



No es asma todo lo que parece: eosinofiliias pulmonares

Autor

Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández, Virginia Almadana Pacheco, Agustín Salvador Valido Morales

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España

Correspondencia

Ana Paulina Gómez-Bastero Fernández

López Azme, 4. 41009 Sevilla, España

Tel.: 630 72 92 26. E-mail: ana.gomezbastero@gmail.com

Resumen

El asma grave, por definición, se caracteriza por la necesidad de múltiples fármacos y altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de la GEMA). Puede ser un asma difícil de tratar debido a las comorbilidades, la falta de adherencia al tratamiento o factores agravantes. En el diagnóstico diferencial deben plantearse las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE). Estas pueden presentar diferentes manifestaciones clínicas y debemos pensar en ellas ante la presencia de una eosinofilia en sangre periférica $> 500/\text{mCL}$ o $> 250/\text{mCL}$ en pacientes en tratamiento con glucocorticoides orales o infiltrados radiológicos asociados, así como con determinados tratamientos o viajes a zonas endémicas de infección por helmintos.

Un aspecto común en muchas de las EPE, aunque no en todas, es su buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Así, en determinados casos se precisará tratamiento antiparasitario, antifúngico, inmunosupresor o biológico (p. ej., anti-IgE). La incorporación reciente de tratamientos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, como IL-5, IL-4 e IL-13 podrá proporcionar tanto opciones adicionales para el manejo como una mayor comprensión de la patogénesis de los trastornos pulmonares mediados por eosinófilos.

A propósito de un caso clínico

El asma grave, por definición, se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis (escalones 5-6 de la GEMA)¹. Además, cuando persiste un mal control a pesar de recibir glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis elevadas junto a un beta-adrenérgico de acción larga (LABA) en el último año, o glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo período, hablamos de asma grave no controlada (AGNC)¹.

Ante esta situación es de gran importancia ir desgranando diversos aspectos que nos dirán si nos encontramos ante un asma difícil de tratar o un asma refractaria al tratamiento.

A través del siguiente caso clínico podremos ir valorando algunos diagnósticos diferenciales o comorbilidades asociadas que podemos encontrar en el manejo de este tipo de pacientes.

Se trata de una mujer de 34 años que acudió a urgencias de nuestro hospital por presentar aumento de la disnea, sibilancias y tos persistente acompañados de esputos hemoptoicos. Presentaba además disnea a moderados esfuerzos y limitación para sus actividades diarias desde hacía aproximadamente 6 meses. Asociaba síntomas de astenia, anorexia y pérdida de peso, así como disnea nocturna con sibilancias que la despertaban.

Como antecedentes personales refería no presentar hábitos tóxicos, tener antecedentes familiares de asma bronquial (padre), alergia a pirazolonas, gastropatía péptica, rinitis alérgica persistente leve y asma bronquial persistente moderada con sensibilidad alérgica a epitelios diagnosticada a los 25 años de edad, aproximadamente, y en seguimiento por el servicio de alergología.

No tenía mascotas y trabajaba en la limpieza de domicilios, refiriendo que no usaba productos fuertes para la misma.

Actualmente se encontraba en tratamiento con LABA más GCI a dosis medias con buen control, no refiriendo agudizaciones.

A la exploración se encontraba estable hemodinámicamente, con una saturación de oxígeno basal del 96%, y a la auscultación presentaba aceptable ventilación pulmonar, con algunos crepitantes dispersos en ambos hemitórax.

Se realizó una radiografía de tórax (Figura 1) donde se objetivaron infiltrados parcheados bilaterales de predominio periférico. Y en la analítica destacaba una leucocitosis (14.600 leucocitos/mcL) con 66% de neutrófilos, 20% de eosinófilos (2.880/mcL), serie roja y plaquetaria normal, creatinina 0,9 mg/dl, urea 216 mg/dl y PCR 136 mg/L.

Figura 1. Radiografía de tórax posterolateral donde se objetivan infiltrados parcheados bilaterales de predominio periférico y en campos medios e inferiores



Se inició tratamiento empírico desde urgencias con antibioterapia, glucocorticoides parenterales y nebulizadores. Ante estos hallazgos se decide su ingreso en planta.

Una vez en planta se realizó una tomografía computarizada de tórax (TC) que mostró signos de hiperinsuflación pulmonar bilateral con zonas parcheadas bilaterales de vidrio deslustrado, tractos fibrosos en ambos lóbulos inferiores y algunas bronquiectasias centrales.

Se practicó una broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), visualizándose abundantes secreciones purulentas en ambos árboles bronquiales, principalmente en los lóbulos inferiores, aislándose > 1.000.000 UFC/mL de *Haemophilus influenzae* multisensible, con un recuento celular de 50% de histiocitos, 30% de neutrófilos, 10% de linfocitos y 10% de eosinófilos.

Se realizó una espirometría con un patrón obstructivo moderado (FEV₁ post 1.950 cc, 66%) con prueba broncodilatadora positiva (incremento 16% y 280 cc) y fracción exhalada de óxido nítrico (F_eNO) de 79 ppb.

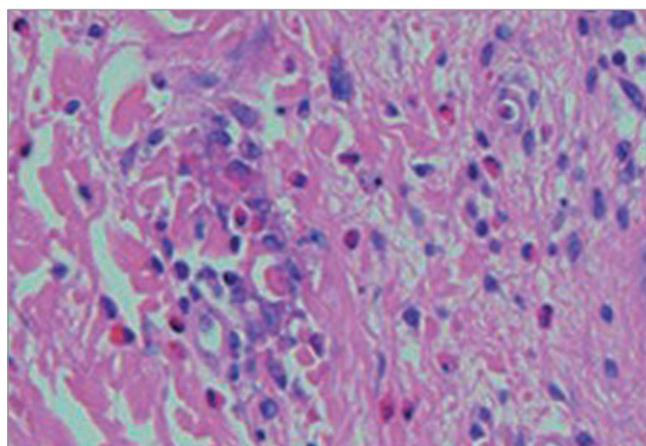
La paciente fue revisada posteriormente en consulta, presentando varios episodios de agudización bronquial y precisando

al menos dos tandas de glucocorticoides orales en los últimos 3 meses y antibióticos. La puntuación en el cuestionario ACT (Asthma Control Test) fue de 9 (mal control), manteniendo un deterioro en la función pulmonar (FEV₁ post 65%). Refería importante clínica nasosinusal asociada: obstrucción nasal y anosmia, derivándose a la unidad de otorrinolaringología, donde se diagnosticó de poliposis nasosinusal de grado II de Lildholdt, prescribiéndose tratamiento con corticoides nasales. Se realizó una nueva batería de pruebas complementarias, estando dentro de la normalidad (ANCA, IgE a *Aspergillus fumigatus*, triptasa, parásitos), salvo IgE total de 184 UI/mL, 580 eosinófilos/mcL (7,3%) y *prick test* positivo a epitelios. El recuento de eosinófilos en esputo inducido fue de 9,7%. Clínicamente la paciente mantenía una limitación importante a pesar del tratamiento con glucocorticoides orales de manera continua (prednisona 20 mg/día).

Se inició tratamiento con omalizumab a dosis de 300 mg mensualmente, y a los 6 meses presentó una mejoría, tanto en la puntuación del ACT (17) como funcionalmente (FEV₁ post 101%, F_eNO 35 ppb), con un descenso del uso de glucocorticoides orales.

Posteriormente, en una visita no programada, acudió porque tras la exposición solar presentó lesiones en escote y tronco pruriginosas, con ampollas y de base eritematosa. Se derivó a la unidad de dermatología, practicándose biopsia de dichas lesiones, con diagnóstico anatomopatológico de dermatitis superficial y profunda con infiltrado inflamatorio eosinofílico compatible con síndrome de Wells (Figura 2).

Figura 2. Biopsia cutánea, apreciándose un infiltrado inflamatorio casi exclusivamente eosinofílico con vasculitis necrotizante de pequeños vasos



Así, ante la presencia de infiltrados pulmonares, eosinofilia en sangre periférica persistente y el hallazgo en la biopsia cutánea, se plantearon diferentes diagnósticos diferenciales en relación con las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE), siendo diagnosticada de granulomatosis eosinofílica con poliangéitís.

Enfermedades pulmonares eosinofílicas

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas (EPE) son un grupo heterogéneo de trastornos en que existe un número anormalmente mayor de eosinófilos dentro de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar². Las características comunes para el diagnóstico de EPE son la presencia de eosinofilia en sangre periférica con alteraciones radiológicas asociadas, eosinófilos en el tejido pulmonar mediante la realización de biopsia transbronquial o quirúrgica, y aumento de los eosinófilos en el BAL³⁻⁵.

Los eosinófilos abandonan la médula ósea y tienen una vida media de 8-18 horas en la circulación periférica. Cabe destacar que hay datos que sugieren que hay una amplia variación en los recuentos absolutos de eosinófilos en el mismo individuo en un período de 24 horas⁶⁻⁷. Adicionalmente, existe una serie de factores que pueden hacer disminuir el recuento de eosinófilos, como la fiebre, infecciones bacterianas y glucocorticoides sistémicos⁸.

Se habla de eosinofilia periférica leve con un recuento absoluto de eosinófilos de entre 500 y 1.500 células/mcL; de moderada, entre 1.500 y 5.000 células/mcL; y de severa, por encima de 5.000 células/mcL.

La IL-5 promueve la activación y el incremento del número de eosinófilos, pero no la migración hacia otros tejidos, que parece que está más en relación con una respuesta Th₂ activa, en la que se producen IL-4 e IL-13, con la subsiguiente producción de eotaxina y otras quimiocinas⁹.

Para el diagnóstico se ha considerado tradicionalmente la presencia o ausencia de eosinófilos en sangre periférica; sin embargo, existe una falta de correlación entre el recuento de eosinófilos a nivel pulmonar y en sangre periférica, así como con otros marcadores, como el F₂NO y la IgE¹⁰, obteniéndose mejores resultados con la periostina¹¹.

Existen diferentes clasificaciones de las EPE¹², aunque ninguna es uniformemente aceptada. Algunas EPE tienen causas conocidas (infección helmíntica, aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA], fármacos), pero otras no. Algunas afectan de forma predominante a las vías respiratorias, mientras que otras afectan principalmente al espacio alveolar (neumonía eosinofílica aguda y crónica, neumonitis por hipersensibilidad). En algunos casos la EPE es parte de un proceso sistémico (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis [GEP] o síndrome de Churg-Strauss, síndromes hipereosinofílicos), mientras que en otras no.

Todas las posibles causas de EPE (Tabla 1) deben ser investigadas, aunque existe un grupo en los que la causa no es conocida.

Tabla 1. Clasificación de enfermedades pulmonares eosinofílicas

EPE de causa desconocida
<p>Afectación pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía eosinofílica crónica idiopática • Neumonía eosinofílica aguda idiopática <p>Afectación sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss) • Síndromes hipereosinofílicos idiopáticos (linfo o mieloproliferativo)
EPE de causa conocida
<ul style="list-style-type: none"> • ABPA • Infección por parásitos • Otras infecciones no parasitarias • Inducido por drogas
Otros síndromes pulmonares
Neumonía organizada, fibrosis pulmonar, histiocitosis de células de Langerhans, neoplasias

EPE: enfermedades pulmonares eosinofílicas; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La neumonía eosinofílica crónica idiopática (NECI) se estima que representa el 1-3% de la enfermedad pulmonar intersticial¹³. Es más frecuente en las mujeres, con predominio 2:1, en no fumadores y en pacientes con antecedentes previos de asma (75%) y atopia. La NECI generalmente produce síntomas respiratorios sutiles y progresivos, sin provocar insuficiencia respiratoria. Los síntomas sistémicos más frecuentes son fatiga, fiebre, anorexia, sudores nocturnos y pérdida de peso. Cualquier manifestación extratorácica significativa debe levantar la sospecha de una GEP.

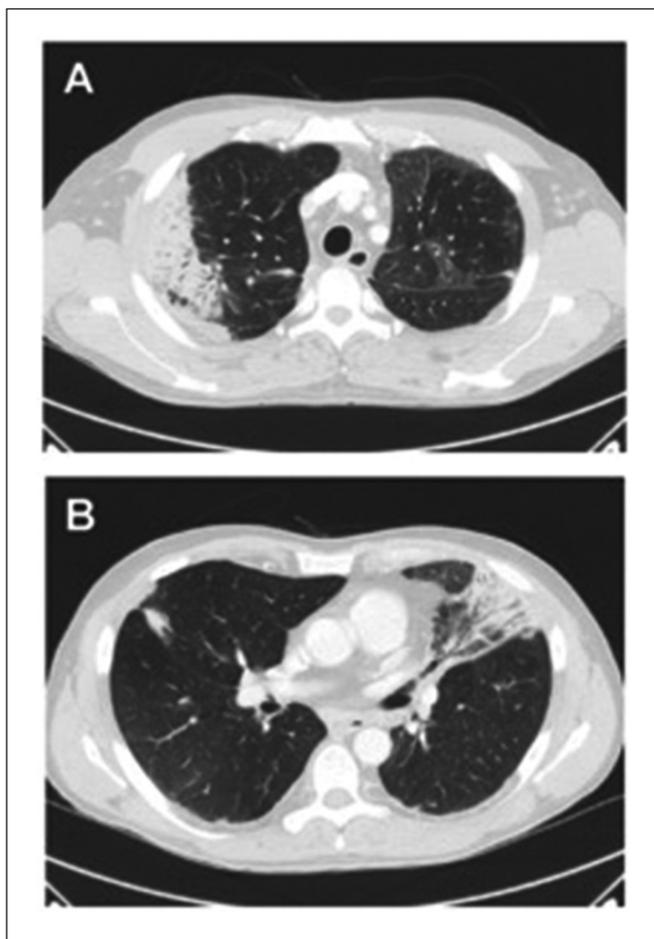
Las alteraciones radiológicas de la NECI son a menudo características, aunque no específicas, y están presentes en casi todos los casos antes de iniciar el tratamiento. Consisten en infiltrados alveolares bilaterales con predominio periférico (25% de los casos). La migración espontánea de los infiltrados en una cuarta parte de los casos sugiere el diagnóstico de NECI o de neumonía organizada criptogénica¹⁴.

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) las imágenes típicas son consolidaciones confluentes y opacidades en vidrio esmerilado (Figura 3), casi siempre bilaterales y predominando en los lóbulos superiores y áreas subpleurales periféricas. Este patrón sugiere el diagnóstico en el 75% de los casos¹⁵.

Funcionalmente, la mitad de los casos pueden presentar un patrón obstructivo o un patrón restrictivo, con una disminución discreta de la difusión de monóxido de carbono (CO)¹³.

El recuento de eosinófilos en sangre periférica puede superar varios miles, siendo también elevado en BAL (al menos > 25% y frecuentemente por encima del 40% de las células totales). Los niveles de IL-5 están elevados tanto en suero como en BAL, pero no necesariamente se correlacionan con el grado de eosinófilos en el pulmón¹⁶.

Figura 3. TCAR de tórax en una neumonía eosinofílica crónica idiopática¹⁹



Aunque la realización de un BAL es generalmente útil en pacientes con sospecha de neumonía eosinofílica, la presencia de eosinofilia en sangre periférica notablemente elevada junto con características clinicoradiológicas típicas también sugiere fuertemente el diagnóstico de NECI.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA AGUDA IDIOPÁTICA

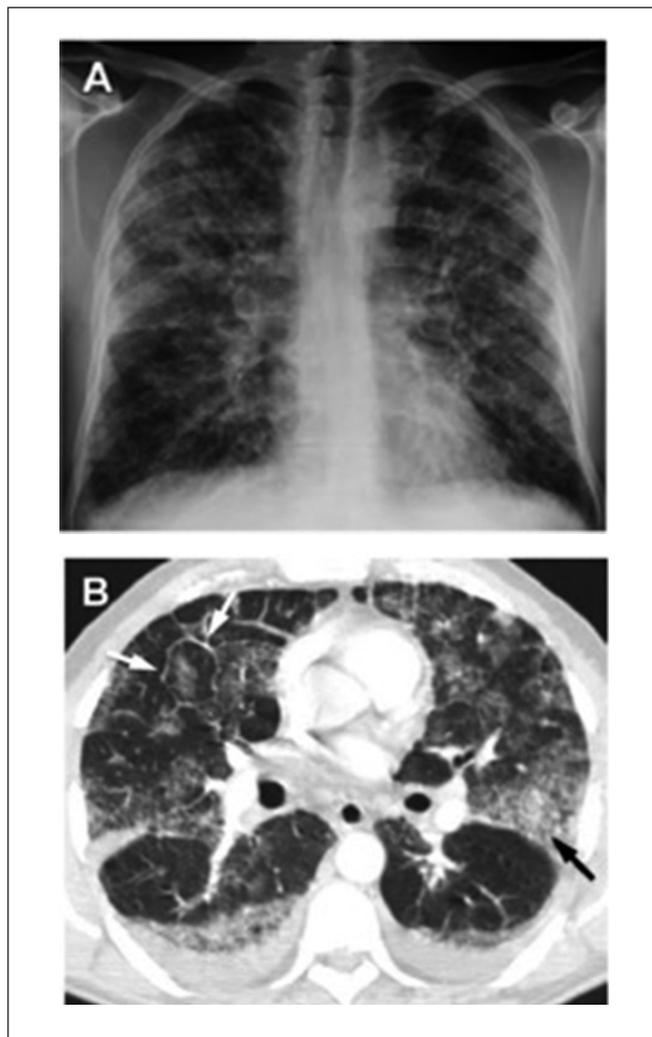
La neumonía eosinofílica aguda idiopática (NEAI) es un proceso extremadamente raro que ocasiona insuficiencia respiratoria aguda y que mimetiza clínicamente con el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La NEAI se presenta de forma aguda en adultos jóvenes previamente sanos, con una edad media de aproximadamente 30 años y con predominio en hombres¹⁷. Dos tercios de los pacientes

son fumadores, pero normalmente no hay historia de asma. La enfermedad puede ser desencadenada por diversas exposiciones, por iniciación del tabaquismo o por diversos contaminantes inhalados ambientales inespecíficos.

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales, con opacidades mixtas alveolares e intersticiales, especialmente las líneas de Kerley. En la TCAR (Figura 4) se observa la combinación de nódulos mal definidos con vidrio deslustrado (100%), engrosamiento septal interlobular (90%), derrame pleural bilateral (76%) y consolidación del espacio aéreo (55%)¹⁸.

Figura 4. TCAR de tórax en una neumonía eosinofílica aguda idiopática¹⁹



En contraste con otras EPE, el recuento de eosinófilos en la sangre es normal en la mayoría de los casos de NEAI, un rasgo que contribuye al diagnóstico erróneo de NEAI como neumonía infecciosa. Dentro de los días posteriores a la presentación, el recuento de eosinófilos se eleva a valores altos¹⁷. Dada la ausencia habitual de eosinofilia sanguínea inicial, el hallazgo de eosinófilos en el BAL es a menudo la clave del diagnóstico, siendo los cultivos microbiológicos del BAL estériles.

Existe hipoxemia, que puede ser severa, con disminución de la difusión de CO y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno, pudiendo presentar lesión pulmonar aguda ($P_aO_2/F_iO_2 \leq$

300 mmHg) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ($P_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg).

A modo de resumen, en la Tabla 2 se muestran las características diferenciales entre la NECI y la NEAI.

Las dificultades diagnósticas tanto en las NECI como en las agudas surgen principalmente en pacientes que ya están recibiendo tratamiento con glucocorticoides, y por lo tanto no tienen eosinofilia periférica o BAL en el momento de la evaluación.

Tabla 2. Características diferenciales entre neumonía eosinofílica crónica y aguda

Característica	NECI	NEAI
Inicio	> 2-4 semanas	< 1 mes
Historia de asma	Sí	No
Historia de tabaquismo	10%	2/3, reciente inicio
Insuficiencia respiratoria	Raro	Frecuente
Eosinofilia SP inicial	Sí	A menudo no
Eosinofilia BAL	> 25% (frecuente > 40%)	> 25%
Imagen radiológica	Infiltrados periféricos bilaterales	Infiltrados parcheados bilaterales con vidrio deslustrado, opacidades, engrosamientos septales interlobulares, derrame pleural bilateral
Recaída	Sí	No

NECI: neumonía eosinofílica crónica idiopática; NEAI: neumonía eosinofílica aguda idiopática; SP: sangre periférica; BAL: lavado broncoalveolar

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS

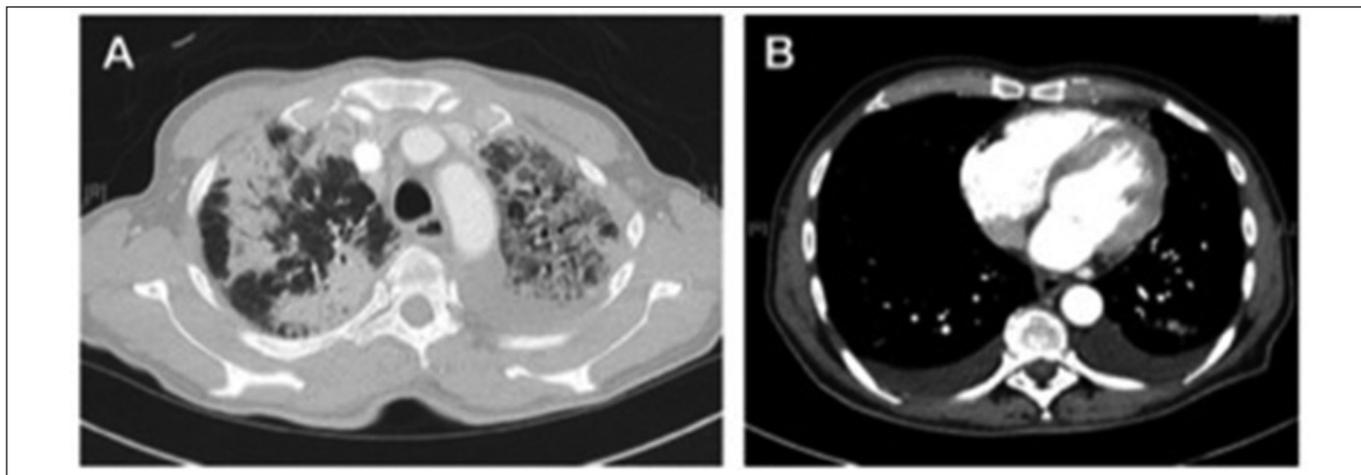
La granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (GEP o síndrome de Churg-Strauss) es un trastorno vasculítico de vasos de pequeño y mediano calibre, aunque la afectación vascular a menudo no aparece en las fases iniciales. Está caracterizada por presentar afectación sinusal, asma y prominente eosinofilia en sangre periférica. Además de los pulmones, pueden estar involucrados otros órganos, como la piel y los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, renal y neurológico²⁰.

La GEP se manifiesta en tres fases relativamente fáciles de distinguir pero que a menudo se superponen: 1. *Fase prodrómica*: puede perdurar decenas de años y se caracteriza por sintomatología de rinitis alérgica esporádica, intermitente y de distinta intensidad, así como por manifestaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de asma. 2. *Fase eosinofílica*: en esta fase es posible identificar eosinofilia en sangre periférica, así como infiltrados eosinofílicos en algunos tejidos, dando lugar a la neumonía eosinofílica crónica o a la gastroenteritis eosinofílica. Se caracteriza por recurrencias y remisiones alternantes, con un

patrón no definido. 3. *Fase sistémica*: donde existe la instauración de la vasculitis propiamente dicha, y tiene lugar entre 3 y 10 años después del inicio de la fase eosinofílica. Se caracteriza por la presencia de fiebre o febrícula, astenia, pérdida de peso, artralgias y mialgias²¹.

Las alteraciones radiológicas son bastante diversas, pero generalmente consisten en opacidades transitorias y parciales, sin distribución lobar o segmentaria (Figura 5)²². Los hallazgos patognomónicos en la biopsia pulmonar incluyen infiltrados eosinofílicos, vasculitis eosinofílica (especialmente de las pequeñas arterias y venas), granulomas necrosantes intersticiales y perivasculares y áreas de necrosis. Sin embargo, los tejidos de pacientes que presenten una GEP de inicio nuevo pueden no presentar todas las características patológicas clásicas de este síndrome y parecerse a la infiltración eosinofílica sin vasculitis típica de la NECI o del síndrome hipereosinofílico. En algunos pacientes con GEP, un diagnóstico de NECI precede a la aparición del síndrome vasculítico.

Figura 5. TCAR de tórax en una granulomatosis eosinofílica con poliangeítis²²



Presenta niveles de eosinofilia en sangre periférica sobre 1.500/mcL (o más del 10% del recuento total de leucocitos), siendo parte de los criterios diagnósticos, pero son más frecuentes niveles más altos (> 5.000 eosinófilos/mcL). Los anticuerpos citoplasmáticos de antineutrófilos (ANCA) son positivos en un 40-60% de los casos, y cuando están presentes es más frecuente el patrón de tinción perinuclear (p-ANCA), con especificidad mieloperoxidasa²³.

Aunque el diagnóstico suele ser sencillo en pacientes con neumonía eosinofílica aguda o crónica y vasculitis con p-ANCA positivo, puede ser más difícil en aquellos con asma, eosinofilia en sangre periférica, p-ANCA negativo y manifestaciones extratorácicas leves (“formas frustradas” de GEP) o en sujetos que re-

ciben tratamiento con glucocorticoides²⁴. Las dificultades diagnósticas dependen en gran medida de la etapa de la enfermedad, pero es crucial que este diagnóstico se establezca antes de que se desarrolle una afectación severa de los órganos, especialmente la afectación cardíaca.

Los criterios diagnósticos propuestos por Lanham et al.²⁵ no son aplicables a pacientes con enfermedad limitada o sin biopsia. Por otro lado, los criterios establecidos por la American College of Rheumatology²⁶ solo pueden aplicarse en casos de vasculitis sistémica establecida, por lo que se propone una serie de criterios diagnósticos de trabajo (Tabla 3) según sea positivo o no el valor de p-ANCA¹².

Tabla 3. Subtipos de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Característica	Fenotipo vasculitis	Fenotipo eosinofílico
Frecuencia	~ 40%	~ 60%
ANCA	Presente (p-ANCA con especificidad anti-MPO)	Ausente
Principales manifestaciones	Glomerulonefritis Neuropatía periférica Púrpura Vasculitis en biopsia	Afectación cardíaca (miocarditis eosinofílica) Neumonía eosinofílica Fiebre

ANCA: anticuerpos citoplasmáticos de antineutrófilos; MPO: mieloperoxidasa

SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS IDIOPÁTICOS

Los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos se definen históricamente como una eosinofilia persistente (recuento de eosinófilos en sangre periférica > 1.500 células/mcL) durante más de 6 meses con daño y/o disfunción de órganos mediados por eosinófilos, siempre que se excluyan otras causas potenciales del daño²⁷.

Las manifestaciones clínicas son principalmente la fatiga, la pérdida de peso y la afectación de otros órganos, especialmente la piel, las mucosas, el corazón y el sistema nervioso. Las manifestaciones respiratorias (25%-40% de los casos) son generalmente leves, principalmente tos crónica y disnea^{28,29}.

Actualmente abarcan dos variantes: 1. La “variante linfocítica” (aproximadamente el 30% de los casos), resultante de linfocitos Th₂ clonales portadores de un fenotipo superficial antigénico aberrante; y 2. La “variante mieloproliferativa” o leucemia eosinofílica crónica (aproximadamente el 20% de los casos), debido a la delección de un cromosoma (4q12) que codifica una proteína con actividad tirosina quinasa (genes fusionados Fip1L1-PDGFRa)²⁸⁻³⁰.

El imatinib (inhibidor específico de la tirosina quinasa) se utiliza como tratamiento de primera línea en la leucemia eosinofílica crónica³¹, con buenos resultados e incluso sin recaída en algunos pacientes³². En cambio, los glucocorticoides son el pilar del tratamiento de la variante linfocítica, aunque actualmente el mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-5) se está utilizando cada vez más³³.

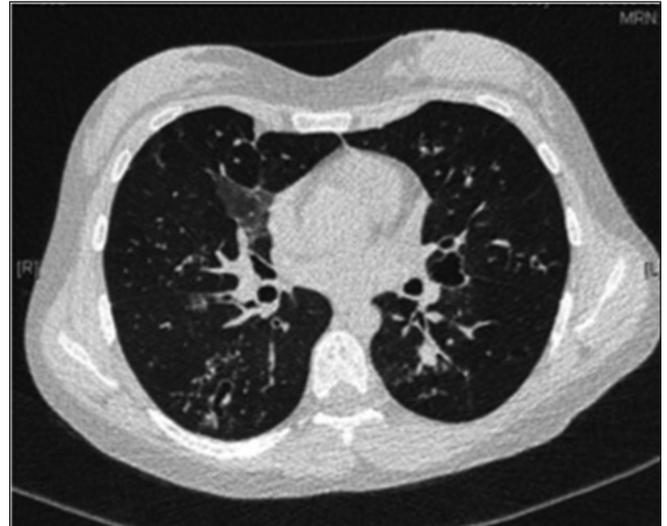
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad compleja ante la colonización de las vías aéreas por *Aspergillus fumigatus*. Los episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impactación mucosa pueden conducir a bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio³⁴.

El cuadro clínico de ABPA está dominado por asma (o fibrosis quística), que se complica por episodios recurrentes de obstrucción bronquial, fiebre, malestar, expectoración de tapones mucosos parduscos, eosinofilia en sangre periférica y hemoptisis.

La TCAR del tórax puede mostrar bronquiectasias cilíndricas centrales con predominio en lóbulos superiores y engrosamiento de la pared bronquial. El signo del “dedo de guante” está presente en aproximadamente el 25% de los pacientes, correspondiendo a impactación mucosa que se irradia desde el hilio hacia la periferia. Las características de la bronquiolitis son comunes, con nódulos centrilobulares y patrón de árbol en brote (Figura 6)²².

Figura 6. TCAR de tórax en una aspergilosis broncopulmonar alérgica²²



La eosinofilia en sangre periférica suele ser > 1.000/mcL en ausencia de tratamiento con glucocorticoides. Los niveles séricos de IgE total pueden ser particularmente altos y conducir a la sospecha de ABPA en pacientes con asma, aumentando generalmente durante las agudizaciones de ABPA. Las pruebas cutáneas y la IgE e IgG (precipitina) en suero frente a *A. fumigatus*, incluyendo anticuerpos específicos frente a los alérgenos recombinantes de *Aspergillus* (especialmente Asp f4 y Asp f6), corroboran el diagnóstico³⁵.

Los criterios diagnósticos propuestos por la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) (Tabla 4)³⁶ simplifican el esquema de diagnóstico, aunque no se validan prospectivamente.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica según la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)

Situaciones predisponentes (al menos una presente)
<ul style="list-style-type: none">• Asma• Fibrosis quística
Criterios obligatorios (ambos presentes)
<ul style="list-style-type: none">• Test cutáneos positivos o IgE elevada frente a <i>A. Fumigatus</i>• IgE total > 1000 UI/mL (puede aceptarse < 1000 UI/mL si cumplen el resto de criterios)
Otros criterios (al menos dos presentes)
Precipitinas en suero frente a <i>A. Fumigatus</i> <ul style="list-style-type: none">• Alteraciones radiológicas compatibles• Eosinófilos en sangre periférica > 500/mcL en pacientes sin tratamiento con GC

IgE: inmunoglobulina E; GC: glucocorticoides

Los casos de ABPA sin bronquiectasias centrales se denominan *seropositivos* y pueden corresponder a una variante distinta³⁷.

Existen síndromes broncopulmonares alérgicos similares a la ABPA que pueden asociarse con levaduras u otros hongos³⁸, y cuyo diagnóstico está basado principalmente en el cultivo repetido del microorganismo que lo cause y la serología, si está disponible.

Además del tratamiento con glucocorticoides sistémicos a largo plazo, el itraconazol oral de 16 a 32 semanas puede ser un complemento útil para reducir la carga de colonización de hongos en el pulmón, permitiendo reducir dosis de glucocorticoides y disminuir la frecuencia de las agudizaciones³⁹, así como el omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE), especialmente en sujetos con asma grave y ABPA⁴⁰.

INFECCIÓN POR PARÁSITOS

La infección parasitaria es la principal causa de neumonía eosinofílica en el mundo. Sin embargo, es menos común en Europa y Estados Unidos, donde cuyo diagnóstico puede no realizarse porque las manifestaciones clínicas y radiológicas no son específicas⁴¹.

El espectro clínico es muy variado, dependiendo de la vía de entrada en el pulmón y el ciclo de vida del organismo⁴².

1. Migración transpulmonar de las larvas (síndrome de Löffler):

Ascaris lumbricoides, anquilostomas (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) y *Strongyloides stercoralis* tienen ciclos de vida en los que las larvas llegan a los pulmones, maduran y ascienden por las vías respiratorias para pasar posteriormente al tracto gastrointestinal⁴³. La descripción clásica del síndrome de Löffler se describió en la infección por *Ascaris lumbricoides* adquirida a través de la transmisión de heces humanas infectadas⁴⁴.

2. Invasión parenquimatosa pulmonar:

Varios helmintos pueden invadir directamente el parénquima pulmonar y producir manifestaciones pulmonares, entre ellos *Paragonimus* y cestodos (*Echinococcus*, *Taenia solium*)⁴⁵.

3. Siembra hematogena^{43,46}:

La siembra hematogena de larvas de helmintos o huevos puede conducir a la deposición pulmonar y a una respuesta pulmonar eosinofílica. El tratamiento previo con glucocorticoides puede ser un factor de riesgo. El síndrome puede ser debido a diferentes parásitos: ascárides (por ejemplo, *Toxocara canis*, *Toxocara cati* o *Ascaris suum*) y anquilostomas, en el contexto de una infección por *Trichinella*, *Strongyloides* o esquistosomiasis.

4. Eosinofilia pulmonar tropical:

Es el resultado de una respuesta inmune distinta a los estadios microfilariales sanguíneos de las filarias linfáticas *Wuchereria bancrofti* y, menos comúnmente, *Brugia malayi*⁴⁷. El diagnóstico se basa en el hallazgo de síntomas respiratorios típicos y alteraciones radiológicas en pacientes procedentes de una región endémica (por ejemplo: India, Sudeste asiático, África o América del Sur).

OTRAS INFECCIONES NO PARASITARIAS

La infección coccidioidal puede causar neumonía eosinofílica. La diferenciación de la neumonía eosinofílica idiopática puede ser difícil, porque los organismos pueden no detectarse en los cultivos o en las muestras de biopsia pulmonar⁴⁸. La mayoría de los pacientes que se sospecha que tienen coccidioidomicosis se evalúan con pruebas serológicas; la detección de IgM y de IgG específicas son probablemente las pruebas de detección más sensibles.

ENFERMEDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TÓXICOS

La identificación de una causa potencial de EPE puede tener consecuencias prácticas, especialmente cuando la enfermedad es causada por fármacos y tóxicos, ya que en muchos casos se resolverá si se retira el agente causal.

La presentación clínica es variada, incluso asociando síntomas sistémicos (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [DRESS]). Se debe sospechar el DRESS cuando el paciente tiene una erupción cutánea, fiebre, edema facial, adenopatías y antecedentes de iniciación de un fármaco entre 2 y 6 semanas antes de la aparición de la clínica.

Los fármacos más frecuentes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antibióticos (dapsona, minociclina, daptomicina, ampicilina y nitrofurantoína)⁴⁹. Otros fármacos han sido implicados en más de veinte informes de casos publicados (anticonvulsivos, antidepresivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, hidroclorotiazida, medios de contraste radiológicos, L-triptófano, metotrexato, amiodarona, bleomicina). El Groupe d'Études de la Pathologie Pulmonaire Iatrogène mantiene un sitio web con actualizaciones frecuentes de las listas de medicamentos que se han asociado con infiltrados pulmonares y eosinofilia, con sus referencias bibliográficas (www.pneumotox.com)⁵⁰.

También se ha asociado a la exposición a numerosos tóxicos⁵¹⁻⁵³: silicato de aluminio y partículas de metales, exposición al sulfato de las uvas, picaduras de escorpión, inhalación de heroína, crack, cocaína o marihuana, inhalación de productos químicos orgánicos durante la fabricación del caucho o inhalación de polvo o humo, como en el caso de la exposición a fuegos artificiales, extinción de incendios y abuso de 1,1,1-tricloroetano (Scotchgard).

En relación con la exposición a tóxicos, se han descrito brotes de eosinofilia pulmonar. El "síndrome del aceite tóxico" afectó a más de 20.000 personas en España en 1981, y se asoció con la ingestión de aceite de colza contaminado con derivados de la anilina⁵⁴. Un brote similar, el "síndrome de eosinofilia-mialgia", ocurrió en 1989, en asociación con la ingestión de L-triptófano. Aunque las quejas predominantes eran neuromusculares, más del 50% de los individuos afectados tenían tos o disnea y el 17% presentaban afectación pulmonar⁵⁵.

Conclusión

Volviendo a nuestro caso clínico, y tras la revisión de las diferentes EPE, la paciente fue diagnosticada de GEP en fase eosinofílica como comorbilidad/agravante del mal control, junto con probable neumonía eosinofílica crónica precediendo al diagnóstico de GEP (aunque no se pudo objetivar el recuento de eosinófilos en el BAL, probablemente porque ya estaba tratada con glucocorticoides sistémicos).

Para concluir, hay que recordar que las EPE tienen diferentes presentaciones clínicas y que debemos tenerlas en consideración ante la presencia en nuestros pacientes de una eosinofilia en sangre periférica > 500/mcL o > 250/mcL, a pesar de tratamiento con glucocorticoides orales o de infiltrados radiológicos, así como ante cambios en la medicación o viajes a zonas endémicas de infección por helmintos.

Futuros estudios nos mostrarán la efectividad de los tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos a las nuevas dianas terapéuticas en el manejo y tratamiento de las mismas.

Agradecimientos y financiación

Agradecimientos a todos mis compañeros de trabajo, especialmente a la Dra. Almadana y al Dr. Valido por su tiempo y dedicación, así como por la revisión conjunta de este artículo.

Bibliografía

1. GEMA 4.1: Guía Española para el Manejo del Asma. [Consultado 01/06/2016]. Disponible en: www.gemasma.com.
2. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:649–60.
3. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1423–38.
4. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. *Eur J Radiol*. 1996;23:3–8.
5. Umeki S. Reevaluation of eosinophilic pneumonia and its diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 1992;152:1913–9.
6. Spector SL, Tan RA. Is a Single Blood Eosinophil Count a Reliable Marker for “Eosinophilic Asthma?”. *J Asthma*. 2012;49:807–10.
7. Sennels HP, Jørgensen HL, Hansen AL, Goetze JP, Fahrenkrug J. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: The Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;717:532–41.
8. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:39–44.

9. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, et al. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol*. 1999;163:6321–9.
10. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3:290–300.
11. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al.; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:647–54.
12. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med*. 2016;37:535–56.
13. Wechsler ME. Pulmonary Eosinophilic Syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:477–92.
14. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d’Etudes et de Recherche sur les Maladies “Orphelines” Pulmonaires (GERM“O”P). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:299–312.
15. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000;216:773–80.
16. Okubo Y, Horie S, Hachiya T, Momose T, Tsukadaira A, Takashi S, et al. Predominant Implication of IL-5 in Acute Eosinophilic Pneumonia: Comparison with Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116:76–80.
17. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2013;41:402–9.
18. Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, Honda O, Fujimoto K, Koga T, et al. Acute eosinophilic pneumonia: thin-section CT findings in 29 patients. *Eur J Radiol*. 2008;65:462–7.
19. Price M, Gilman MD, Carter BW, Sabloff BS, Truong MT, Wu CC. Imaging of Eosinophilic Lung Diseases. *Radiol Clin North Am*. 2016;54:1151–64.
20. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus

- Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
21. Dunogue B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:298–309.
 22. Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology.* 2010;255:322–41.
 23. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:767–72.
 24. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest.* 1995;108:320–3.
 25. 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.
 26. 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 angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094–100.
 27. Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83:2759–79.
 28. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich G, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1319–25.
 29. Chung KF, Hew M, Score J, Jones AV, Reiter A, Cross NC, et al. Cough and hypereosinophilia due to FIP1L1-PDGFR α fusion gene with tyrosine kinase activity. *Eur Respir J.* 2006;27:230–2.
 30. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med.* 1999;341:1112–20.
 31. 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.
 32. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al.; French Eosinophil Network. The spectrum of FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013. [Epub ahead of print].
 33. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:461–7.
 34. Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:185–91.
 35. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a latent class analysis. *PLoS One.* 2013;8:e61105.
 36. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al.; ABPA complicating asthma ISHM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:850–73.
 37. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. *Respir Med.* 2012;106:942–7.
 38. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol.* 2014;40:30–48.
 39. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir Med.* 2004;98:915–23.
 40. Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O, et al. Effects of omalizumab in *Aspergillus*-associated airway disease. *Thorax.* 2011;66:539–40.
 41. Kunst H, Mack D, Kon OM, Banerjee AK, Chiodini P, Grant A. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax.* 2011;66:528–36.
 42. Craig JM, Scott AL. Helminths in the lungs. *Parasite Immunol.* 2014;36:463–74.
 43. Wilson ME, Weller PF. Eosinophilia. In: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds.), Elsevier, Philadelphia, 2006:1478.
 44. Löffler W. Transient lung infiltrations with blood eosinophilia. *Int Arch Allergy.* 1956;8:54–9.
 45. Singh P, Sagar K, Kalia V, Sandhu P, Galhotra RD. Thoracic imaging findings in a case of disseminated cysticercosis. *Postgrad Med J.* 2011;87:158–9.
 46. Roig J, Romeu J, Riera C, Teixidó A, Domingo C, Morera J. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocarasis with bronchoalveolar lavage findings. *Chest.* 1992;102:294–6.
 47. Mullerpattan JB, Udawadia ZF, Udawadia FE. Tropical pulmonary eosinophilia—a review. *Indian J Med Res.* 2013;138:295–302.

48. Fohlman J, Sjölin J, Bennich H, Chrissanthou E, Von Rosen M, Petrini B. Coccidioidomycosis as imported atypical pneumonia in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:440–1.
49. Cottin V, Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir Mon*. 2009;46:287–318.
50. Foucher P, Camus P. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. [Consultado 11/08/2016]. Disponible en: www.pneumotox.com.
51. Marguerie C, Drouet M. [Occupational eosinophilic lung in a grape grower: role of sulfites]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1995;27:163–7.
52. Rom WN, Weiden M, Garcia 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.
53. Kelly KJ, Ruffing R. Acute eosinophilic pneumonia following intentional inhalation of Scotchguard. *Ann Allergy*. 1993;71:358–61.
54. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:285–95.
55. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H, Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome. Results of national surveillance. *JAMA*. 1990;264:1698–703.