

## Neumonía eosinofílica crónica: A propósito de un caso y revisión de la literatura

Julio Maggiolo M.<sup>1</sup>, Rebeca Paiva R.<sup>1</sup>,  
Selim Abara E.<sup>1</sup>, Guido Girardi B.<sup>2</sup>, Samuel Benveniste D.<sup>3</sup>,  
José A. Castro-Rodríguez<sup>4</sup>

### Resumen

*Introducción:* El síndrome de Infiltrados Pulmonares con Eosinofilia (IPE) es poco frecuente en pediatría, constituyendo un grupo heterogéneo de condiciones clínicas, que tienen en común un aumento de los eosinófilos en el lavado broncoalveolar, en el intersticio pulmonar y a nivel periférico, además de presentar síntomas sistémicos. La causa más frecuente del Síndrome IPE es la inducida por parásitos. Otra entidad incluida en este síndrome, la neumonía eosinofílica crónica, puede confundirse con una neumonía comunitaria. *Caso clínico:* Se presenta a una paciente de 14 años de edad, con un cuadro clínico de dos meses de evolución, caracterizado por tos, disnea, fiebre y baja de peso. La radiografía y la TAC de tórax mostraron infiltrados intersticiales difusos, condensación bilateral de distribución periférica, con mayor compromiso de los lóbulos superiores. El diagnóstico inicial fue de una neumonía adquirida en la comunidad. No hubo respuesta terapéutica al uso de múltiples esquemas de antibióticos, y se demostró eosinofilia a nivel periférico y en el lavado broncoalveolar. La biopsia pulmonar fue compatible con bronquiolitis obliterante con neumonía organizante e infiltrados celulares difusos, especialmente de histiocitos. Los cultivos de sangre, esputo y del lavado broncoalveolar fueron negativos, planteándose el diagnóstico de neumonía eosinofílica crónica. Se suspende la terapia antibiótica y se inició tratamiento con corticoides sistémicos, observándose mejoría clínica en 5 días y radiológica a la segunda semana. *Conclusión:* Debido a que la neumonía eosinofílica crónica puede tener una evolución fatal, el diagnóstico debe ser hecho precozmente, para iniciar un tratamiento oportuno con corticoides sistémicos, debiendo sospecharse especialmente en niños con presunta neumonía comunitaria, que no responde al tratamiento convencional.

**(Palabras clave:** síndrome de infiltrados pulmonares con eosinofilia, neumonía eosinofílica crónica, eosinofilia).

Rev Chil Pediatr 76 (1); 57-64, 2005

1. Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.
2. Médico. Profesor Asociado de Pediatría. Universidad de Chile. Campus Sur.
3. Médico. Departamento Anatomía Patológica. Hospital Exequiel González Cortés.
4. Médico. Profesor Asistente de Pediatría. Universidad de Chile. Campus Sur.

Trabajo recibido el 12 de noviembre de 2004, devuelto para corregir el 26 de noviembre de 2004, segunda versión el 17 de diciembre de 2004, aceptado para publicar el 22 de diciembre de 2004.



### Chronic eosinophilic pneumonia in children: a case report and literature review

*Introduction: Pulmonary infiltrates with eosinophilia (PIE) are a group of rare heterogeneous disorders in children, with systemic symptoms and common finding of lung disease and eosinophilia in peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid (BAL) or pulmonary interstitium. The most frequent cause is parasite induced. However, chronic eosinophilic pneumonia can be confused with infectious pneumonia. Case: A 14 year old girl with 2 months of fever, cough, dyspnea, weight loss and finally respiratory failure without response to antibiotic therapy. Chest X-ray and high resolution tomography (HRCT) showed diffuse interstitial infiltrates and bilateral condensation involving mainly the superior lobes. BAL showed eosinophilia (46%) and in peripheral blood  $8\,976/\text{mm}^3$ . Blood, sputum and BAL cultures were negative. A diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia was made and antibiotics were stopped. Systemic steroids were started and after 5 days there was clinical improvement. Chest X-ray was normal after 2 weeks and the HRCT after 9 months. Lung biopsy showed bronchiolitis obliterans with an organized pneumonia with diffuse cellular infiltrates, mainly histiocytes. Conclusion: Owing to the mortality of this disease, the diagnosis should be suspected in children with respiratory failure, failure to improve with antibiotics and diffuse infiltrates in the chest X-ray or HRCT.*

*(Key words: pulmonary infiltrates, eosinophilia syndrome, chronic eosinophilic pneumonia, eosinophilia).*

*Rev Chil Pediatr 76 (1); 57-64, 2005*

### INTRODUCCIÓN

La primera descripción de un cuadro clínico consistente en eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares y síntomas sistémicos fue hecha por Loeffler<sup>1</sup>. Posteriormente, se han reportado diversas condiciones clínicas que tienen en común además de estos hallazgos un aumento en el recuento de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA) y en la biopsia pulmonar<sup>2,3</sup>. Este grupo de enfermedades, poco frecuentes en pediatría<sup>4</sup>, se conoce actualmente como síndrome de Infiltrados Pulmonares con Eosinofilia o síndrome IPE<sup>5,6</sup>. Una entidad incluida en este síndrome, la neumonía eosinofílica crónica (NEC), puede confundirse con una neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Otra condición clínica de este síndrome, la neumonía eosinofílica aguda (NEA) frecuentemente se asocia a una rápida insuficiencia respiratoria, en cambio la NEC presenta un curso más larvado. Se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica que permita instaurar un tratamiento precoz, debido a que en ambas entidades se observa una respuesta dramática al uso de corticoides sistémicos<sup>7-11</sup>.

Nuestro objetivo es reportar el primer caso de una NEC en pediatría en nuestro medio y revisar lo descrito en la literatura internacional.

### CASO CLÍNICO

Escolar de 14 años sexo femenino, procedente de Rancagua, con antecedentes de síndrome bronquial obstructivo episódico frecuente, prurigo y rinitis alérgica. Sin historia de viajes fuera del país, ni uso crónico de medicamentos.

En noviembre de 2002 comienza un cuadro clínico caracterizado al inicio por estornudos, tos seca, cefalea, coriza serosa y ausencia de fiebre. Posteriormente, se incrementa la intensidad de la tos, no paroxística, fiebre alta intermitente (hasta de 39° C), disnea a medianos esfuerzos e importante compromiso del estado general, con astenia y anorexia. Se diagnostica una "neumonía clásica" prescribiendo amoxicilina (80 mg/kg/d) por 7 días, a pesar de lo cual persiste la tos seca y la fiebre, con aumento del compromiso del estado general, constatándose una baja de peso de 6 kilos en un mes. Por esta



mala evolución se practicó una radiografía de tórax, que mostró una imagen de condensación del lóbulo superior izquierdo, infiltrado intersticial difuso y atelectasias laminares bilaterales. Es vista por otro médico, quien le diagnosticó "neumonía atípica" y le prescribió claritromicina (15 mg/kg/d) por 14 días. Evolucionó sin mejoría clínica y con mayor deterioro radiológico.

Ingresó al Hospital de Rancagua al mes y medio de evolución, con tos seca en accesos y leve dificultad respiratoria. Se mantuvo el tratamiento con claritromicina y se agregó penicilina (200 000 UI/kg/d), no evidenciándose mejoría clínica. Se constató en sangre periférica una eosinofilia de 29% (6 525/mm<sup>3</sup>), con una leucocitosis de 22 500/mm<sup>3</sup> y VHS de 64. La radiografía de tórax presentaba mayor compromiso de los lóbulos superiores, con infiltrado intersticial difuso de predominio periférico (figura 1A).

La paciente es trasladada al Hospital Exequiel González Cortés en enero de 2003, donde ingresó en regulares condiciones, con astenia, anorexia, dificultad respiratoria leve a moderada, requiriendo 2 L/min de O<sub>2</sub>, afebril, enflaquecida y hemodinámicamente estable. Al examen pulmonar se auscultaba leve disminución del murmullo pulmonar, sin ruidos agregados. No presentaba visceromegalia, ni adenopatías.

El hemograma de ingreso mostró leucocitosis de 20 400/mm<sup>3</sup>, con 44% (8 976/mm<sup>3</sup>) de eosinófilos, VHS de 60, sin anemia e Ig E total de 480 U/ml. Los cultivos de expecto-

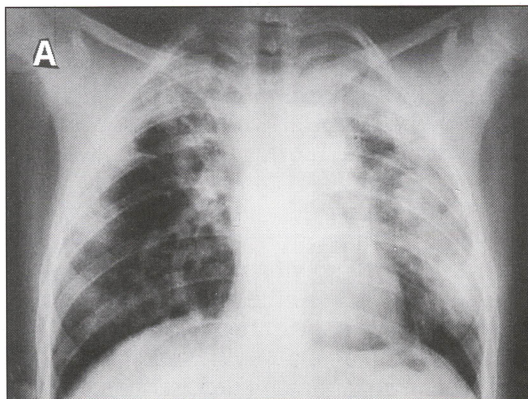
ración y por LBA para bacterias, anaerobios y hongos fueron negativos, al igual que 3 hemocultivos. La inmunofluorescencia para virus sincicial, influenza, parainfluenza y adenovirus, y 3 baciloscopías para *Mycobacterium tuberculosis* resultaron negativas. El estudio para aspergilosis broncopulmonar alérgica (Ig E, Ig G específicas y precipitinas), toxocariasis (ELISA), VIH (ELISA) y leucemia eosinofílica (mielograma) fueron negativos, sin embargo, la IgM (ELISA) para *Mycoplasma pneumoniae* fue positiva. También se le practicaron electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía abdominal que resultaron normales.

La tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución de tórax mostró un extenso compromiso parenquimatoso bilateral y periférico, especialmente de los lóbulos superiores, lóbulo medio y llingula. La perfusión fue normal y las bases pulmonares presentaron una arquitectura relativamente conservada (figura 2A).

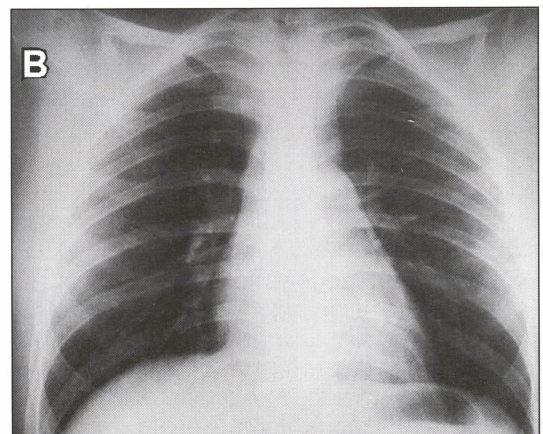
La fibrobroncoscopia fue normal y el estudio del LBA reveló eosinófilos proporcionalmente aumentados (46,4%).

Se le practicó una biopsia pulmonar mediante videotorascocopia asistida que fue compatible con bronquiolitis obliterante con neumonía organizante (BOOP) (figura 3).

Luego de haber descartado patología infecciosa y oncológica se hace el diagnóstico de NEC por los siguientes criterios: eosinofilia en sangre periférica y en el LBA, más una biopsia pulmonar compatible con

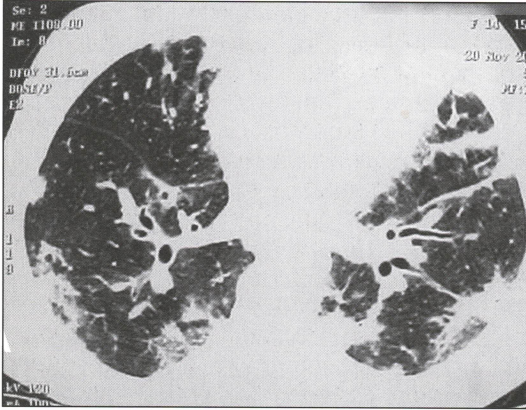


**Figura 1A.** Rx tórax (fase aguda, pre-tratamiento): Infiltrados intersticiales periféricos de predominio en ambos lóbulos superiores, con aspecto de "imagen negativa de edema pulmonar".

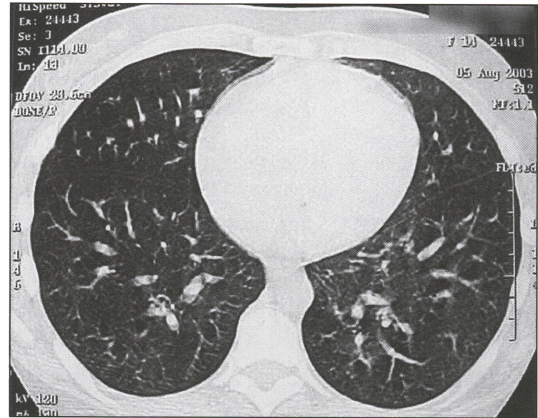


**Figura 1B.** Rx tórax (post-tratamiento): Normal.

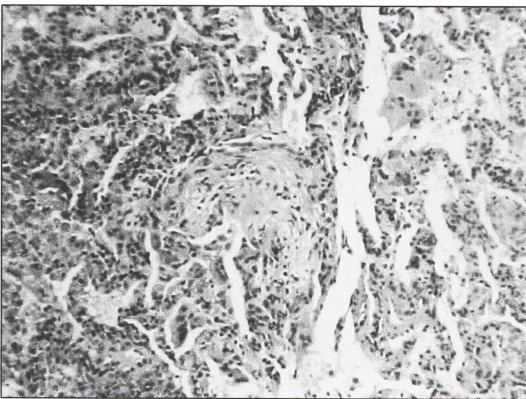




**Figura 2A.** TAC tórax de alta resolución, a nivel subcarinal (fase aguda, pre-tratamiento): Extenso compromiso parenquimatoso bilateral y periférico, atelectasias laminares y engrosamiento peribronquial. Nódulos en región anterior.



**Figura 2B.** TAC tórax de alta resolución, a nivel subcarinal (post-tratamiento): Normal.



**Figura 3.** Biopsia pulmonar: Tabiques alveolares infiltrados por linfocitos, luces alveolares ocupadas por macrófagos mono y multinucleados. En el centro se observa un tapón de fibroblastos obliterando un espacio aéreo (BOOP). Aumento de 10, con tinción hematoxilina-eosina.

BOOP. Se suspenden los antibióticos y se inició tratamiento con betametasona (endovenosa) a razón de 0,8 mg/kg/d durante 7 días y posteriormente prednisona (60 mg/d) por 15 días, observándose una dramática regresión de los síntomas en aproximadamente 5 días, de las imágenes en la radiografía de tórax en dos semanas y de las observadas en la TAC de tórax a los 9 meses (figura 1B, 2B). Se dió de alta a la

paciente en buenas condiciones, con un hemograma con 29 000 leucocitos, sin eosinófilos y VHS de 9. La espirometría basal y post broncodilatador practicada a los 15 días del alta reveló una alteración ventilatoria restrictiva leve (CVF= 78% y 78%; VEF<sub>1</sub>= 78% y 79%; VEF<sub>1</sub>/CVF= 100% y 101%; FEF<sub>25-75</sub>= 76% y 84%, respectivamente).

La paciente continuó tratamiento con prednisona 60 mg/d en días alternos por 4 meses y budesonida 400 ug/d a permanencia.

Durante el primer año evolucionó satisfactoriamente, con recuento de eosinófilos, radiografía de tórax, TAC de tórax y espirometría dentro de rangos normales (CVF= 92%; VEF<sub>1</sub>= 96%; VEF<sub>1</sub>/CVF= 104%; FEF<sub>25-75</sub>= 105%). La IgM (ELISA) para *Mycoplasma pneumoniae* se negativizó a los 5 meses de iniciado el cuadro. En este período presentó un episodio de bronquitis obstructiva que fue tratada con salbutamol y varios de rinitis, por lo que se agregó cetirizina (10 mg/d) y budesonida nasal (100 ug dos veces al día).

Durante el seguimiento, a los 15 meses después del alta se mantiene asintomática, realizando sus actividades habituales y ejercicios sin limitaciones, con una radiografía de tórax normal, sin embargo, el hemograma reveló elevación de los eosinófilos a 1 278/mm<sup>3</sup>, sin anemia y VHS normal, por lo que la paciente continúa en control con monitoreo frecuente de los parámetros hematológicos.



### DISCUSIÓN

Se presenta un caso clínico de neumonía eosinofílica crónica, la cual es una entidad infrecuente, cuyo enfoque inicial fue el de una neumonía adquirida en la comunidad, complementando con una revisión del tema.

La NAC tanto clásica como atípica, es la causa más frecuente de condensación pulmonar, que habitualmente responde clínica y radiológicamente al tratamiento antibiótico, si esto no sucede y persisten los infiltrados pulmonares, como ocurrió en nuestra paciente, se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades, como las enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas, inmunodeficiencia (SIDA),

hemosiderosis pulmonar, infiltración pulmonar tumoral, y finalmente el síndrome IPE, dentro del cual se encuentra la neumonía eosinofílica crónica (figura 4). La NEC se caracteriza por presentar infiltrados eosinofílicos en el intersticio pulmonar, asociado a aumento del recuento de eosinófilos en el LBA, eosinofilia en sangre periférica y síntomas sistémicos<sup>5</sup>. Estos 3 últimos elementos, además de las imágenes características observadas en la radiografía y TAC de tórax, nos llevaron al diagnóstico definitivo.

El Síndrome IPE se debe a una variedad de causas<sup>2</sup>. Una clasificación reciente considera en este síndrome a las siguientes entidades clínicas<sup>6</sup>: síndrome eosinofílico pulmonar simple o síndrome de Loeffler; neumonía eosinofílica crónica; neumonía eosini-

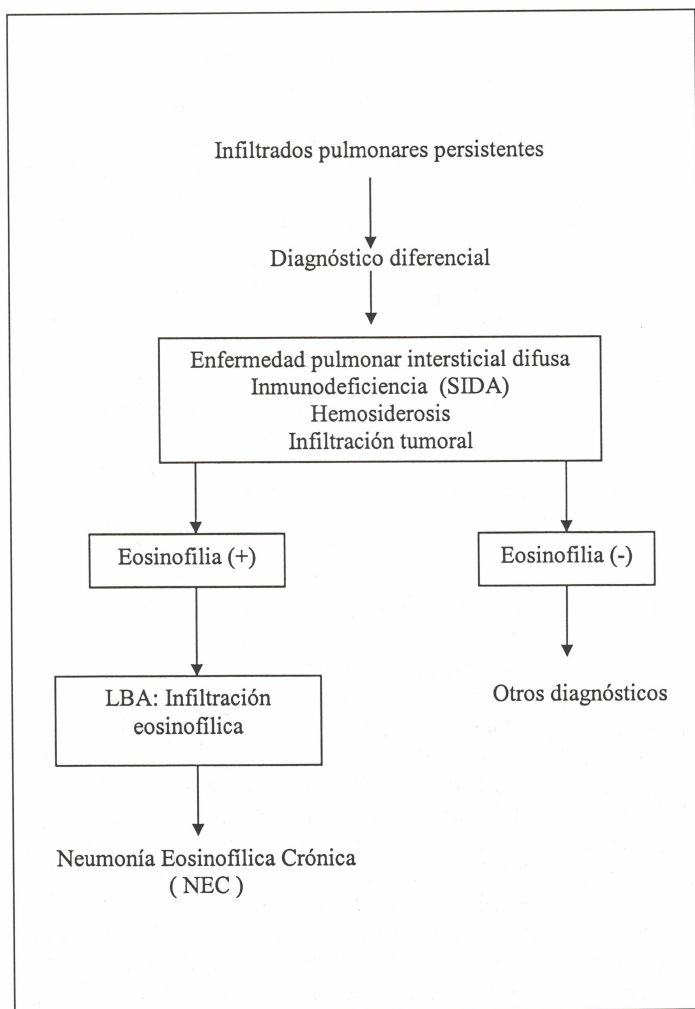


Figura 4. Algoritmo: diagnóstico diferencial de infiltrados pulmonares persistentes.



nofílica aguda; granulomatosis alérgica o síndrome de Churg-Strauss<sup>12</sup>; aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>13</sup>; eosinofilia asociada a parásitos (áscaris, toxocara, *Strongyloide stercoralis* y otros); drogas (nitrofurantoína, sulfas y otras)<sup>14</sup>; granulomatosis broncocéntrica y síndrome hipereosinofílico idiomático<sup>15,16</sup>.

El síndrome IPE en pediatría es poco frecuente y escasamente reportado en la literatura<sup>8-11</sup>, salvo el inducido por parásitos,

especialmente en pacientes que han viajado a países tropicales<sup>17</sup>, en cambio en adultos existe mayor cantidad de publicaciones<sup>6,15,18,19</sup>. En nuestro país encontramos una sola descripción que corresponde a una serie del síndrome hipereosinofílico idiopático en niños<sup>16</sup>.

La etiología de la NEC es desconocida, pero han sido propuestos mecanismos relacionados a alérgenos inhalados<sup>20</sup>.

Es una entidad de baja frecuencia en

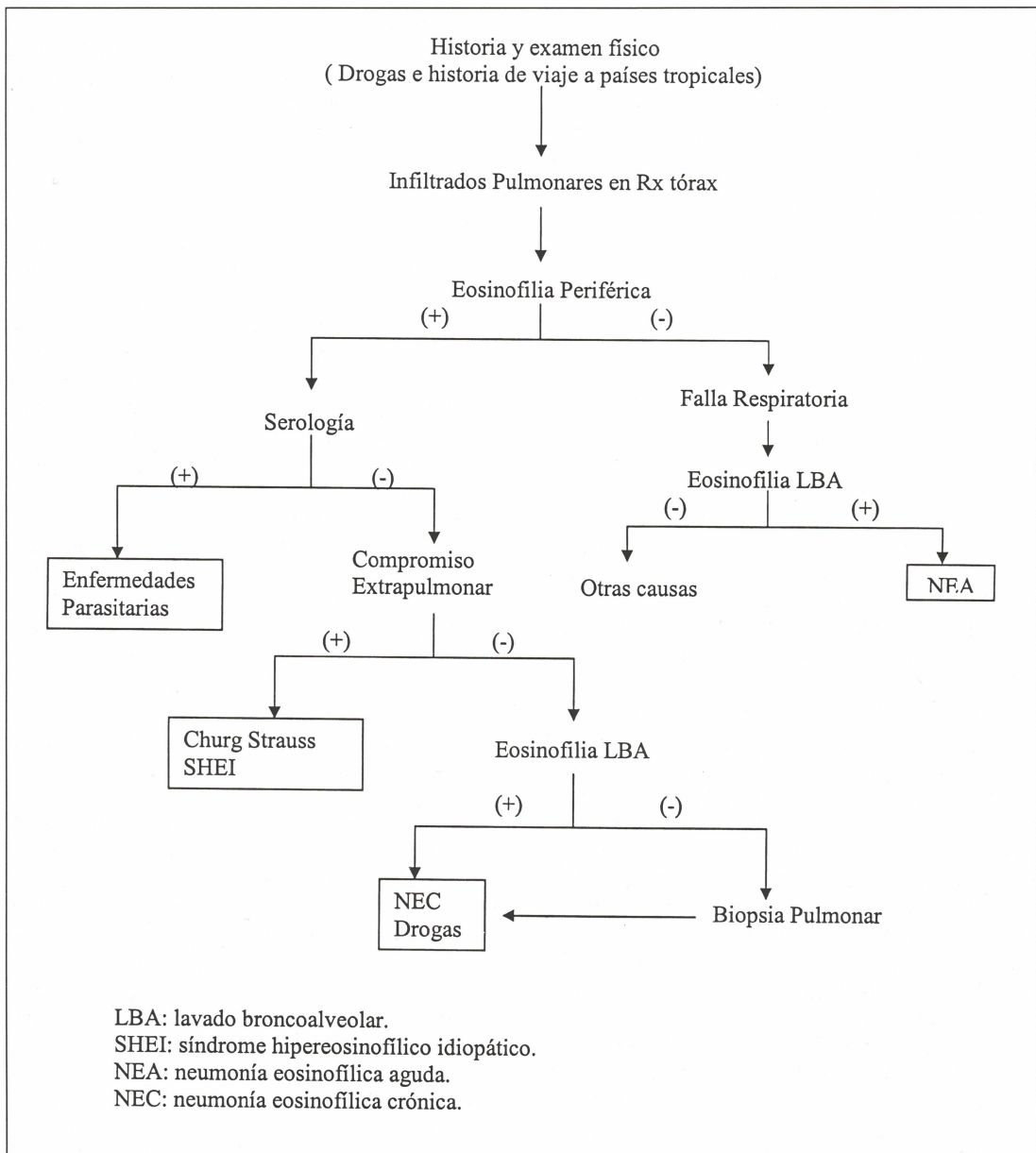


Figura 5. Algoritmo: diagnóstico diferencial del síndrome IPE en pediatría (Oermann et al)<sup>4</sup>.



pediatría, y se presenta en una relación hombre: mujer de 1: 1<sup>8</sup>, pero en algunos reportes se describe una proporción 1: 2<sup>4</sup> al igual que en los adultos<sup>15,18,21</sup>. La mayoría de los casos de NEC ocurren en adolescentes y adultos de 20 a 50 años de edad<sup>6,18,19</sup>, y aproximadamente un 50% de los pacientes presentan historia de atopía, como en el caso clínico presentado.

La radiología de la NEC es característica y consiste en la presencia de infiltrados extensos, bilaterales, periféricos, de predominio en lóbulos superiores, patrón denominado "imagen negativa de edema pulmonar"<sup>22,23</sup>, tal como se apreció en la radiografía y TAC de tórax de nuestra paciente (figuras 1A-2A). Con el uso de corticoides sistémicos la mejoría clínica es muy rápida y la resolución radiológica demora 10 a 20 días, como ocurrió en nuestro caso (figuras 1B-2B). A pesar del gran compromiso radiológico que pueden alcanzar y la notable baja de peso, la hipoxemia no suele ser severa y rara vez se requiere de apoyo ventilatorio mecánico<sup>18</sup>. Nuestra paciente estuvo con requerimientos de O<sub>2</sub> durante aproximadamente 7 días y al 5º día del inicio de los corticoides se suspendió.

La biopsia pulmonar de los casos de NEC muestra acúmulos de eosinófilos y linfocitos en alvéolos e intersticio, con engrosamiento de las paredes alveolares. En el 50% de los casos existe fibrosis intersticial y en el 25% se evidencia BOOP<sup>24</sup>, lo cual sucede cuando el pulmón se encuentra en fase de reparación. Éste último fue el patrón histopatológico encontrado en nuestra paciente (figura 3).

Los reportes de seguimientos realizados en adultos indican que la mitad de los pacientes presentan recaídas 1 a 2 años después de la suspensión del tratamiento esteroideal, pero con una respuesta terapéutica igualmente favorable al uso de esteroides sistémicos<sup>18</sup>. No existen seguimientos a largo plazo en pacientes pediátricos. La paciente está en control desde hace 15 meses en nuestra unidad y sólo ha presentado una discreta elevación de los eosinófilos en sangre periférica.

En el enfrentamiento clínico de estos pacientes el lavado broncoalveolar es muy importante ya que permite documentar la presencia exagerada de eosinófilos, aún en pacientes sin eosinofilia periférica<sup>8-11</sup>. Es importante verificar si existe un aumento de

eosinófilos sólo en el LBA o si éstos están aumentados también en la periferia, para diferenciar una neumonía eosinofílica aguda de una neumonía eosinofílica crónica, respectivamente. En la figura 5 se muestra un algoritmo del diagnóstico diferencial del síndrome IPE propuesto en base a la serie pediátrica más grande publicada<sup>4</sup>. La NEA se debe sospechar en niños con falla respiratoria aguda, en cambio la NEC se debe plantear en el diagnóstico diferencial de una neumonía adquirida en la comunidad, que no responde al tratamiento convencional. El diagnóstico debe ser hecho precozmente mediante LBA y el tratamiento con corticoides sistémicos no puede retrasarse, debido al riesgo vital que esta patología representa.

## REFERENCIAS

- 1.- *Loffler W*: Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II ubre fluchtige sucedan-infiltrate (mit eosinophilie). Beitr Klin Tuberk 1932; 79: 368-92.
- 2.- *Crofton JW, Livingstone J, Oswald N, Roberts ATM*: Pulmonary eosinophilia. Thorax 1952; 7: 1-35.
- 3.- *Paty E, De Blic D, Scheinmann P, Jaubert F, Paupe J*: Eosinophilic lung in children. Arch Francaises Pediatie.1986; 43: 243-8.
- 4.- *Oermann CM, Panesar KS, Langston C, et al*: Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. J Pediatr 2000; 136: 351-8.
- 5.- *Reeder WH, Goodrich BE*: Pulmonary infiltration eosinophilia (PIE syndrome). Ann Intern Med 1952; 36: 1217-40.
- 6.- *Allen JN, Davis WB*: Eosinophilic lung diseases: state of the art. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1423-38.
- 7.- *Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB*: Acute eosinophilic pneumonia as a cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 1989; 231: 569-74
- 8.- *Rao M, Steiner P, Rose J, Cáncer EG, Kottmeier P, Steiner M*: Chronic eosinophilic pneumonia in a one-year-old child. Chest 1975; 68: 118-20.
- 9.- *O'Sullivan BP, Nimkin K, Gang DL*: A fifteen-year-old boy with eosinophilia and pulmonary infiltrates. J Pediatr 1993; 123: 660-6.
- 10.- *Memmini G, Baldocchi B, Moggi C*: Acute eosinophilic pneumonia: a case in an adolescent and review of the literature. Pediatr Med CHIR 1994; 16: 173-6.
- 11.- *Alp H, Daum RS, Abrahams C, Wylam ME*: Acute eosinophilic pneumonia: a cause reversible, severe, noninfectious respiratory failure. J Pediatr 1998; 132: 540-3.



- 12.- *Churg J, Strauss L*: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
- 13.- *Hoehne JH, Reed CE, Dickie HA*: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare. *Chest* 1973; 63: 177-81.
- 14.- *Cole P*: Drug induced lung disease. *Drugs* 1977; 13: 422-44.
- 15.- *Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goowin JF*: Clinical features of 15 patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 1-22.
- 16.- *Salgado C, González R, Quezada A, Andreis M*: Síndrome Hipereosinofílico Idiopático. *Rev Chil Pediatr* 1982; 53: 360-6.
- 17.- *Whetham J, Day JN, Armstrong M, Chiodini PL, Whitty JM*: Investigation of tropical eosinophilia: assessing a strategy based on geographical area. 2003; 46: 180-85.
- 18.- *Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA*: Chronic eosinophilic pneumonia: report of 19 cases and review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 154-62.
- 19.- *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.
- 20.- *Badesch DB, King TE, Schwarz MI*: Acute eosinophilic pneumonia: A hypersensitivity phenomenon?. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 249-52.
- 21.- *Buchteit J, Eid N, Rogers G, Feger T, Yakaub O*: Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: A new syndrome?. *Am Rev Respir Dis* 1992; 45: 716-8.
- 22.- *Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, et al*: Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 737-44.
- 23.- *Gaensler EA, Carrington CB*: Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 128: 1-13.
- 24.- *Corrin B*: Pulmonary eosinophilia. En *Corrin B. Pathology of the lungs*, Editorial Churchill Livingstone 2002; 413-5.