

EOSINOFILIAS PULMONARES

*María Jesús Linares Asensio, Mercedes García-Salmones Martín,
José María Oliver Goldaracena*

RESUMEN

La eosinofilia pulmonar (EP) agrupa a distintas enfermedades que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia sanguínea o pulmonar en algún momento de su evolución. Debido a que son un grupo heterogéneo y que la función del eosinófilo es diferente en las distintas entidades, se han hecho múltiples clasificaciones, pero no existe una clasificación óptima aceptada de forma universal. Allen y Davis, en 1994, las dividió en aquellas en las que se piensa que el eosinófilo es parte consistente y fundamental de la inflamación pulmonar y tiene importancia patogénica, y las que asocian eosinofilia de forma más infrecuente y variable. La eosinofilia es anormal si supera los 350 eosinófilos/ μ l en sangre periférica o el 5 % del porcentaje en el lavado broncoalveolar (LBA). La eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar y la afectación pulmonar eosinofílica no siempre se acompaña de una eosinofilia sanguínea. El diagnóstico de las EP se basará en un cuadro clínico-radiológico compatible siendo el LBA una de las pruebas más útiles sin necesidad de confirmación histológica en la mayoría de los casos. Un cuadro clínico-radiológico típico con eosinofilia en el LBA y eosinofilia sanguínea (más frecuente) o no, y una respuesta precoz al tratamiento corticoesteroide, excluyendo otras causas de eosinofilia, es suficiente para el diagnóstico de la neumonía eosinófila crónica (NEC) sin necesidad de confirmación histopatológica. En los casos dudosos o atípicos será necesaria la biopsia pulmonar. En un fracaso respiratorio agudo acompañado de infiltrados pulmonares no explicados, y dado que los esteroides pueden salvar la vida del paciente, debe considerarse

siempre la neumonía eosinófila aguda (NEA) en el diagnóstico diferencial y realizarse un LBA lo antes posible si se sospecha el diagnóstico, debido a la presentación clínica tan poco específica y la ausencia de eosinofilia en sangre periférica. La asociación de asma, rinitis o sinusitis y eosinofilia periférica acompañada de lesiones cutáneas o neuropatía debe sugerir un síndrome de Churg-Strauss (SCS). Se requiere la presencia de vasculitis pero, en ausencia de ella, la positividad de c-ANCA ayuda a apoyar el diagnóstico. El diagnóstico de las eosinofilias pulmonares idiopáticas más frecuentes (NEC, NEA y síndrome de Löeffler) no es definitivo hasta la exclusión del resto de posibles causas conocidas de eosinofilia pulmonar. La historia clínica y las determinaciones analíticas deberán excluir intencionadamente que la eosinofilia sea secundaria a fármacos, parásitos o enfermedades sistémicas como las vasculitis, colagenosis o enfermedad maligna. Los corticoides permanecen como el principal tratamiento de muchas de las EP; en las EP secundarias a fármacos la retirada del mismo será el tratamiento fundamental, y en las EP por parásitos el tratamiento es el específico para cada uno no siendo necesarios generalmente los corticoides.

INTRODUCCIÓN

La eosinofilia pulmonar (EP) es un grupo heterogéneo de entidades clínicas poco relacionadas entre sí (1-2 % de los pacientes neumológicos), que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un aumento del número de eosinófilos en sangre periférica y/o tejido pulmonar en algún momento de su evolución⁽¹⁻³⁾. Algunas afectan sobre todo a las vías aéreas, mientras que otras son parenquima-

TABLA 1. Clasificación de las EP (Schatz, 1981). IPE: infiltrados pulmonares con eosinofilia

1. Enfermedades en las que el IPE es un componente mayor

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Neumonía eosinófila crónica
- Fármacos
- Síndrome hipereosinofílico idiopático
- Parásitos
- Vasculitis (Churg-Strauss)

2. Enfermedades con el IPE infrecuente y menor

- Infecciones: tuberculosis, brucela y bacterias
- Hongos
- Neoplasias
- Inmunológicas: sarcoidosis, artritis reumatoide

3. IPE sin las características de los grupos previos mencionados

EP: eosinofiliias pulmonares.

tosas o mixtas⁽⁴⁾. En estas entidades la presencia de eosinófilos es fundamental y puede ser un marcador muy útil para el diagnóstico, aunque pueden caracterizarse por la presencia de otras células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) que también serán las responsables de la lesión pulmonar^(4,5). La presencia de eosinófilos no establece una relación causa-efecto. En algunos casos el eosinófilo es meramente parte del proceso inflamatorio y puede incluso estar presente para proteger el tejido huésped mientras que en otros casos el eosinófilo parece estar directamente relacionado con el daño tisular⁽⁶⁾.

Los corticoesteroides permanecen como el principal tratamiento de muchas de las EP. El mecanismo en estas enfermedades es complejo. Los corticoides conducen a un secues-

tro de eosinófilos rápido y reversible dentro del compartimento vascular y pueden bloquear también la producción de eosinófilos por la médula ósea. La adherencia de los eosinófilos, como la quimiotaxis puede también ser inhibida por los corticoides⁽⁷⁾. La supervivencia de los eosinófilos puede prolongarse por un número de citoquinas producidas por los linfocitos T por la vía de la inhibición de la apoptosis (muerte celular programada). Los corticoides pueden alterar los efectos de estas citoquinas y por tanto reducir la supervivencia del eosinófilo^(4,8).

CLASIFICACIÓN

Se han hecho muchos intentos para crear una clasificación clínica útil. Crofton et al., en 1952, propusieron la primera de todas basada en 5 síndromes que asociaban infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica⁽⁹⁾: 1) EP simple (síndrome de Löeffler); 2) EP prolongada, posteriormente denominada neumonía eosinófila crónica (NEC) por Carrington et al. en 1969⁽¹⁰⁾; 3) EP asociada a asma; 4) EP tropical; y 5) EP con panarteritis nudosa. Éstos son los denominados síndromes de infiltrados pulmonares con eosinofilia o *síndrome IPE*, término que fue acuñado por Reeder y Goodrich⁽¹¹⁾. Schatz et al, en 1981, propusieron una nueva clasificación basada también en el *síndrome IPE*, según éste fuera un componente mayor o menor⁽¹²⁾ (Tabla 1). Aunque en la actualidad no hay una clasificación universalmente aceptada u óptima, nosotros nos basaremos en la que propusieron Allen y Davis en 1994⁽⁴⁾ distinguiendo dos grupos; uno de 10 enfermedades en las cuales se cree que el eosinófilo es parte consistente y fundamental de la inflamación pulmonar y tiene importancia patogénica, además de ser parte de la definición en la mayoría de ellas, y un segundo grupo que asocia eosinofilia de forma más infrecuente y variable (Tabla 2). Una mejor comprensión del papel de las citoquinas y de otros factores que controlan el tráfico eosinófilo en el pulmón podrá permitir en el futuro una clasificación definitiva de estas enfermedades⁽⁴⁾.

TABLA 2. Clasificación de las EP (Allen, 1994)**Principales enfermedades pulmonares con eosinofilia**

- Eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler)
- Neumonía eosinófila crónica
- Neumonía eosinófila aguda
- Asma
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Síndrome hipereosinófilo idiopático
- Infecciones por parásitos
- Reacción a fármacos
- Granulomatosis broncocéntrica

Otras enfermedades pulmonares asociadas con eosinofilia

- Fibrosis pulmonar idiopática
- Granuloma eosinófilo
- Sarcoidosis
- Neumonitis por hipersensibilidad
- BONO
- Colagenosis
- Vasculitis (PAN, Wegener)
- Enfermedades malignas
- Enfermedades por hongos o protozoos
- Colitis ulcerosa
- Tuberculosis

EP: eosinofiliias pulmonares.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Las tres definiciones posibles de EP son:

1. Infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica, o el llamado síndrome IPE^(9,12). La cifra de eosinófilos en sangre periférica normal se encuentra entre 50 y 250 eosinófilos/ μ l, considerándose que un paciente presenta eosinofilia a partir de 350/ μ l^(4,15). Es preferible el valor absoluto al porcentaje de eosinófilos.
2. Eosinofilia en el LBA⁽⁴⁾. Esta técnica es segura, mínimamente invasiva y puede ser rea-

lizada en varios momentos del curso de una enfermedad para valorar la respuesta al tratamiento. La eosinofilia en el LBA se define como un incremento en su porcentaje más que un aumento en el número absoluto. Este hallazgo se correlaciona con la presencia de eosinofilia en el tejido pulmonar⁽¹⁴⁾. El LBA contiene pocos eosinófilos y el porcentaje normal no supera normalmente el 5%. En pacientes sanos es menor del 1%^(15,16). Un porcentaje de eosinófilos \geq 5% en el LBA se observó en aproximadamente el 5% de los pacientes y fue más frecuentemente asociado a enfermedades pulmonares intersticiales, neumonía por *P. carinii* asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neumonías eosinofílicas idiopáticas y enfermedad pulmonar por fármacos⁽¹⁷⁾. En el síndrome de distrés respiratorio y en la neumonía bacteriana los eosinófilos están virtualmente ausentes en el LBA⁽¹⁷⁾.

3. Presencia de eosinofilia en el tejido pulmonar obtenido por biopsia transbronquial (BTB) o biopsia pulmonar (BP)⁽⁴⁾. Aunque la biopsia pulmonar abierta permanece siendo la "prueba oro", ésta no es necesaria en la mayoría de los casos, en los que el diagnóstico y el tratamiento se basan en los criterios clínicos, sin la necesidad de un procedimiento diagnóstico quirúrgico, a no ser que sean casos dudosos o atípicos⁽⁴⁾. La BTB evita la necesidad de la BP aunque representa sólo una muy pequeña cantidad de tejido alveolar y poca o ninguna cantidad de tejido vascular. Sin embargo el aumento de eosinófilos puede demostrarse en la BTB de los pacientes con algunos tipos de EP.

La mejor información clínica se deriva de una buena historia clínica dirigida y de la exploración física. Se valorará la ingestión o inhalación de fármacos previos a la enfermedad, consumo de drogas ilegales y la existencia de viajes recientes o pasados a zonas con parasitosis endémicas; el contacto con animales como gatos o perros puede sugerir infección

por *Ancylostoma* y *Toxocara*. También se investigarán los antecedentes de asma o atopia (frecuentes en NEC, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), granulomatosis broncocéntrica y SCS), los riesgos para el VIH y los síntomas o signos sistémicos que sugieran vasculitis, colagenosis o enfermedad maligna. La presentación de los síntomas de forma aguda o crónica y la duración y severidad de los mismos, son muy importantes también para orientar el diagnóstico. Aunque la eosinofilia sanguínea no asegura una afectación pulmonar, y la afectación pulmonar eosinofílica no siempre se acompaña de eosinofilia sanguínea, la determinación de eosinófilos en sangre es fundamental, orientando a EP simple, NEC, ABPA, SCS, EP por parásitos, por algunas drogas, infecciones fúngicas y el SHE. Por otra parte, enfermedades como la granulomatosis de células de Langerhans, la NEA, la neumonía por *P. carinii* y algunas enfermedades pulmonares inducidas por drogas, pueden tener eosinofilia pulmonar aumentada sin eosinofilia en sangre periférica⁽⁴⁾. Las determinaciones séricas dependerán de la sospecha diagnóstica e incluyen IgE, precipitinas a *Aspergillus* u otros, perfil inmunológico para colagenosis y vasculitis, y determinación de parásitos en heces (en varias muestras y en varias ocasiones). La negatividad de estos últimos no excluye su diagnóstico, ya que parásitos como el *Ascaris* y el *Strongyloides* pueden causar eosinofilia pulmonar semanas antes de que puedan determinarse los huevos en heces y otros no pueden ser diagnosticados por examen de las mismas, como son el caso de *Toxocara canis* y las filarias *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, siendo el diagnóstico por serología. También la serología será útil si se sospecha *Strongyloides* y no puede hallarse en las heces. Las pruebas de función respiratoria, además de confirmar alteración ventilatoria obstructiva (asma, ABPA, síndrome de Churg-Strauss) o restrictiva (NEA, NEC, EP tropical, broquiolitis obliterante con neumonía organizada [BONO] y enfermedades intersticiales), serán útiles para el seguimiento. El LBA mediante

broncoscopia es la prueba de gran utilidad para confirmar la afectación eosinofílica, sobre todo en los que presenten eosinofilia en sangre periférica; en aquellos sin ella, el LBA puede ser la primera o única pista de una enfermedad pulmonar eosinofílica. La eosinofilia en LBA es anormal a partir del 5%. Un porcentaje muy elevado, especialmente superior al 20%, sugiere el diagnóstico de las neumonías eosinofílicas idiopáticas (NEA, NEC, y síndrome de Löffler) el SCS, el SHE y las secundarias a fármacos o parásitos. El examen microbiológico del LBA puede establecer el diagnóstico de infección por *Strongyloides*, *Ascaris*, coccidioidomicosis, neumonía por *P. carinii* y neumonía por *Aspergillus*, identificando estos organismos en el LBA; asimismo, el examen citológico puede establecer malignidad, y puede ser diagnóstico en varias enfermedades intersticiales⁽¹⁸⁾. Por último, la biopsia pulmonar abierta no será necesaria la mayoría de las veces, aunque se deberá realizar en casos atípicos o dudosos y puede ser imprescindible para confirmar enfermedades como la granulomatosis broncocéntrica, el síndrome de Churg-Strauss y algunas enfermedades pulmonares intersticiales difusas, y debe evitarse si existe una afectación extrapulmonar más accesible^(4,17). El diagnóstico de NEC se realizará si existe un cuadro clínico-radiológico compatible y la respuesta a los corticoides es rápida y completa y en general no requiere biopsia. Asimismo, la NEA normalmente tampoco precisa biopsia para su confirmación a menos que la historia clínica sugiera una infección fúngica y exista contraindicación para un ensayo con corticoesteroides⁽⁴⁾. La figura 1 representa un esquema de aproximación diagnóstica.

PRINCIPALES ENFERMEDADES PULMONARES CON EOSINOFILIA

Eosinofilia pulmonar simple

La EP simple fue originalmente descrita en 1932 por Löffler (síndrome de Löffler). Se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares migratorios acompañados de eosinofilia

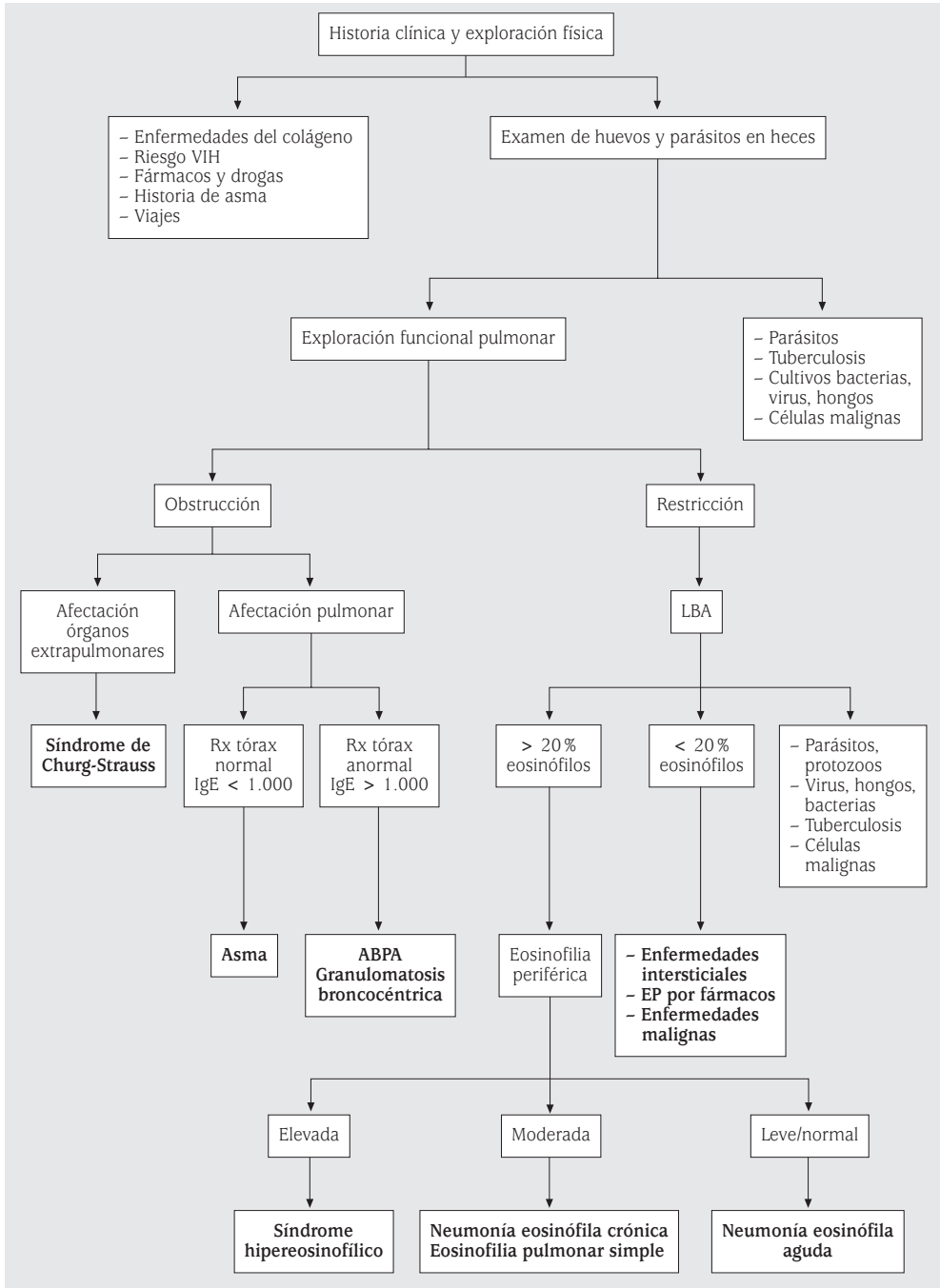


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico.

en sangre periférica y síntomas respiratorios mínimos (malestar, fiebre y tos) o ausentes. La

radiografía simple de tórax muestra infiltrados, unilaterales o bilaterales, transitorios, migra-

torios, no segmentarios, normalmente con un patrón mixto alveolo-intersticial, de tamaño variable y de distribución periférica con una base pleural.

En un tercio de los casos no existe una causa evidente y el resto se ha atribuido a fármacos o parásitos, por lo que es precisa una búsqueda cuidadosa de estas posibles etiologías, ya que EP simple debería interpretarse como un signo de posible enfermedad subyacente⁽⁴⁾. Su pronóstico es excelente y la norma es que tanto la eosinofilia como los infiltrados suelen resolverse completamente de forma espontánea, en aproximadamente un mes; en raras ocasiones precisa tratamiento con corticoesteroides por su gravedad^(1,2,4,19).

Neumonía eosinófila crónica

Aunque infrecuente, es la mejor caracterizada de los “síndromes de neumonía eosinófila idiopática”. Christoforidis la describió por primera vez en 1960⁽²⁰⁾, pero fue Carrington et al. quienes la definieron de forma detallada como una entidad distinta por primera vez en 1969⁽¹⁰⁾. Es una enfermedad rara, de etiología desconocida y, al contrario que la EP simple, potencialmente grave y que requiere un tratamiento específico, aunque el pronóstico en general es bueno. Es una enfermedad sin claro componente hereditario⁽⁴⁾ que afecta predominantemente a mujeres atópicas (relación 2:1) de mediana edad, con un pico en la 5ª década de la vida^(4,10,21-23) y, aunque puede darse en individuos de cualquier edad y sexo, es raro en niños y adolescentes^(21,24). Debido a que la mayoría de casos publicados de NEC no eran fumadores⁽²¹⁻²³⁾ y, aunque la explicación a la baja proporción de fumadores no está clara, algunos han sugerido que fumar podría tener un efecto inmunomodulador que pudiera prevenir la aparición de la NEC⁽²³⁾.

El inicio de los síntomas suele ser subagudo o crónico con un tiempo medio antes del diagnóstico entre 4 y 7 meses^(10,21,23), aunque también puede ser de presentación aguda (inferior a 2 semanas)⁽¹⁴⁾. Los síntomas más comunes son los respiratorios inespecíficos

(tos seca, disnea), la fiebre y el síndrome constitucional, con pérdida de peso a veces muy marcada; menos frecuentes son la expectoración, la sudoración nocturna y el malestar general. La hemoptisis y el dolor torácico son raros. En la exploración física pueden existir crepitantes o sibilancias (sobre todo en pacientes con asma)^(10,21,23). Los síntomas extrapulmonares como artralgias, hipertransaminasemia, pericarditis y púrpura cutánea, entre otros, han sido ocasionalmente publicados^(23,25) y se deben considerar “una rareza en una enfermedad rara”, lo que debe hacer reconsiderar el diagnóstico⁽²³⁾. El fracaso respiratorio que requiere ventilación mecánica sólo ha sido publicado en ocasiones, normalmente en casos rápidamente progresivos y con retraso en el diagnóstico⁽²⁶⁻²⁸⁾. Existe una historia de atopía en aproximadamente 2/3 de los casos; el asma y la rinitis alérgica se encuentran presentes en más del 50% de los casos. El asma puede preceder, con un tiempo variable de varios años, coexistir, o iniciarse después del diagnóstico de la NEC^(10,21-23). La eosinofilia en sangre periférica se observa en más del 85%^(21,23) de los casos y en esputo en el 50%. La IgE está elevada en sangre en el 50-66% de los pacientes, con niveles inferiores a 1.000 kU/l en la mayoría de los pacientes^(21,23). Se puede ver la presencia de inmunocomplejos circulantes y factor reumatoide positivo, lo que sugiere un mecanismo inmunopatogénico^(22,23). También pueden existir trombocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación. Las pruebas funcionales respiratorias de los pacientes con NEC pueden ser normales en las formas leves pero la mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico alteración ventilatoria restrictiva con disminución de difusión, hipoxemia y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno^(4,21,23,29), aunque también pueden mostrar un patrón obstructivo, incluso hasta el 50% de los casos⁽²³⁾, especialmente los pacientes con historia previa de asma, los fumadores o con bronquiolitis asociada. En el curso de la enfermedad, la pruebas de función respiratoria pueden normalizarse mientras que

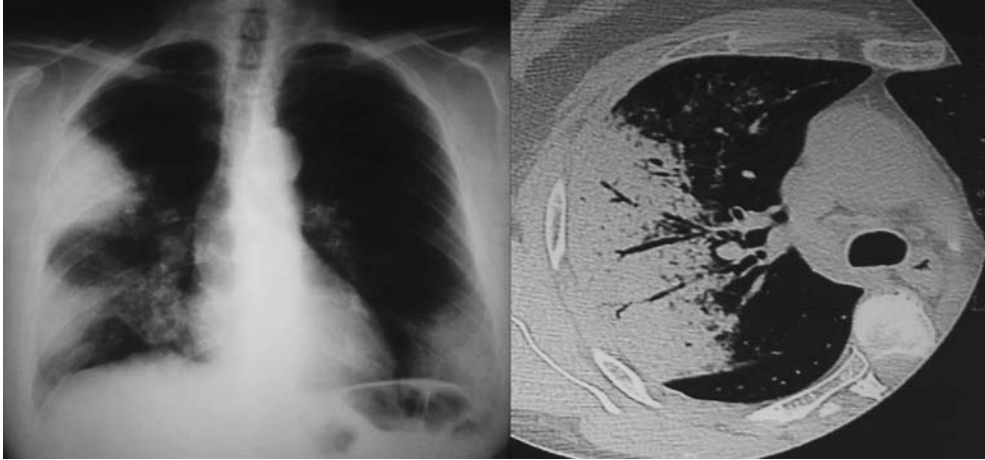


FIGURA 2. Neumonía eosinófila crónica. Rx tórax muestra infiltrados bilaterales y periféricos. Una TAC tórax confirma la afectación periférica.

el desarrollo de un patrón obstructivo también es común e incluso en ausencia de signos de recaída clínica o radiológica, teniendo mayor riesgo de presentarla los pacientes con mayor eosinofilia en el LBA al inicio de la enfermedad⁽²⁹⁾. Algunos autores concluyen que el patrón obstructivo, en el momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad, presentes incluso en pacientes sin historia de asma previa, demuestra que la NEC no es una enfermedad meramente alveolo-intersticial sino también de las vías aéreas, idea que concuerda con el hallazgo de infiltración eosinofílica en la submucosa bronquial de pacientes con NEC⁽²³⁾.

La radiografía de tórax muestra en la mayoría de los casos^(21,30) infiltrados pulmonares periféricos (Fig. 2) en los dos tercios superiores de los campos pulmonares y a menudo son bilaterales^(21,23), aunque pueden ser unilaterales hasta en el 50%⁽²²⁾ de los casos. Los infiltrados densos, bilaterales, progresivos, no segmentarios, homogéneos y extensos, de predominio axilar (“bolsillos axilares”), más frecuentes en lóbulos superiores y que han sido comparados con el negativo fotográfico del edema pulmonar, virtualmente diagnóstico en la NEC para algunos autores⁽³¹⁾, sólo se observan en un 25% de los casos⁽²¹⁾ y

no es patognomónico, pues ha sido descrito también en la BONO⁽³²⁾, sarcoidosis⁽³³⁾ o reacción a fármacos⁽³⁴⁾. Los nódulos cavitados, atelectasias o derrame pleural son infrecuentes; en algún caso la radiografía de tórax puede ser normal. La tomografía axial computarizada (TAC) es de gran utilidad en estos casos atípicos, y casi siempre identifica el predominio periférico de los infiltrados y muestra un patrón en vidrio deslustrado sin clara consolidación, que puede pasar desapercibido en la radiografía de tórax⁽²¹⁾. Puede haber adenopatías mediastínicas de forma variable en el 17 al 50% de los casos^(22,35). Sheehan et al. publicaron un caso inusual cuya radiografía mostraba consolidaciones bilaterales y simétricas en los segmentos basales de los lóbulos inferiores con migración simétrica ascendente en el curso de la enfermedad, característica observada en la BONO⁽³⁶⁾.

Tanto los estudios histológicos como los del LBA implican a los eosinófilos en la patogénesis de esta enfermedad. El análisis del LBA en los segmentos afectados muestra un porcentaje de eosinófilos elevados en la fase aguda superiores al 25%, que se normalizan tras el tratamiento con corticosteroides^(21,23). Los porcentajes de linfocitos y neutrófilos pueden ser normales o mínimamente elevados. Hallar un

TABLA 3. Criterios diagnósticos de la neumonía eosinófila aguda

- Enfermedad febril y aguda < 1 mes (especialmente duración < 5-7 días)
- Insuficiencia respiratoria hipoxémica
- Infiltrados difusos alveolares o mixtos
- Eosinofilia en el LBA* > 25 %
- Exclusión de infecciones acompañantes (hongos, parásitos y otras)
- Respuesta rápida y completa a los corticoesteroides
- Ausencia de recaídas al finalizar los corticoesteroides.

*LBA: lavado broncoalveolar.

porcentaje de eosinófilos en el LBA puede ser la primera pista para el diagnóstico de NEC en pacientes que se presentan como una enfermedad intersticial difusa pulmonar. Asimismo se han encontrado niveles elevados de mastocitos, interferón alfa, IgE o IgG, de IL-5, IL-6 y IL-10, prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral en el LBA de segmentos afectados^(4,23).

El diagnóstico diferencial incluye los otros síndromes IPE y la BONO, cuyo cuadro clínico-radiológico es muy similar al de la NEC y puede también tener eosinofilia en el LBA aunque lo característico es la linfocitosis con un porcentaje de eosinófilos siempre inferior al de linfocitos⁽¹⁶⁾. El hallazgo de un cuadro clínico-radiológico típico con eosinofilia en el LBA con o sin eosinofilia periférica y una respuesta precoz a los corticoesteroides, excluyendo el resto de las etiologías de EP, es suficiente para el diagnóstico de NEC sin necesidad de confirmación histopatológica, que se reservará en los casos atípicos o dudosos donde la BP y, en ocasiones la BTB, mostrará un acúmulo alveolo-intersticial de eosinófilos y linfocitos, engrosamiento de las paredes alveolares y fibrosis intersticial; también puede encontrarse bronquiolititis obliterante en el 25 % de los casos y, más raramente, abscesos eosinofílicos, granulomas no caseificantes o vasculitis de bajo grado^(4,10,21,23).

Su curso es benigno y requiere tratamiento corticoesteroide ya que en menos del 10 % de los casos se resuelve espontáneamente^(4,21,23). El uso de prednisona a dosis de 40-60 mg/día se caracteriza por una respuesta espectacular con resolución de los síntomas en 24-48 h y de la radiografía de tórax en unos 10 días. La mayoría de los pacientes sufren recaídas al disminuir o suspender el tratamiento, sobre todo si la duración es inferior a los 6 meses por lo que se recomienda mantener el tratamiento al menos durante este tiempo^(21,23). Las recaídas suelen aparecer con los mismos síntomas e infiltrados en la misma o distinta localización a la del cuadro inicial, y responden igual de bien a los corticoesteroides. La resolución completa es lo más frecuente, y la mayoría de los pacientes pueden discontinuar los esteroides sin más recaídas, después de un periodo más o menos largo de tratamiento (1 año o más), con dosis bajas de esteroides entre 5-20 mg/día de prednisona vo^(4,21,22) aunque algunos pueden precisar tratamiento indefinidamente⁽²²⁾. Se ha sugerido que las recaídas de la NEC pueden ser menos frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalados después de suspender los esteroides sistémicos⁽²³⁾, aunque esto está en controversia⁽⁵⁷⁾. Son raras las anomalías residuales como las descritas a nivel de la pequeña vía aérea, con ligera fibrosis peribronquial y, de forma ocasional, fibrosis pulmonar o casos mortales con insuficiencia respiratoria^(10,21,23).

Neumonía eosinófila aguda

La NEA fue originalmente descrita en 1989^(38,39), y representa una entidad distinta clínicamente. Los criterios diagnósticos^(4,40) se muestran en la tabla 3. La sensibilidad y la especificidad de estos "criterios clásicos" son cuestionadas en el estudio de Philit et al.⁽⁴¹⁾ por encontrar una mayor duración entre los síntomas y el diagnóstico (7 a 31 días) y resolución espontánea sin corticoesteroides en varios pacientes. Normalmente los afectados son jóvenes sanos con un ligero predominio en varones sin historia de asma ni atopía, aunque pue-

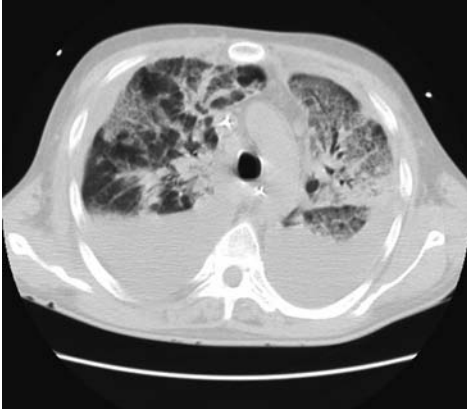


FIGURA 3. TAC de tórax. Neumonía eosinófila aguda con infiltrados bilaterales y derrame pleural bilateral.

de darse a cualquier edad^(59,41). Se presenta como una enfermedad febril de instauración aguda (1-5 días) acompañada de mialgias, dolor torácico pleurítico e insuficiencia respiratoria hipoxémica que a menudo requiere ventilación mecánica^(59,41). Clínicamente es indistinguible de un proceso infeccioso agudo o del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Es el LBA el que da la clave diagnóstica. En la exploración física existen crepitantes difusos bilaterales, y son raras las sibilancias. En la mayoría no se objetiva eosinofilia sanguínea, y sólo en algunos casos es muy ligera^(4,39,40) a diferencia de la del LBA, que es muy marcada, en ocasiones mayor del 40%. La IgE está elevada sólo en algunos pacientes. Inicialmente, la radiografía de tórax muestra un infiltrado intersticial fino acompañado a menudo de líneas B de Kerley. En pocas horas o días progresa hacia la formación de infiltrados difusos bilaterales, alveolares, intersticiales o mixtos, y que raramente son periféricos. El derrame pleural de pequeño a moderado y bilateral es frecuente (Fig. 3) y en general con pH y eosinofilia elevada. La TAC confirma estos hallazgos, unos septos interlobulillares muy marcados y la ausencia de adenopatías⁽⁴⁰⁾. Las pruebas funcionales respiratorias reflejan una alteración restrictiva y disminución de la difu-

sión que se normaliza con el tratamiento en la mayoría de los casos, con obstrucción en algún caso en que era fumador importante⁽⁴⁰⁾.

El diagnóstico de la NEA es un diagnóstico de exclusión habiendo descartado infecciones, parásitos y fármacos como posibles causas. La gran eosinofilia en el LBA da la clave, obviando en casi todos los casos la necesidad de una biopsia pulmonar que muestra mayor infiltración alveolar y bronquial y menor afectación intersticial de eosinófilos y ausencia de vasculitis. Sólo en una minoría de casos la biopsia será necesaria y para algunos autores estaría indicada en pacientes inmunodeprimidos o en inmunocompetentes si hay sospecha de aspergilosis invasiva ya que el LBA puede mostrar elevado porcentaje de eosinófilos^(4,40,41).

Aunque la resolución espontánea es posible, el tratamiento de elección son los corticoesteroides con una respuesta completa y rápida (24-48 h); se administran inicialmente dosis elevadas (60-125 mg de metilprednisolona/6 h iv) hasta la resolución de la insuficiencia respiratoria, con posterior paso a vo y disminución de forma progresiva en 2-4 semanas. La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan una función pulmonar normal con ausencia de recaídas tras la suspensión del tratamiento, aunque se ha publicado un caso sin respuesta al tratamiento con fallecimiento a los 3 días⁽⁴²⁾.

La causa es desconocida aunque puede ser debida a una reacción de hipersensibilidad aguda a antígenos inhalados no identificados en individuos, por otra parte, sanos⁽⁵⁸⁾. Los pacientes con NEA que han sido publicados realizaban distintas actividades en los pocos días previos al inicio de la enfermedad por lo que la NEA pudiera estar en relación con una gran variedad de agentes potencialmente causales^(40,41,43). Por otra parte, los fumadores fueron más frecuentes en pacientes con NEA^(40,41) que con NEC⁽²³⁾, habiéndose publicado casos que desarrollaron NEA tras el inicio del hábito tabáquico, postulándose una relación con el mismo^(44,45). Se desconoce si la inhalación del

TABLA 4. Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica**Criterios mayores**

- Asma
- Eosinofilia sanguínea
- Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus*
- Precipitinas frente a *Aspergillus*
- IgE total elevada (> 1.000 mg/ml)
- IgE e IgG específicas para *Aspergillus*
- Infiltrados pulmonares transitorios
- Bronquiectasias centrales

Criterios menores

- *Aspergillus* en esputo
- Expectoración de moldes o tapones mucosos
- Reactividad cutánea retardada a *Aspergillus*

humo del tabaco o la exposición a otros agentes ambientales son la causa de la NEA (y es improbable que fumar sea la única causa dada la elevada incidencia de fumadores en una enfermedad tan rara como la NEA), pero fumar y otros agentes podrían facilitar o contribuir al desarrollo de una NEA, debida a otra causa no identificada, o en pacientes con una predisposición inexplicada⁽⁴¹⁾.

Asma

El eosinófilo es la célula inflamatoria más característica del asma y es frecuente su elevación en la sangre, esputo e incluso en el LBA o biopsias, observando una correlación con el grado de obstrucción. La radiografía no suele objetivar infiltrados pulmonares, aunque algunos pacientes pueden presentar atelectasias e infiltrados segmentarios o lobares en relación a tapones mucosos bronquiales o impactación mucoide⁽⁴⁾. La discusión del asma sobrepasa el objetivo de este capítulo pero es imprescindible considerarla en el diagnóstico diferencial de la EP.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción compleja inmunoalér-

gica en el bronquio y en el parénquima pulmonar adyacente, causada por hipersensibilidad a los los antígenos del hongo *Aspergillus*, especialmente el *A. fumigatus*, que coloniza las vías aéreas de los pacientes asmáticos. Esta respuesta de hipersensibilidad que combina el tipo I y el tipo III (mediada por inmunoglobulinas E y G, respectivamente) produce un daño en el tejido bronquial y pulmonar. Puede ser producida por otros hongos además de *Aspergillus*, como *Candida albicans*, *Pseudallescheria boydii* y *Cladiosporium herbarium*⁽⁴⁶⁾. Fue descrita por primera vez por Hinson en 1952⁽⁴⁷⁾. Ocurre principalmente en adultos con asma, a menudo mal controlada y que requieren frecuentemente corticoesteroides orales y con eosinofilia periférica, en el 1-8%, y hasta el 7,8% de los pacientes con fibrosis quística⁽⁴⁸⁾. Los síntomas incluyen tos, normalmente productiva, con tapones mucosos marrónáceos, fiebre, disnea, sibilancias y malestar general aunque, sin embargo, los pacientes frecuentemente están asintomáticos. Los criterios diagnósticos se reflejan en la tabla 4⁽⁴⁹⁾. Los tapones mucosos que contienen *Aspergillus* obstruyen las vías aéreas, produciéndose atelectasias, daño en la pared bronquial y bronquiectasias proximales. Las radiografías de tórax y la TAC muestran infiltrados transitorios o fijos, típicamente en campos pulmonares superiores y medios; las bronquiectasias, presentes en el 85% de los casos^(4,50), son centrales y se localizan también en los dos tercios superiores de los campos pulmonares⁽⁵⁰⁾. Se reconoce que hay un grupo de pacientes en un estadio temprano de la enfermedad o con una enfermedad leve, que no tienen bronquiectasias centrales aunque satisfacen los otros criterios diagnósticos de ABPA denominados ABPA-S o seropositivos, mientras que se denominan ABPA-CB cuando presentan bronquiectasias centrales⁽⁵¹⁾.

En asmáticos se recomienda realizar como *screening* inicial para ABPA un *prick* a *Aspergillus* ya que quedará excluida si es negativo; sin embargo, un resultado positivo no es específico, dado que alrededor del 25%⁽⁵²⁾ de los

asmáticos y el 29 % con fibrosis quística están sensibilizados a *A. fumigatus* lo que no significa necesariamente, que desarrollarán ABPA. Por tanto, un test cutáneo positivo inmediato debe ser seguido de otras pruebas serológicas y radiológicas para determinar si se cumplen un mínimo de criterios diagnósticos.

El tratamiento de las exacerbaciones sigue siendo con corticoesteroides⁽⁵³⁾. En el estadio I o agudo, los pacientes cumplen los criterios de ABPA y, generalmente, responden al tratamiento con corticoesteroides orales presentando resolución de los síntomas, y de las alteraciones radiológicas, normalización o disminución con estabilización de los niveles de IgE y, en la mayoría de los casos, el aclaramiento del esputo; si los niveles de IgE no disminuyen más del 35 % en los dos meses siguientes, se debe considerar la no cumplimiento del tratamiento u otro diagnóstico alternativo⁽⁵⁴⁾. Si esta resolución persiste durante al menos 6 meses, se considera que los pacientes están en el estadio II o de remisión. El estadio II puede persistir indefinidamente o la enfermedad puede recurrir, con nuevos infiltrados radiológicos, elevación de los niveles de IgE, o recurrencia de cualquier criterio diagnóstico, incluso en pacientes asintomáticos, o pueden desarrollar fiebre, mialgias, aumento de producción de esputo o reagudización del asma, lo que constituye la progresión al estadio III o de exacerbación o recaída. El nivel de IgE total, por tanto, sirve para la monitorización de la evolución y para detectar exacerbaciones recomendando realizar una radiografía de tórax, cuando los niveles se doblan, incluso en pacientes asintomáticos. Este estadio también se trata con corticoesteroides. El estadio IV o de asma corticodependiente ocurre cuando los corticoesteroides orales no pueden ser retirados sin empeoramiento del asma y los niveles de IgE se mantiene elevados. El estadio V o fibrótico es el más severo con bronquiectasias difusas llegando a desarrollarse fibrosis y cavitación pulmonar, y alteración obstructiva irreversible o restricción, requiriendo cortico-

esteroides de forma crónica diaria. Normalmente estos pacientes, aunque no todos, tienen una historia de tratamiento recurrente con corticoesteroides orales sin reconocer ABPA. El aspergiloma puede desarrollarse^(2,4) aunque la coexistencia de ABPA y aspergiloma es bastante raro. El papel exacto de los agentes antifúngicos aún no está bien determinado, habiendo además mayor riesgo de supresión suprarrenal cuando se dan con los corticoesteroides, por lo que sólo deberían utilizarse en pacientes donde los corticoesteroides estén absolutamente contraindicados. El tratamiento con itraconazol permite una reducción de la dosis de corticoesteroides orales, mejora la clínica y reduce la tasa de exacerbaciones comparado con placebo, pero sus efectos a largo plazo en la función pulmonar se desconoce^(55,56).

Granulomatosis broncocéntrica

Fue descrita por primera vez por Liebow en 1973⁽⁵⁷⁾. Esta entidad no es un síndrome clínico definido claramente sino que depende de criterios morfológicos y es un diagnóstico de exclusión que requiere biopsia, caracterizada por granulomas necrotizantes en las paredes bronquiales^(2,4). El diagnóstico diferencial incluirá la granulomatosis de Wegener, tuberculosis, infecciones por hongos y enfermedad pulmonar reumatoide que, a diferencia de éstos, no presenta granulomas extrabronquiales.

Alrededor del 50 % de los pacientes tienen asma, normalmente de evolución rápida, tos, fiebre, eosinofilia periférica y cultivo de esputo positivo para *Aspergillus*; la mayoría de estos pacientes cumplen los criterios de ABPA y responden bien al tratamiento con corticoesteroides, a pesar de frecuentes recurrencias, por lo que algunos autores identifican esta entidad como un ABPA evolucionada. Existe una pobre correlación entre el patrón clínico y el radiológico⁽⁵⁸⁾. La radiografía de tórax muestra lesiones nodulares o masas (60 %), o infiltrados pulmonares tipo alveolares o consolidaciones (20 %), únicos (47 %), predominantemente uni-

laterales y en los lóbulos superiores^(58,59). El tratamiento de elección son los corticoesteroides⁽⁴⁾.

Síndrome de Churg-Strauss

Este síndrome, descrito en 1951 por Churg y Strauss en autopsias⁽⁶⁰⁾ y llamado también “angeítis granulomatosa alérgica”, ha sido incluido en el grupo de vasculitis de pequeño vaso en la conferencia de consenso de Chapel Hill en 1994 y se definió como “inflamación granulomatosa y rica en eosinófilos que compromete el tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre en asociación con asma y eosinofilia”⁽⁶¹⁾. En 1984, Lanham et al.⁽⁶²⁾ propusieron unos criterios diagnósticos que fueron modificados y ampliados en 1990 por la *American College of Rheumatology*⁽⁶³⁾ que son: 1) asma; 2) eosinofilia mayor del 10 % en sangre periférica; 3) mononeuropatía o polineuropatía (atribuible a vasculitis sistémica); 4) infiltrados pulmonares no fijos, migratorios o transitorios (atribuibles a vasculitis sistémica); 5) anomalías de senos paranasales; y 6) biopsia con presencia de eosinófilos extravasculares. La presencia de 4 o más de estos 6 criterios diagnósticos este síndrome con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 99,7 %.

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) es una enfermedad rara^(62,64-66) que afecta a ambos sexos por igual y a individuos especialmente en la 4^a-5^a décadas de la vida^(62,67). La evolución típica sigue tres etapas⁽⁴⁴⁾: 1) rinitis alérgica de unos 8-10 años de evolución, sinusitis o poliposis nasal y asma normalmente severa y corticodependiente; 2) infiltración eosinofílica (especialmente en pulmón, miocardio y tracto gastrointestinal); y 3) manifestaciones extrapulmonares con vasculitis, varios años después del inicio del asma con atenuación de su severidad en esta última fase^(67,68). Esto hace que en las primeras fases pueda ser difícil distinguir el SCS de otras eosinofilias pulmonares como la ABPA o la NEC, siendo la evidencia de vasculitis extrapulmonar la que las diferencia. Dado que los pacientes con asma

reciben corticoesteroides en la primera fase, el diagnóstico de SCS puede retrasarse en pacientes con una presentación moderada de la enfermedad poco florida, dando lugar a las llamadas “formas frustradas de SCS” y desarrollar la enfermedad posteriormente, cuando los corticoesteroides se disminuyen⁽⁶⁹⁾. Las manifestaciones extrapulmonares incluyen astenia, pérdida de peso, fiebre, artralgias o mialgias. La afectación neurológica principalmente consiste en mononeuritis múltiple en un 77 % de los casos⁽⁶⁸⁾ o polineuropatía asimétrica, mientras que la afectación del sistema nervioso central (SNC) es menos común. La afectación cardiaca es frecuente (60 %) y la causa principal de muerte hasta en el 50 % de los casos⁽⁶²⁾ por miocarditis eosinofílica y/o arteritis coronaria^(62,66,68,70); también es frecuente el derrame pericárdico. La afectación digestiva ocurre en el 31 % de los casos⁽⁶⁸⁾, y la cutánea está presente en cerca del 50 % de los pacientes⁽⁶⁸⁾, principalmente en forma de púrpura palpable en miembros inferiores, nódulos subcutáneos, erupción eritematosa y urticaria. La afectación renal es menos común (25 % de los casos), siendo la típica lesión renal la glomerulonefritis necrotizante focal y la segmentaria^(62,68).

La radiografía de tórax puede permanecer normal en el curso de la enfermedad; los infiltrados pulmonares, presentes en el 37-72 % de los casos^(62,68) son bien definidos, a menudo migratorios y transitorios de densidad variable. Puede observarse derrame pleural moderado. Al contrario que en la granulomatosis de Wegener, los nódulos cavitados son excepcionales. La TAC de alta resolución muestra áreas de vidrio deslustrado o consolidaciones alveolares de predominio periférico y menos común nódulos centrilobulares, engrosamiento de paredes bronquiales, adenopatías hiliares o mediastínicas y derrame pleural o pericárdico.

Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo (ANCAS) son frecuentes entre el 48 y el 73 %, contribuyen al diagnóstico y son principalmente perinucleares (p-ANCA) con especi-

ficidad anti-mieloperoxidasa (MPO)^(68,51). Dos estudios recientes han publicado que los pacientes con SCS con ANCA positivos (38 % de los casos en ambos, la mayoría con anti-MPO) difieren clínicamente de los que son ANCA negativos^(71,72). Los pacientes con ANCA positivos en ambos estudios^(71,72) tenían una mayor frecuencia de afectación renal (especialmente glomérulonefritis necrotizante), síndrome constitucional, púrpura, hemorragia alveolar y/o mononeuritis múltiple, mientras que los que eran ANCA negativos tenían más frecuentemente cardiomiopatía e infiltrados pulmonares; la vasculitis fue documentada menos frecuentemente en las muestras histológicas de los pacientes con ANCA negativos pero con igual⁽⁷²⁾ o mayor⁽⁷¹⁾ infiltración histológica por eosinófilos. La IgE en el SCS está marcadamente elevada. Asimismo están elevados en sangre IL-10, IL-4, IL-5, IL-13.

Histológicamente se caracteriza por vasculitis necrotizante de vasos pulmonares y sistémicos de pequeño y mediano tamaño, granulomas vasculares y extravasculares, y eosinofilia sanguínea con infiltración eosinofílica tisular. Sin embargo, todas estas características raramente coexisten en el tiempo, encontrándose en una biopsia única, solamente en una minoría de pacientes. El diagnóstico histológico puede obtenerse de biopsias de nervio, músculo o lesiones cutáneas siendo esta última el procedimiento más simple y común para obtener la evidencia patológica de vasculitis.

Los corticoesteroides son el principal tratamiento de SCS^(62,73) con bolos de metilprednisolona inicialmente en los casos más severos, pasando después a tratamiento oral a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona durante varios meses, con posterior reducción. Cerca del 50 % de los pacientes sin factores de mal pronóstico presentan remisión completa sólo con corticoesteroides sin recidivas⁽⁷⁴⁾, aunque las recaídas de vasculitis son comunes. Los inmunosupresores (azatioprina y pulsos de ciclofosfamida) se reservan a los pacientes con gran morbilidad o afectación que pueda resul-

tar mortal, y con factores de mal pronóstico al inicio de la enfermedad (proteinuria 1 g/día, insuficiencia renal con creatinina sérica > 140 µmol/L o 1,58 mg/dl, afectación del tracto gastrointestinal, cardiomiopatía y afectación del SNC) y aquellos con recaídas moderadas-severas⁽⁷³⁾; el tratamiento con ellos no previenen eficientemente las recaídas. El pronóstico ha ido mejorando con los años, con una supervivencia del 79 % a los 5 años⁽⁷⁰⁾.

El SCS está considerado un proceso autoinmune donde están involucradas las células T, las células endoteliales y los eosinófilos. Se ha sospechado un posible papel de la alergia, especialmente en casos con rinitis alérgica e historia familiar de atopia, así como otros muchos factores⁽⁷⁵⁾. La posible causa del receptor de los antagonistas de los leucotrienos en el desarrollo del SCS está aún en debate, aunque se deberían evitar en pacientes con asma, eosinofilia periférica y manifestaciones compatibles con SCS⁽⁶⁹⁾.

Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico (HES) es una rara enfermedad de causa desconocida caracterizada por: 1) persistente eosinofilia 1.500 u/L durante más de 6 meses; 2) exclusión de otras causas de eosinofilia como parasitosis o alergia; y 3) signos y síntomas de múltiples órganos afectados tras su infiltración por eosinófilos maduros⁽⁷⁶⁾. La causa del HES es desconocida pero parece que representa en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan especialmente de la proliferación clonal anormal de linfocitos o eosinófilos⁽⁷⁵⁾. Afecta normalmente a varones (9:1) de entre 20 y 50 años^(4,76), con un inicio insidioso de debilidad, fatiga, sudoración, tos que frecuentemente empeora por la noche y disnea⁽⁷⁶⁾. La afectación pulmonar se presenta en el 40 % de los casos⁽⁷⁶⁾ en forma de derrame pleural e infiltrados pulmonares focales o difusos. Puede evolucionar a fibrosis pulmonar⁽⁷⁶⁾. Existe eosinofilia elevada en el LBA⁽⁷⁷⁾. La mayor causa de morbimortalidad es la afectación cardíaca (58 %)⁽⁷⁶⁾ en forma de fibrosis endomiocárdi-

TABLA 5. Principales parásitos causantes de EP

- *Ancylostoma* sp
- *Ascaris* sp
- *Brugia malayi*
- *Clonorchis sinensis*
- *Distomum hepaticum*
- *Dirolilaria immitis*
- *Echinococcus* sp
- *Entamoeba histolytica*
- *Fasciola hepática*
- *Necator americans*
- *Opisthorchiasis* sp
- *Paragonimus westermani*
- *Schistosoma* sp
- *Strongyloides stercoralis*
- *Taenia saginata*
- *Toxocara* sp
- *Trichinella spirallis*
- *Trichuris trichiura*
- *Wurchereria bancrofti*

ca, miocardiopatía restrictiva, formación de trombos murales y lesiones valvulares. Otras manifestaciones extrapulmonares principales son las de la piel con pápulas o placas urticariales, y las del sistema nervioso (central y periférico), siendo junto con la cardíaca la afectación clínico-patológica más severa; la neuropatía periférica normalmente aparece en casos avanzados⁽⁷⁶⁾. También se afectan el hígado y el tracto gastrointestinal, los riñones y las articulaciones^(4,76).

Los pacientes son tratados con corticoesteroides pero sólo en el 50 % presentan una buena respuesta clínica⁽⁴⁾. Otros tratamientos incluyen agentes quimioterápicos (hidroxiurea, vincristina, etopóxido), ciclosporina e interferón alfa, particularmente en la variante mioloproliferativa⁽⁷⁵⁾. Recientemente se han publicado varios casos con buena respuesta con imatinib, un inhibidor de la tirosina-kina-

sa que hace también sugerir un posible mecanismo patogénico⁽⁷⁸⁾. El pronóstico del SHE ha mejorado de forma marcada con una supervivencia cerca del 70 % a los 10 años en las series recientes⁽⁷⁶⁾.

Eosinofilias por drogas y radioterapia

La reacción a fármacos es una de las causas más frecuentes de EP. Debe realizarse una historia clínica cuidadosa y exhaustiva, e investigarse todos los fármacos que se hayan tomado en las semanas o meses previos a un síndrome clínico de EP. Aunque han sido publicadas más de 80 drogas o fármacos asociadas a EP, muchos como casos aislados únicos, no ha sido establecida la causalidad para muchas de ellas. La única prueba absoluta de que una droga es responsable de EP es su reintroducción con recaída de la neumonía, pero esta práctica supone un peligro. La regresión de la EP tras el cese del fármaco es una buena pista de su causa yatrógena, pero como a menudo los corticoesteroides son administrados de forma concomitante con la retirada de la droga para acelerar la mejoría clínica, la responsabilidad del fármaco no puede ser establecida de forma definitiva. Gran parte son antiinflamatorios no esteroideos o antibióticos; en la tabla 5 se han listado las más frecuentes y documentadas⁽⁴⁾. La presencia de rash cutáneo o derrame pleural incrementa la probabilidad diagnóstica. La presentación clínica es variada desde cuadros a menudo leves en forma de eosinofilia pulmonar simple hasta cuadros severos de neumonía eosinófila aguda⁽⁴⁾. La mayoría de los casos con EP inducidas por drogas mejoran clínicamente con la simple suspensión de la medicación, utilizando con éxito en casos severos o persistentes los corticoesteroides.

Existen dos síndromes de interés: 1) el *síndrome de mialgias con eosinofilia* es secundario al consumo de productos manufacturados que contenían L-triptófano⁽⁷⁹⁾. Tiene un inicio relativamente agudo (semanas) con mialgias severas generalizadas, fatiga y eosinofilia periférica con IgE normal; en el 50 %

de los casos hay síntomas respiratorios⁽⁴⁾ de tos y disnea, y debilidad muscular respiratoria, pudiéndose observar infiltrados pulmonares, derrame pleural y signos de hipertensión pulmonar en la radiografía de tórax. Las pruebas respiratorias revelan una alteración restrictiva con disminución de la difusión. 2) *El síndrome del aceite tóxico*⁽⁸⁰⁾ es una enfermedad multisistémica epidémica que apareció en España en 1981 secundario a un aceite de colza adulterado que afectó a unas 20.000 personas con algo más de 450 muertes. Los pacientes presentan fiebre, náuseas, cefalea y, principalmente, síntomas respiratorios con tos y disnea, pudiendo desarrollar fracaso y distrés respiratorio, neumonitis, fibrosis e hipertensión pulmonar. Existe eosinofilia en sangre periférica con elevación o no de la IgE en fases iniciales. En la exploración física se encuentran crepitantes, rash, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada. Los corticoesteroides son efectivos en la fase aguda pero no en las tardías.

Aunque la BONO tras radioterapia en pacientes con carcinoma de mama es bien conocida, se ha publicado recientemente un cuadro de EP similar a una NEC en varias mujeres tras tratamiento con radioterapia para el cáncer de mama, todas con historia de asma y/o alergia⁽⁸¹⁾.

Infecciones por parásitos

Representa la causa principal de EP en el mundo. La mayoría son nematodos; los más frecuentes se encuentran en la tabla 6. Aunque prevalentes en regiones tropicales y subtropicales, se han publicado casos en otras partes del mundo debido a la globalización y al turismo transcontinental cada vez más frecuente. La afectación pulmonar se observa normalmente en la fase de larva en su migración y paso por el pulmón. La familiaridad y el grado de sospecha de estas enfermedades, debido a la diferente prevalencia según las áreas geográficas, es crítica para el diagnóstico, que puede pasar desapercibido, dada la rareza en algunas zonas y la similitud de las mismas con

otras enfermedades⁽⁴⁾. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y si se sospecha deben realizarse las pruebas adecuadas para su diagnóstico. En Estados Unidos las infecciones más comunes son las causadas por especies de *Strongyloides*, *Ascaris*, *Toxocara* y *Ancylostoma*⁽⁴⁾. En general los síntomas digestivos normalmente dominan el cuadro y los síntomas respiratorios de tos y sibilancias normalmente son leves. El tratamiento es el específico para cada parásito y los corticoides no se necesitan generalmente.

La infección por *Ascaris lumbricoides* es la más frecuente en humanos, especialmente en niños en áreas tropicales y subtropicales y que afecta hasta al 25% de la población⁽⁴⁾. Es el parásito que con más frecuencia causa EP y la etiología de la mayoría de los pacientes con síndrome de Löffler⁽⁴⁾. Los síntomas se limitan normalmente a tos, sibilancias, fiebre transitoria y a veces erupción pruriginosa que se resuelve en pocos días, mientras que la eosinofilia periférica permanece durante varias semanas. Los síntomas respiratorios se resuelven espontáneamente y no requieren tratamiento, aunque la infección intestinal requiere terapia con mebendazol⁽⁴⁾.

La EP por parásitos más grave y mejor caracterizada es la EP tropical⁽⁸²⁾. Es el resultado de una reacción de hipersensibilidad a los componentes antigénicos de las microfilarias *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, que son comunes en el sudeste de Asia, India, Sudamérica y ciertas partes de África y China. Los seres humanos son infectados por larvas depositadas en la piel por la picadura de un mosquito. Hay evidencia de que los individuos no inmunizados, como los turistas que viajan a las zonas endémicas, tienen más posibilidad de desarrollar la enfermedad que los de la población endémica por haber desarrollado éstos inmunización a la infección⁽⁸²⁾. Las características clínicas incluyen tos, sibilancias y disnea así como manifestaciones sistémicas como fiebre, anorexia y pérdida de peso, eosinofilia marcada en sangre periférica (> 3.000/cc) y en LBA, títulos elevados de anticuerpos anti-

TABLA 6. Principales fármacos causantes de EP

Ac. acetilsalicílico	Clofibrato	Imipramina	Pirimetamina
Aceite de colza adulterado	Clorpromazina	Interleuquina 2 y 3	Procainamida
	Clorpropamida I	soniacida	Quinidina
Amiodarona	Coaina inhalada	L-Triptófano	Salazopirina
Ampicilina	Contraste iodados	Mefenesina	Sales de oro
Anticonceptivos orales	Cromoglicato o desipramina	Metifenidato	Sulfadimetoxina
		Metotrexate	Sulfadoxina
Antidepresivos tricíclicos	Diclofenaco	Minociclina	Sulfasalazina
	Estreptomicina	Naproxeno	Sulindac
Azatioprina	Febarbamato	Níquel	Tamoxifeno
Beclometasona inhalada	Fenbufeno	Nitrofurantóina	Tetraciclina
	Feinotoína	PAS	Tiacidas
Bleomicina	Glafenina	Penicilina	Tiopramina
Captopril	Hidralazina	Penicilamina	Tolazamida
Carbamazepina	Ibuprofeno	Pentamidina	Tolbutamida

filarias e IgE total y ausencia de microfilarias en sangre. Ha habido varios casos de EP tropical que se presentan como asma aguda o refractaria. A menos que haya un alto grado de sospecha y una historia de exposición en áreas endémicas el diagnóstico puede fácilmente pasar desapercibido dada su rareza y la no especificidad de sus síntomas. El tratamiento es con dietilcarbamacina, con una respuesta favorable^(4,82) y debe instaurarse lo antes posible para prevenir las complicaciones a largo plazo como la fibrosis pulmonar y el fracaso respiratorio. También los esteroides asociados pueden ser beneficiosos.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EOSINOFILIA

Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales pueden presentar un aumento de los eosinófilos en el LBA en el 10-20% de los casos^(2,4,17). En la fibrosis pulmonar frecuentemente se observa un aumento de los eosinófilos en sangre periférica y en el LBA aunque en éste es inferior al 20% en la mayoría de los

casos, y su presencia por encima del 5% se ha asociado a un peor pronóstico, una afectación más grave y una respuesta pobre al tratamiento pareciendo que los eosinófilos contribuyen a la fibrosis^(4,17). Otras enfermedades que presentan niveles bajos de eosinófilos en el LBA son las fibrosis pulmonares asociadas a colagenosis, la neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, fibrosis postradiación o síndrome de Sjögren⁽⁴⁾. En el granuloma eosinófilo, se encuentra eosinofilia en el 81% de las biopsias pulmonares, aunque en el LBA sólo en el 15% de los casos y la eosinofilia sanguínea es rara. Por otra parte en la BONO se ha observado una eosinofilia inferior al 20%⁽⁴⁾, dificultando en ocasiones el diagnóstico diferencial con formas atípicas de la NEC, al poder hallarse una histología similar a esta última^(2,4,23).

Enfermedades malignas

La eosinofilia en asociación a patología tumoral no es rara y puede ser la responsable de hasta el 10% de las eosinofilias sanguíneas, la mayor parte asociadas a tumores sólidos como carcinomas, sarcomas y algunas neo-

plasias hematológicas^(2,4,83). Ha sido atribuida a una necrosis tumoral con hipersensibilidad a los productos de degradación, diseminación metastásica o como una reacción a una invasión medular, y siempre debe descartarse la posibilidad de que sea secundaria a un tratamiento quimioterápico⁽⁸³⁾. La eosinofilia puede aparecer antes de reconocer el tumor y es un signo de mal pronóstico, especialmente en los tumores de origen pulmonar, ya que suele indicar metástasis o gran masa tumoral. Suele descender si el tumor responde al tratamiento y reaparece en las recaídas. Hasta el 50% de las piezas quirúrgicas de los carcinomas broncogénicos muestran una eosinofilia del tumor y/o parénquima, que también ha sido observada en el 20% de casos con enfermedad de Hodgking^(4,9). El linfoma no Hodgking y la leucemia linfocítica pueden asociarse a infiltrados pulmonares y eosinofilia, simulando una NEC.

Infecciones

Varias infecciones producidas por hongos y protozoos, como la infección por *Pneumocystis carinii* en pacientes con VIH, pueden asociarse a eosinofilia en el LBA. La coccidiodomicosis primaria presenta eosinofilia sanguínea, en el LBA y en las biopsias realizadas en la mayoría de los casos⁽⁴⁾. También ha sido descrita en la tuberculosis hasta en el 10% de los casos, aunque es rara o atípica, en otras micobacteriosis, en infecciones bacterianas o víricas, como en el virus sincitial respiratorio, *Corynebacterium* y tosferina infantil^(2,4).

Miscelánea

La eosinofilia pulmonar puede aparecer tanto en la colitis ulcerosa, como en la gastroenteritis eosinofílica, debiendo descartar en estos casos la EP inducida por sulfasalazina y los parásitos intestinales⁽⁴⁾. Otras entidades no infecciosas con eosinofilia en el LBA son el síndrome de ataxia-telangiectasia hereditaria y el trasplante de médula ósea^(2,4), y algunas vasculitis como la enfermedad de Wegener (28,6%) y en la panarteritis nudosa (12%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Morell F. Arch bronconeumol. 1985; 21: 49-50.
2. Waters LC. Chronic alveolar filling diseases. En: Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial lung diseases. St. Louis: Mosby Year Book; 1993. p. 309-66.
3. Weller PF. Eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 1984; 73: 1-10.
4. Allen JN, Davis Wb. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 1423-38.
5. Lopez M. Eosinophilic pneumonia. Ann Allergy. 1993; 71: 338-9.
6. Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2004; 10: 419-24.
7. Altman LC, Hill JS, Hairfield WM, Mullarkey MF. Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence. J Clin Invest. 1981; 67: 28-36.
8. Wallen N, Kita H, Wiler D, Gleich GJ. Glucocorticoides inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. J Immunol. 1991; 147: 3490-5.
9. Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, and Roberts TM. Pulmonary eosinophilia. Thorax. 1952; 7: 1-35.
10. Carrington CB, Addington WW, Golf AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilia pneumonia. N Eng J Med. 1969; 280: 787-98.
11. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE síndrome). Ann Intern Med. 1952; 36: 1217-40.
12. Schatz M, Wasserman F, Patterson R. Eosinophils and immunologic lung disease. Med Clin North Am. 1981; 65: 1055-71.
13. Rud F. The eosinophil count in health and in mental disease. A biometrical study. Acta Psychiatr Neurol. 1947; 1 (supl. 40): 443.
14. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic significance. Arch Intern Med. 1992; 152: 1913-9.
15. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: S169-202.
16. Castella J, Ancochea J, Llorente L, Puzo C, Sanchis J, Sueiro A, et al. Normativa SEPAR: Lavado broncoalveolar. Arch Bronconeumol. 1997; 33: 515-26.
17. Allen JN, Davis WB, Pacht ER. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage

- fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 642-67.
18. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Barcelona: Ed. Doyma, S.L.; 2002.
 19. Ford M. Transient pulmonary eosinophilia and asthma: a review of 20 cases occurring in 5.702 asthma sufferers. *Am rev Respir Dis.* 1966; 93: 797-803.
 20. Christoforidis AJ, Molnar W. Eosinophilic pneumonia: report of two cases with pulmonary biopsy. *JAMA.* 1960; 173: 157-61.
 21. Jaderlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA: Chronic eosinophilic pneumonia: a report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine.* 1988; 67: 154-68.
 22. Naughton M, Fahy J, Fitzgerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long term follow-up of 12 patients. *Chest.* 1993; 103: 162-5.
 23. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durier J, Tonnel AB, Cordier JF. Chronic eosinophilic pneumonia: A clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine.* 1998; 77: 299-314.
 24. Wubbel C, Fulmer D, Sherman J. Chronic eosinophilic pneumonia: A case report and National survey. *Chest.* 2003; 123: 1763-6.
 25. Blanco P, Viillard JF, Roudaut R, Mercié P, Pellegrin JL. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with pericarditis and ventricular wall hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2003; 87: 279-82.
 26. Ivanick M, Donohue J. Chronic eosinophilic pneumonia. A cause of adult respiratory distress syndrome. *South Med.* 1986; 79: 686-90.
 27. Libby DM, Murphy TF, Edwards, Gray G, King TK. Chronic eosinophilic pneumonia: An unusual cause of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122: 497-500.
 28. Samman YS, Wali SO, Abdelaal MA, Gangi MT, Kravem AB. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with recurrent massive bilateral pleural effusion. *Chest.* 2001; 119: 968-70.
 29. Durier J, Wallaert B, Tonel AB, the group de'Etude en pathologie interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J.* 1997; 10: 286-91.
 30. Bain GA, Flower CDR. *Eur J Radiol.* 1996; 23: 3-8.
 31. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR.* 1977; 128: 1-13.
 32. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med.* 1993; 14: 677-92.
 33. Glazer HS, Levitt RG, Shackelford GD. Peripheral pulmonary infiltrates in sarcoidosis. *Chest.* 1984; 86: 741-4.
 34. Sherpenisse J, Van der Valk PD, Van den Bosch JM, Van Hees PA, Nadorp JH Olsalazine as an alternative therapy in a patient with sulfasalazine-induced eosinophilic pneumonia. *J Clin Gastroenterol.* 1988; 10: 218-20.
 35. Mayo JR, Müller NL, Road J, Sisler J, Lillington G. Chronic eosinophilic pneumonia: CT findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 153: 727-30.
 36. Sheehan RE, English J, Wittmann R, Müller NL. Levitating consolidation in eosinophilic lung disease. *J Thorac Imaging.* 2003; 18: 45-7.
 37. Minakuchi M, Niimi A, Mtsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration.* 2003; 70: 362-6.
 38. Badesch DB, Kign TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 249-52
 39. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of non-infectious respiratory failure. *N Engl J Med.* 1989; 321: 569-74.
 40. 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.
 41. Philit F, Étienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1235-9.
 42. Kawayama T, Fujiki R, Morimitsu Y, Rikimaru T, Aizawa H. Fatal idiopathic acute eosinophilic pneumonia with acute lung injury. *Respirology.* 2002; 7: 373-5.
 43. Rom WN, Weiden M, García R, Yie TA, Vathesatogkit P, Tse DB, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 797-800.
 44. Watanabe K, Fujimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, Kita T, et al. Acute eosinophilic

- penumonia following cigarette smoking. A case report. *Intern Med*. 2002; 41: 1016-20.
45. Kitahara Y, Matsumoto K, Taooka Y, Moritani C, Nakamura K, Ohashi N, et al. Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance in broncho-alveolar lavage findings. *Intern Med* 2003; 42: 1016-21.
 46. Cordier JF, Cottin V. Eosinophilic lung diseases. En: Murray BW, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 4^a edición. Philadelphia: Saunders; 2005.
 47. Hinson KFW, Moon AJ, Plumer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax*. 1952; 7: 317-33.
 48. Mastella G, Rainisio M, Harmas HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J*. 2001; 16: 464-71.
 49. Rosenborg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Robert M, Harris KE. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of ABPA. *Ann Intern Med*. 1977; 86: 405-14.
 50. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med*. 1997; 91: 213-9.
 51. Greenberg PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy*. 1993; 70: 333-8.
 52. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest*. 2005; 127: 1252-9.
 53. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 685-92.
 54. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 68-71.
 55. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 756-62.
 56. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Tonerguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 952-7.
 57. Liebow AA. Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 108: 1-18.
 58. Robinson RG, Wehunt WD, Tsou E, Koss MN, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis. Roentgenographic manifestations. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 125: 751-6.
 59. Ward S, Heyneman LE, Flint JD, Leung AN, Kazerooni EA, Muller NL. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol*. 2000; 55: 296-300.
 60. Churg J, Strauss J. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951; 27: 277-301.
 61. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187-92.
 62. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 65-81.
 63. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend Wp et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1094-100.
 64. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vsaculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 191-207.
 65. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000. A capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004; 51: 92-9.
 66. Harold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1076-80.
 67. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52: 477-84.
 68. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome

- me. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 26-37.
69. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1995; 108: 320.
 70. Keog KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003; 115: 284-90.
 71. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2926-35.
 72. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 632-8.
 73. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 17-28. *Posterior*.
 74. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Mouthon L, Le Guern V, Andre MH, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome (CSS) without poor prognosis factor at baseline with corticosteroids (CS) alone. Preliminary results of a prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: S209.
 75. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005; 60: 841-57.
 76. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Galnick HR, Bjornson BH. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982; 97: 78-92.
 77. Winn RE, Kollef MH, Meyer JL. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest*. 1994; 105: 656-60.
 78. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1201-14.
 79. Hertzaman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with de ingestion of tryptophan. *N Engl J Med*. 1990; 322: 869-73.
 80. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Pérez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome: A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72: 285-95.
 81. Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, DeVuyst P, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" pulmonares. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2004; 23: 9-13.
 82. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998; 113: 1673-9.
 83. Vereá H, Martín MT, Mas J, Domínguez L, Fontan J. Eosinofilia asociada a carcinoma pulmonar. Estudio de 6 casos. *Arch Bronconeumol*. 1985; 21: 26-8.