

Neumonía eosinofílica en pediatría, a propósito de dos casos clínicos

Pneumonia eosinofílica in pediatrics, clinical cases

Marcela Linares P.^a, Víctor Monreal E.^a, Paola Gómez P.^a, Pamela Martínez B.^a, Rodrigo Bozzo H.^a

^aServicio de Pediatría, Clínica Indisa, Santiago, Chile

Recibido: 22 de febrero de 2019; Aceptado: 3 de junio de 2019

Resumen

La Neumonía Eosinofílica (NE) es una entidad muy poco frecuente en pediatría y se caracteriza por infiltración de eosinófilos en el intersticio pulmonar y alveolar, pudiendo ser primaria o secundaria, así como también presentar un curso agudo o crónico. **Objetivo:** Presentar dos casos clínicos de NE diagnosticados en el período 2014-2017 en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos. **Casos Clínicos:** Dos lactantes mayores, ambos con antecedente de madre asmática, hospitalizados por insuficiencia respiratoria y diagnóstico de neumonía viral en Clínica Indisa, Santiago, Chile. Ambos presentaron síndrome febril, imágenes de condensación persistentes en la radiografía de tórax y eosinofilia periférica en el transcurso de su enfermedad. Uno de ellos con requerimiento de oxígeno por más de un mes, sin eosinofilia en el lavado broncoalveolar (LBA), al que se le hizo el diagnóstico de NE por biopsia pulmonar. El otro niño requirió ventilación mecánica por 28 días y se hizo diagnóstico de NE por eosinofilia mayor a 20% en LBA. Los dos casos presentaron excelente respuesta a corticoides sistémicos. **Conclusión:** La NE se debe sospechar en el niño con diagnóstico de neumonía con síntomas persistentes sin respuesta al tratamiento, habiéndose descartado otras causas, sobre todo si se asocia a eosinofilia periférica. El diagnóstico de NE en pediatría se confirma por eosinofilia mayor a 20% en LBA y en algunos casos es necesaria la biopsia pulmonar.

Palabras clave:

Eosinofilia;
lavado broncoalveolar;
biopsia pulmonar;
neumonía persistente;
corticoides

Abstract

Eosinophilic Pneumonia (EP) is a very rare disorder in Pediatrics. It is characterized by the infiltration of eosinophils in the pulmonary and alveolar interstitium, and may be primary or secondary as well as present an acute or chronic progress. **Objective:** to present 2 pediatric EP clinical cases which were diagnosed at the pediatric intensive care unit of Clínica Indisa in Santiago, Chile between 2014 and 2017. **Clinical Cases:** Two older infants, who were hospitalized due to respiratory failure with a diagnosis of viral pneumonia. Both have asthmatic mothers. Additionally, they both had febrile syndrome, persistent condensation images in the chest x-rays, and peripheral eosinophilia throughout the course of the disease. One of the infants required oxygen for more than one month, and there was

Keywords:

Eosinophilia;
Bronchoalveolar lavage;
lung biopsy;
persistent pneumonia;
corticosteroids

Correspondencia:
Marcela Linares P.
marcelabeatrizl@gmail.com

no eosinophilia in the bronchoalveolar lavage (BAL). In this case, the diagnosis of EP was reached via pulmonary biopsy. The other infant required mechanic ventilation for 28 days, and was diagnosed due to eosinophilia greater than 25% in the bronchoalveolar lavage. Both patients had excellent response to systemic corticosteroids. **Conclusion:** After ruling out other causes, EP should be suspected in children with pneumonia diagnosis, and persistent symptoms that do not respond positively to treatment, especially if associated with peripheral eosinophilia. The diagnosis of EP in pediatrics is confirmed with eosinophilia greater than 20% in BAL and, in some cases, it is necessary to perform a lung biopsy.

Introducción

La NE es una entidad muy poco frecuente en pediatría. La mayoría de los casos pediátricos descritos en la literatura son en niños mayores de 4 años, con características clínicas y de laboratorio parcialmente diferentes a los adultos¹.

Pertenece al grupo de infiltrados pulmonares con eosinofilia, los que pueden ser de causa primaria o secundaria. Los primeros pueden deberse a Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, Síndrome hipereosinofílico o Neumonía eosinofílica aguda o crónica. Las causas secundaria son los parásitos, drogas o Aspergillosis broncopulmonar alérgica². En países tropicales la primera causa son los parásitos y en los demás, es la Neumonía Eosinofílica crónica².

La NE se presenta como neumonía de evolución tórpida, sin respuesta a tratamiento, acompañada de eosinofilia periférica y en el LBA en la mayoría de los pacientes y tiene una excelente respuesta a corticoides^{2,3}. La NE aguda (NEA) se asocia a reacciones de hipersensibilidad por exposición a inhalantes, es de comienzo agudo, con frecuente necesidad de ventilación mecánica (VM) y puede no presentar eosinofilia en LBA en un comienzo³. La NE crónica (NEC) tiene una evolución más prolongada y rara vez requiere VM. Las diferencias entre la NEC y la NEA están descritas en adultos³.

El objetivo de este artículo es presentar dos casos clínicos pediátricos de NE, ambos menores de 2 años, diagnosticados en el período 2014-2017 en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de Clínica Indisa, en Santiago, Chile.

Caso Clínico

Caso clínico 1

Lactante de 1 año 8 meses, con diagnóstico de Asma de lactante (AL) en tratamiento con montelukast y desloratadina. Sin antecedentes perinatales patológicos, madre asmática.

Se hospitalizó con diagnóstico de neumonía por adenovirus, metapneumovirus y bocavirus detectados por reacción de cadena polimerasa (PCR), con probable sobreinfección bacteriana. Se inició tratamiento con cefotaxima y ventilación mecánica invasiva (VMI) por 3 días y a continuación 10 días de oxígeno por naricera. A los 8 días del alta reingresó con síndrome febril se realizó ecocardiograma y se diagnosticó de Enfermedad de Kawasaki. Recibió gammaglobulina y ácido acetil salicílico (AAS). Se da de alta y a las 48 horas es reingresado por fiebre alta, tos, polipnea y requerimiento de oxígeno. Se observó hemograma con glóbulos blancos de 30000 sin desviación a izquierda y eosinofilia del 16%, PCR 5 mg/dl y radiografía de tórax (RxT) con infiltrado intersticial bilateral y condensación de lóbulo superior derecho. Se diagnosticó neumonía bacteriana y se inició tratamiento con ceftriaxona y se continúa con AAS. Por persistencia de fiebre a las 72 h se realizó lavado broncoalveolar (LBA), se agregó vancomicina y se administró nuevo pulso de gammaglobulina. En hemogramas de días posteriores destacó leucocitosis con eosinófilos totales entre 1600 y 3400. En LBA se evidenció: macrófagos 50,2%, neutrófilos 20,3%, linfocitos 27,7%, eosinófilos 1,8% lipófagos 12%, cultivo corriente, hongos y PCR Epstein-Barr, *Pneumocisti jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Clamidia tracomatis* negativos, PCR para citomegalovirus (CMV) cualitativa positiva. Se indicó ganciclovir por 21 días, persistiendo febril y con requerimientos de oxígeno durante el tratamiento. Posteriormente se informó PCR cuantitativa para CMV indetectable en muestras al inicio y a los 6 días de iniciado el tratamiento.

Se realizaron otros estudios que dieron negativos como VIH, hemocultivos, mielograma, mielocultivo además de estudio inmunológico completo normal. Tomografía axial computada (TAC) de tórax presentó condensación en segmentos posteriores de ambos lóbulos inferiores y superiores e imágenes en vidrio esmerilado (Figura 1).

Por persistencia de fiebre durante 27 días, requerimiento de oxígeno e imágenes de condensación en

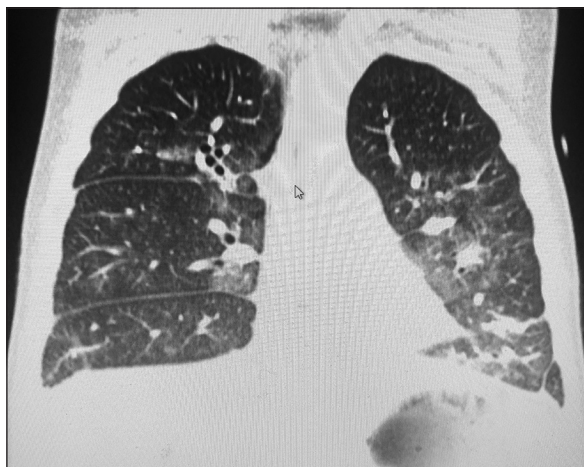


Figura 1. Imagen de infiltrados intersticiales difusos en pulmón con diagnóstico de neumonía eosinofílica

la Rx tórax a pesar del tratamiento y sin diagnóstico etiológico claro, se realizó biopsia pulmonar, la que se informó como neumopatía inflamatoria del tipo nódulo intersticial con predominio de eosinófilos, haciéndose diagnóstico de neumonía eosinofílica a los 30 días de la última hospitalización. El niño presentó una rápida respuesta clínica, encontrándose afebril y sin requerimiento de oxígeno a los 5 días de iniciado el tratamiento con corticoides sistémicos y RxT con infiltrado intersticial leve bibasal a los 21 días. A los 6 meses de tratamiento se suspende el corticoide oral y se realiza TAC de control, en la que se observó regresión casi completa de las imágenes de condensación e imágenes en vidrio esmerilado. Actualmente lleva 3 años de seguimiento en tratamiento con corticoides inhalados y montelukast. Presentó cuadros de bronquitis obstructiva y tos gatillada con el ejercicio durante los 2 primeros años de seguimiento. Durante el tercer año presentó solo tos ocasional y se disminuye la dosis de corticoides inhalados. Tiene espirometría normal, sin respuesta significativa al broncodilatador, test cutáneo a inhalantes negativo e IgE 16 UI/ml (Figura 2).

Caso clínico 2

Lactante mayor de 1 año y 3 meses, sin antecedentes mórbidos, período perinatal normal y mamá asmática.

Se hospitalizó con diagnóstico de neumonía por virus sincicial respiratorio y parainfluenza detectados por PCR Film Array respiratorio, con probable infección bacteriana. La RxT muestra condensación de lóbulo inferior derecho y de lóbulo inferior izquierdo y derrame pleural derecho. Requirió conexión a VMI durante 7 días y recibió ceftriaxona, cloxacilina y clindamicina por persistencia de cuadro febril durante 10 días. Luego de la extubación presentó deterioro respiratorio, mala mecánica ventilatoria y neumotórax, por

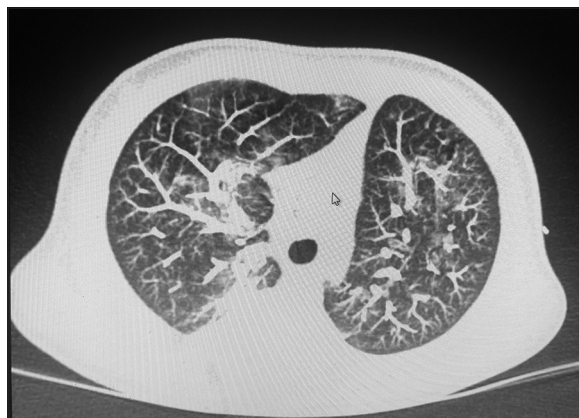


Figura 2. Tomografía axial computarizada de pulmón con neumonía eosinofílica.

lo que nuevamente requiere VMI durante 20 días. Se indicó cambio de antibióticos a vancomicina, piperacilina tazobactam y linezolid.

A los 30 días de hospitalización persistió sin posibilidad de retiro de VMI, por lo que se realizó LBA, en el que se encontró: macrófagos 50,2%, neutrófilos 20,3%, linfocitos 27,7%, eosinófilos 24%, lipófagos 12% y PCR para CMV, Epstein-Barr, *Pneumocistis jirovecii*, *Mycobacterias atípicas*, *Mycoplasma* y *Clamidia* negativos, cultivo de gérmenes habituales, *Mycobacteria tuberculosis* y hongos negativos. Debido a que se evidencia más de 20% de eosinófilos en BAL se confirmó el diagnóstico de neumonía eosinofílica. La TAC de tórax mostró condensación y atelectasia de ambos LI, imágenes pseudoquísticas en segmento anterior de LSD y derrame pleural derecho. Se inició tratamiento con corticoides sistémicos con buena evolución y con retiro de ventilación mecánica al sexto día de tratamiento. El niño presentó retardo en su curva de crecimiento y bajó 1 kg de peso durante la hospitalización. Las radiografías de tórax de control posteriores presentaron franca mejoría. Dado de alta a los 70 días de su ingreso. Se mantuvo con corticoides orales durante 6 meses. Actualmente cumple un año de seguimiento, durante el que se ha constatado que se agita con el ejercicio. Por este motivo y el antecedente de madre asmática, se ha mantenido con fluticasona y montelukast permanente, con buena respuesta.

Discusión

La NE es muy poco frecuente en niños, con pocos casos reportados en la literatura¹. La NEC fue descrita por primera vez por Carrington en 1969 y constituye el 3% de la patología pulmonar intersticial, correspon-

diendo un 3% a menores de 20 años^{2,4}. Es más frecuente en mujeres, con un promedio de edad en población pediátrica de 11,7 años¹. La NEA tiene una prevalencia de 1/1.000.000 en niños; es más frecuente en varones adolescentes¹.

En los dos casos aquí descritos, los pacientes son menores de 2 años, lo que contrasta con lo publicado en la literatura, donde encontramos solo un caso de NEC en un lactante de un año publicado en 1975 y otro de NEA en una niña de 14 meses^{5,6}.

Desde el punto de vista clínico, la NE se caracteriza por tos, disnea, crepitaciones, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna que se prolongan en el tiempo³. Es confundida con el diagnóstico de neumonía bacteriana sin respuesta al tratamiento y el diagnóstico se retrasa en 1 o 2 meses, como ocurrió en los pacientes aquí presentados.

En la radiografía de tórax se aprecian infiltrados alveolares bilaterales apicales y periféricos³. La imagen de "negativo fotográfico del edema pulmonar", que esta descrita en adultos, es poco frecuente en pacientes pediátricos². En la TAC de tórax son características las lesiones de relleno alveolar en parches, en lóbulos superiores y periféricos, acompañado de vidrio esmerilado e infiltrado intersticial^{3,7}. El broncograma aéreo, los nódulos, adenopatías mediastínicas y cavitaciones son menos frecuentes¹⁰. En la NEA se puede observar derrame pleural leve³. Nuestros pacientes no presentaron todas las características radiológicas descritas en la literatura, probablemente por la edad y el comienzo de los cuadros desencadenados por virus respiratorios.

El diagnóstico de NE se realiza por la presencia de síntomas respiratorios por más de 2 semanas, asociados a eosinofilia periférica y en el LBA habiéndose descartado otras causas de infiltrados pulmonares con eosinofilia². La biopsia pulmonar no es requerida para hacer diagnóstico de NEC en adultos, en los casos pediátricos se debe considerar cuando no hay mejoría clínica y radiológica con corticoides, o no se encuentra eosinofilia en el LBA, lo que ocurrió en uno de nuestros pacientes^{1,8}. En niños se considera que un 20% de eosinófilos en LBA es suficientes para hacer diagnóstico de NE, mientras que en adultos el punto de corte es de 40%³. En la biopsia se describe infiltrado alveolar e intersticial de eosinófilos y linfocitos, con fibrosis intersticial y arquitectura pulmonar conservada³. Pueden verse microabscesos, vasculitis, células gigantes y neumonía organizativa en caso de que la NEC sea de larga data⁹.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, fue descartada la parasitosis, ya que Chile no es un País de clima tropical y los niños no habían viajado a estas zonas y ambos tenían exámenes parasitológicos y serológicos para toxocara negativos¹¹. La ABPA se descartó, ya

que ambos tenían Test de Sudor negativo, IgE menor a 1.000, IgE específica al *Aspergillus fumigatus* baja y ausencia de bronquiectasias cilíndricas centrales en la TAC de tórax³. Tampoco presentaron manifestaciones extrapulmonares, como está descrito en la Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis².

La exposición a drogas, días o semanas previas al comienzo de los síntomas, se puede manifestar como NEC o comenzar como NEA y en algunos casos puede observarse derrame pleural y asociarse a exantema^{2,3}. Hay disponible una página Web con un largo listado de medicamentos que pueden causar eosinofilia con infiltrados pulmonares (www.pneumotox.com), pero la causalidad se ha establecido en menos de 20 drogas. Es probable que los múltiples tratamientos antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos que recibieron los niños aquí presentados pueden haber tenido un rol en el desarrollo de la NE.

Si bien, ambos niños presentaron neumonía viral en un comienzo, no sabemos si estos tuvieron una participación desencadenante de la NE posterior. Encontramos 2 casos en la literatura desencadenados por Influenza A y Bocavirus^{6,12}. Este último en una lactante de 14 meses, similar a lo ocurrido con nuestros pacientes¹². Hay estudios que evidencian la relación entre las infecciones virales pulmonares (VRS, Coronavirus, influenza y rinovirus) y el reclutamiento de eosinófilos pulmonares, sobre todo en lactantes pequeños cuando están predispuestos a tener asma, como puede ser el caso de nuestros pacientes¹³. Los eosinófilos están clásicamente involucrados en la respuesta a parásitos y alérgenos, pero también intervienen en la inmunidad adaptativa contra bacterias, virus y tumores debido a la interacción de linfocitos TH2 e interleukinas 4, 5 y 13 en pacientes que tienen una respuesta linfocitaria de predominio TH2³.

Ambos niños contaban con el antecedente de tener una mamá asmática. El primero tenía un IPA (Índice Predictor de asma) positivo y presentó crisis obstructivas severas a pesar de alta dosis de tratamiento controlador los 2 primeros años de seguimiento, lo que está descrito en pacientes adultos¹⁴. Ambos niños han presentado síntomas compatibles con asma en el período de control posterior al cuadro de NE, por lo que mantienen tratamiento controlador de asma con corticoides inhalados y montelukast.

En cuanto a la función pulmonar, se han descrito patrones obstructivos y restrictivos mixtos en adultos^{3,15}. En el primer caso clínico se pudo realizar una espirometría a los 3 años de evolución, cuando tenía 4 años y 6 meses de edad, la que fue normal, sin respuesta significativa al broncodilatador. El niño estaba con tratamiento controlador del asma, lo que puede explicar el resultado de la misma.

El tratamiento con corticoides se caracteriza por

presentar una excelente respuesta, los que se utilizan por 6 semanas en adultos, 9 a 12 meses en el caso de recurrencias y de 6 a 12 meses en los casos reportados en niños^{1,3,15,16}. Los síntomas mejoran en 2 días y la Rx de tórax en 1 semana³. Los corticoides inhalados no tienen utilidad como tratamiento único de la NE, pero si son muy útiles para tratar el asma concomitante y las recaídas posteriores¹⁷⁻¹⁹. Ambos pacientes presentados recibieron prednisona a una dosis de 1 mg/kg/día durante 6 meses, con excelente respuesta clínica en los primeros 3 días de tratamiento y una respuesta radiológica más lenta.

Las recaídas descritas en población adulta no se observaron en los pacientes aquí descritos en un período de control de 4 años en el primer caso y de 2 años en el segundo.

Conclusión

La NE es una patología de muy baja ocurrencia en pediatría, que se debe sospechar en el niño con diagnóstico de neumonía con síntomas persistentes sin respuesta al tratamiento, habiéndose descartado otras causas, sobre todo si se asocia a eosinofilia periférica. El diagnóstico en pediatría se confirma por eosinofilia mayor a 20% en LBA y en algunos casos es necesaria la biopsia pulmonar y tiene una excelente respuesta al tratamiento con corticoides.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Indisa por el apoyo y colaboración en la presentación de estos casos.

Referencias

- Giovannini-Chami L, Hadchouel A, Natham N, et al. Idiopathic eosinophilic pneumonia in children: the French experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;9:28.
- Giovannini-Chami L, Blanc S, Hadchouel A, et al. Eosinophilic Pneumonias in Children: A Review of the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Pediatric Pulmonology* 2016;51:203-16.
- Cottin V, Cordier J. Eosinophilic Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012;32:557-86.
- Carrington CB, Addington WW, Golf AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
- Rao M, Steiner P, Rose J, Kassner E, Kottmeier P, Steiner M. Chronic Eosinophilic Pneumonia in a one year old child. *Chest* 1975;68:118-20.
- Park HN, Chung BH, Pyun JE, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia in a 14-month-old girl. *Korean J Pediatr* 2013;56(1):37-41.
- Jeong Y, Kim K, Seo I, et al. Eosinophilic Lung Diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview. *RadioGraphics* 2007;27:617-39.
- Oermann C, Panesar K, Langston C, et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *The Journal of Pediatrics* March 2000;351-8.
- Magiolo M, Paiva R, Avara S, Girardi G, Benveniste S, Castro-Rodríguez JA. Neumonía eosinofílica crónica. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Ped* 2005;76(1): 57-64.
- Luks AM, Altemeier WA. Typical symptoms and atypical radiographic findings in a case of chronic eosinophilic pneumonia. *Respir Care* 2006;51:764-67.
- Ribeiro J, Fischer G. Eosinophilic Lung Disease. *Paediatrics Respiratory Reviews* 2002;3:278-84.
- Jeon EJ, Kim KH, Min KH. Acute eosinophilic pneumonia associated with 2009 influenza A (H1N1). *Thorax* 2010;65:26870.
- Rosenberg HF1, Dyer KD, Domachowski JB. Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. *Antiviral Res.* 2009;83(1):1-9.
- Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003;22:8-13.
- Fernández-Bussy S, Campos F, Ogueta I, Labarca G, Cabello H. Lavado broncoalveolar y derrame pleural con hipereosinofilia. Caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2016;144:262-6.
- Bartal C, Sagi I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia: A review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(4):e9688.
- Minakuchia M, Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic Eosinophilic Pneumonia: Treatment with Inhaled Corticosteroids. *Respiration* 2003;70:362-6.
- Naughton M, Fahy J, Fitzgerald M. Chronic Eosinophilic Pneumonia A long term Follow-up of 12 patients. *Chest*. 1993;103(1):162-5.
- Tassinari D, Carulli Ch, Viscioti F, Petrucci R. Chronic eosinophilic pneumonia: a paediatric case. *BMJ Case Rep* 2013;1-3.