorios como ocurre en el Síndrome de Löeffler o eosinofilia pulmonar simple⁵. Otros hallazgos descriptos son engrosamiento de los septos interlobares, micronódulos difusos o localizados y derrame pleural^{3, 4, 7}. La tomografía de alta re-

solución puede mostrar además: vidrio esmerilado, infiltrados peribroncovasculares y derrame pleural, generalmente bilateral. Estos hallazgos complementan los de la Rx de tórax^{3, 7}.

La principal característica de la NEA que la diferencia de otras eosinofilias pulmonares es su curso clínico fulminante que puede progresar rápidamente al fallo respiratorio. El pronóstico depende entonces del diagnóstico y tratamiento precoz. Como el recuento de eosinófilos en sangre periférica es generalmente normal al comienzo de la enfermedad, el lavado broncoalveolar (BAL) es el método diagnóstico de elección que permite identificar la eosinofilia pulmonar y excluir otras patologías, especialmente infecciosas que cursan con eosinofilia, como son aspergilosis invasiva fatal (aun en huésped inmunocompetente), *coccidiosis* (en áreas endémicas), *Pneumocystis carinii* o *Strongiloides stercoralis* entre otras^{4, 6}. En nuestra paciente, la eosinofilia periférica apareció recién al quinto día del ingreso, luego de haber sido diagnosticada la NEA.

El número total de células del BAL es mayor en esta patología que en la NEC o neumonía eosinofílica inducida por drogas⁸. Los eosinófilos tienen morfología atípica con pocos gránulos y con núcleos de aspecto multilobulado o hipersegmentado, más aún que su usual apariencia bilobulada⁴. Puede observarse además aumento de linfocitos y neutrófilos, lo que no ocurre en la NEC y esta linfocitosis puede persistir elevada luego del tratamiento con esteroides y de la recuperación clínica⁹.

La biopsia pulmonar suele mostrar infiltración eosinofílica y edema en alvéolos, intersticio pulmonar y paredes bronquiales⁶. Tazelaar y col. revisando los hallazgos histopatológicos de nueve pacientes con NEA, encontraron también daño alveolar difuso asociado a infiltración eosinofílica intersticial y alveolar, membrana hialina, infiltrado intersticial con linfocitos y fibroblastos y exudado fibrinoso intraalveolar¹⁰. Si bien la biopsia pulmonar no es necesaria para el diagnóstico de NEA, los hallazgos antes descriptos ayudan a excluir con certeza otras patologías. No se ha identificado aún una etiología específica para esta enfermedad. Se han postulado dos hipótesis que también podemos considerar en esta paciente. Badesch² sugiere que la NEA resulta de una reacción de hipersensibilidad a antígenos inhalados no identificados. Incluso se detectaron valores elevados de IgE y se argumentó que participarían en la liberación de factores quimiotácticos por los eosinófilos en el pulmón, aunque su rol todavía debe ser aclarado¹¹. La paciente que describimos tenía antecedente de rinitis alérgica, también contacto con aves y roedores en la semana previa a la enfermedad. Esta relación tempo-

ral con exposición al ambiente rural sugeriría un mecanismo de hipersensibilidad. También se relacionó la NEA con el inicio reciente de tabaquismo¹². Hay varios casos descritos donde los pacientes habían comenzado a fumar entre 3 días y 3 semanas antes del diagnóstico. Nuestra paciente había retomado el hábito tabáquico una semana antes de su ingreso, luego de pasar 6 años sin fumar.

Hay cada vez mayor evidencia del importante rol de las citoquinas en la regulación de la inflamación eosinofílica tanto en la producción, quimiotaxis, como sobrevida de los eosinófilos. La citoquina implicada es principalmente la interleuquina 5 (IL5), ya que hay estudios que demuestran una estrecha correlación entre sus niveles con el número de eosinófilos y células T activadas. También se mencionó la interleuquina 3 (IL3) y el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos como otros implicados⁴. Parece probable, ya que han sido detectadas en BAL y no en suero, que las citoquinas sean producidas localmente en el pulmón de los pacientes con NEA lo que lleva a la acumulación de eosinófilos preferentemente en el pulmón y no en sangre periférica¹³.

Se ha descrito una excelente recuperación 24 a 48 hs después de la instauración de esteroides¹. Si bien algunos demostraron recuperación "espontánea" del cuadro sin medicación adicional especialmente cuando está asociada a opacidades en vidrio esmerilado, estos casos probablemente representen enfermedad menos severa, por lo que Jantz y Sahn¹⁴ entre otros autores sugieren el uso de metilprednisolona EV cuando el paciente requirió el ingreso a terapia intensiva o el uso de ventilación mecánica. El tiempo de discontinuación se realiza entre 2 a 6 semanas. Es importante mencionar que una vez suspendidos los corticoides no ocurren recaídas a diferencia de lo que puede suceder con la NEC^{4,7}.

Consideramos de interés la presentación de este caso porque:

1. Cumple todos los criterios diagnósticos descriptos por Allen.
2. Permite incluir a la NEA en el diagnóstico etiológico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda.
3. Se reconocen factores que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad como el antecedente

de atopía, la exposición temporal a animales de corral, silvestres y reinicio reciente de tabaquismo.

Bibliografía

1. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 569-74.
2. Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 249-52.
3. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung disease. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
4. Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, Imokawa S, Taniguchi M. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1462-6.
5. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-42.
6. Miyazono T, Kawabata M, Higashimoto I, et al. Eosinophilic pneumonia with eosinophilic gastroenteritis. *Intern Med* 1999; 38: 450-3.
7. King MA, Pope-Harman AM, Allen JN, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997; 203: 715-9.
8. Fujimura M, Jasui M, Shinagawa S, et al. Bronchoalveolar lavage cells findings in three types of eosinophilic pneumonia: acute, chronic and drug-induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med* 1998; 92: 743-9.
9. Kawaguchi H, Yasuba H, Yamashita K, et al. A case of acute eosinophilic pneumonia: bronchoalveolar lavage findings before and after steroid treatment. *Nippo Kyobu Shikkan Zasshi* 1995; 33: 738-44.
10. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, et al. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 296-302.
11. Iwami T, Umemoto S, Ikeda K, Yamada H, Matsuzaki MI. A case of acute eosinophilic pneumonia. Evidence for hypersensitivity-like pulmonary reaction. *Chest* 1996; 110: 1618-21.
12. Taki R, Sawada M, Isogai S, et al. A possible role of cigarette smoking in the pathogenesis of acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A271.
13. Allen JN, Liao Zhiming, Wewers MD, Altenberger EA, Moore SA, Allen ED. Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1366-74.
14. Walker C, Bauer W, Braun RK, et al. Activated T cell and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1038-48.
15. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1079-100.