

## ENFERMEDAD EOSINOFILICA DEL PULMON

P. M. PACHECO

### INTRODUCCION

La enfermedad eosinofílica del pulmón (E.E.P) (1), comprende un grupo heterogéneo de entidades en los cuales pueden haber compromiso del parenquima pulmonar y/o la vía aérea, asociado a eosinofilia en sangre, esputo y/o los tejidos (2). Se conoce también con los nombres de Síndrome de Loeffler (3), síndrome de infiltrado pulmonar con eosinofilia (4) y el de neumonía eosinofílica (5).

La presencia de eosinofilia periférica o tisular que constituye uno de los hallazgos más importantes y constantes, nos ha llevado a hacer inicialmente un análisis somero sobre este granulocito y los factores celulares y humorales que favorecen su migración, agregación e infiltración de los tejidos. Se ha creído que su presencia puede reflejar un estado alérgico o de otra parte el que solo constituya un hallazgo no específico (10).

Los eosinófilos son células que después de abandonar la médula permanecen solo unas pocas horas en la sangre, pasando luego al tejido conectivo submucoso de los tractos gastrointestinal y respiratorio. Se mantienen en ellos durante 12 días para completar su ciclo vital, el cual cumplen intactos y sin cambios morfológicos (10).

Aunque algunas de sus funciones reconocidas hacen relación a fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo (11), mycoplasmas (12), gránulos de células cebadas (13) y partículas inertes (14), hoy en día es aceptado que sus funciones primordiales son su habilidad para atacar los estados larvarios de algunos helmintos y para inactivar los mediadores liberados por las células cebadas (15-22). Las sustancias liberadas por los eosinófilos para cumplir estas funciones son la arylsulfatasa B que inac-

tiva por un mecanismo desconocido la sustancia de reacción lenta de anafilaxis (23-25), la fosfolipasa D que inactiva factores activantes de plaquetas (16), la histaminasa que inactiva la histamina (26, 27), las prostaglandinas E1 y E2, las cuales suprimen la futura degranulación de las células cebadas (28), la proteína básica mayor la cual se une a la heparina liberada por las células (20) y finalmente el plasminógeno, que reduce la formación local de trombos (29). Existen además una serie de factores humorales - celulares que favorecen la producción, migración, permanencia e infiltración tisular de eosinófilos, entre los cuales podemos enumerar: El tetrapeptido, factor quimotáctico eosinófilo de anafilaxis, liberado primordialmente de las células cebadas (30), que se constituye en el más selectivo de los factores con actividad eosinofilotáctica, es muy estable y no se le conocen sus mecanismos inactivantes o inhibidores. La histamina (31). Factores dependientes de fragmentos de complemento de C3a y C5a en el suero generados por la vía clásica o alterna del complemento (32), o su producción directa por la acción sobre C3 y C5 de la proteasa de los neutrófilos (33), y la plasmina (34) respectivamente. La eosinofilo poietina recientemente aislada (35). El ácido imidazol acético y derivados del ácido aroquidónico (16). Productos de linfocitos T activados estimulados por complejos inmunes (36), los cuales liberan además sustancias que estimulan la eosinopoiesis de la médula ósea (15).

Existen además sustancias aún no bien caracterizadas con peso molecular menor de 2.500 (37) y factores liberados cuando hay mecanismos de inmunidad celular actuando (38). Por último recordamos el factor inmovilizante de neutrófilos, sustancia derivada de eosinófilos y neutrófilos, el cual mantiene a los eosinófilos en el sitio de la reacción inmunológica sin alterar sus actividades (39).

Los mecanismos propuestos para ejercer su función sobre los parásitos (22) hablan de una

Dr. Pedro Manuel Pacheco: Profesor asociado, sección de enfermedades Pulmonares y Tuberculosis, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Pacheco.

reacción débil inicial dependiente de los receptores Fc, entre el parásito cubierto con anticuerpos y los eosinófilos, seguida de un paso dependiente de temperatura que hace la adherencia estable e irreversible. Es posible que estén involucrados mecanismos oxidativos como generación de superóxido o peróxido de hidrógeno (16), aunque el mayor daño al parásito es efectuado por la proteína básica mayor (21). Se estudia la función que en esto pudiera también tener la proteína catiónica eosinofílica (16). En animales parasitados la depleción de eosinófilos se acompaña de mortalidad y presencia de mayor número de parásitos y huevos (40).

Las proteínas básica mayor y catiónica liberadas localmente o a la circulación pueden también producir daño tisular y ellas pudieran ser las responsables de las alteraciones tisulares encontradas en algunas condiciones graves, por ejemplo, en el síndrome hipereosinofílico (41, 42). En esta condición, en donde también se pueden encontrar trastornos de la coagulación, se ha informado de la prolongación de la vida media de los eosinófilos (43).

Podemos aceptar que en las interacciones de células cebadas mediadas por IgE, la función de los eosinófilos debe verse como antiinflamatoria, inmunomoduladora, sirviendo para disminuir la reacción inflamatoria inmune y tratar de localizar el proceso (15), aunque existen experimentos que lo ponen en duda parcialmente (44).

No conocemos el significado de su presencia en el Síndrome de Loeffler; se piensa que se encuentra benignamente en el pulmón por la acción de filtro de éste órgano, ante la gran cantidad de ellas presentes en la sangre, sin que conozcamos tampoco el factor que desencadena su producción (10).

Durante las parasitosis y de acuerdo con lo explicado anteriormente, la eosinofilia ha sido correlacionada con la expulsión de lombrices y a su invasión tisular, ya que durante éste estadio pueden darse adecuado antígeno, anticuerpos, activación de complemento y condiciones para una reacción similar de hipersensibilidad mediada por anticuerpos reagínicos o inmunoglobulina E (10, 45-47). Es probable que el aumento de la IgE (48-51) sea la respon-

sable del cuadro clínico de asma y urticaria vistos en algunas oportunidades, al igual que del infiltrado pulmonar por la liberación de aminas y la facilitación para la deposición de complejos antígeno-anticuerpo en el pulmón. Los anticuerpos precipitantes IgM por reacciones tipo III también serían responsables de esta infiltración pulmonar (48, 52).

Estudios experimentales con *trichinella spiralis* hablan en favor de un proceso inmune mediado por linfocitos T como mecanismo productor de la eosinofilia, ya que cuando éstos son suprimidos en los animales no se desarrolla la eosinofilia que usualmente aparece al recibir las larvas del parásito (53-55). Esta eosinofilia tiene dos etapas, una inicial inductiva de 24 horas y una proliferativa de producción de eosinófilos.

La acción de los linfocitos se ejerce primordialmente durante la fase inductiva en donde pueden liberar agentes difusibles que estimulen la eosinopoiesis medular (56), producidos en el curso de reacciones inmunes inducidas por el parásito (57), además de que serían los portadores de la memoria eosinofílica que es conferida al sistema (56).

Se sabe además que la respuesta eosinofílica está aumentada al administrarse una segunda dosis de las larvas del parásito, lo cual habla en favor de un mecanismo inmune en su producción (55).

En lo que hace relación con las drogas se presume que obedece a reacciones de hipersensibilidad tipo III y aún tipo de I; las drogas actúan como haptenos: droga-proteína (58-61). Sin embargo las reacciones tipo III inducidas por drogas no se han probado, porque los test usuales de alergia son de valor limitado para este tipo de enfermedades. Las pruebas cutáneas también son de difícil interpretación y la determinación de precipitinas, anticuerpos específicos contra las drogas o sus metabolitos o linfocitos sensibilizados, no están fácilmente disponibles (58, 61).

Las reacciones inducidas por hongos *aspergillus fumigatus* (62, 63) y en menor proporción por *Cándida albicans* (64), se presentan en personas que desarrollan mecanismos inmunológicos tipos I y III, a los cuales se da como

la causa de la eosinofilia y los infiltrados pulmonares.

Existen varias maneras de clasificar la E.E.P.; utilizaremos aquí una modificación de las que emplean Crofton y col (7) y Frazer y Paré (2).

- 1 - E.E.P. idiopática
  - a-Transitoria benigna: Síndrome de Loeffler (3, 65)
  - b-Prolongada: Neumonía Eosinofílica Crónica (66)
- 2- E.E.P. de Etiología específica
  - a- **Kpf welf c'r qt'f t qi cu** Mecamilamina (44). Nitrofurantoina (67-69). Isoniacida y tolbutamida (70). PAS (71, 72). Hidroclorotiazida (73). Trimipramina, Imipramina (74). Cromoglicato y Azothio-prina (75). Carbamazepina (76, 77). Clopropamida (78). Sales de oro (79). Mefenesina (80). Metrotexate (81). Penicilina (82, 83). Sulfas (84-88). Hidralazina (89). Estreptomycin (90). Tolazamida (91). Tetraciclina (92). Metilfenidate (93). Acido acetilsalicílico (94).
  - b - Inducida por parásitos: *Ascaris lumbricoides* y suum (46, 48, 95). Amibas (96). *Ancylostoma duodenale*, *Necator Americanus* y *Ancylostoma Brasilensis* (97-99). *Shistosoma haematobium* y *mansoni* (100, 101). *Paragonimus Westermanne* (102). *Trichuris trichiura* (103). *Fasciola hepática* (104). *Taenia saginata* (105). *Echinococcus* (106). Los parásitos involucrados en la Eosinofilia Tropical: *Dirofilaria immitis* (107, 108). *Wuchereria baperohti* (109, 110). *Strongyloides stercoralis* (111), y *toxocara canis o cati* (112).
  - c - **Kpf welf c'r qt'J qpi qu** principalmente en asmáticos por el *aspergillus fumigatus*: La aspergillosis broncopulmonar alérgica en general (9, 62, 94, 113-120) y su forma más severa, la granulomatosis broncocéntrica (9-121).
  - d- **Qvt qu**: Centeno (94). Nique-1 (122). Linfangiografía (123). Transfusiones sanguíneas (124). Post-parto (125). Carcinoma (126). Inhalación de humo (127). Brucellosis (128). Inhalación de pólenes

(129). Infección estafilocócica (130). Coccidio-micosis (131). Berilio y cloruro de zinc (132). Neumonía eosinofílica pertusoide (133, 134).

3- E.E.P. asociada con angeitis y/o granulomatosis

Angeitis sarcoidal necrotizante (121). Síndrome de Wegener (121, 135-138). Granulomatosis linfomatoidea (138-141). Granulomatosis alérgica (Síndrome de Churg-Strauss) (142, 143). Poliarteritis nudosa (144, 145).

### CURSO CLINICO

Las condiciones que constituyen la E.E.P. están estrechamente correlacionadas y abarcan un amplio espectro clínico que da desde casos leves hasta desenlaces fatales (2, 132).

Se puede aceptar que en general el curso clínico de la enfermedad puede seguir tres variantes: una forma relativamente benigna, una prolongada y una última de curso severo (Tabla 1).

Forma benigna. El síndrome de Loeffler es una forma benigna asintomática, leve, corta y limitada, descubierta casi siempre accidentalmente al tomar una radiografía del tórax a personas atópicas. Se puede presentar a cualquier edad (2, 3, 93, 132).

Cuando existen quejas, ellas simulan un estado gripal con tos seca o con producción de escaso esputo mucoide, mínima fiebre, disnea y mialgias, aunque pueden existir casos en los cuales la disnea es importante (132). Hasta el momento su etiología es desconocida. La imagen radiológica (2,3, 94,132, 146) revela infiltraciones parenquimatosas homogéneas, no

Tabla 1. Curso clínico E.E.P.

<b>A - RELATIVAMENTE BENIGNO</b>
— Síndrome de Loeffler
— Inducido por Drogas, parásitos, hongos, minerales, "humos", vegetales, bacterias
— Neumonía Eosinofílica Pertusoide
<b>B - PROLONGADO</b>
— Neumonía Eosinofílica Crónica
— N.E.C. Post parto
— N.E.C. con pericarditis Eosinofílica
<b>C - SEVERA</b>
— Síndromes de Wegener y de Churg-Strauss
— Periarteritis nodosa
— Granulomatosis linfomatoidea
— Angeitis Sarcoidal Necrotizante

segmentarias, mal definidas, de carácter transitorio y migratorio; pueden ser únicas o múltiples y generalmente se localizan en la periferia del pulmón; en algunas oportunidades el patrón ha sido miliar (94); su resolución es usualmente espontánea y toma menos de tres semanas. Hay elevación variable del número de células blancas, casi siempre por debajo de 20.000 por  $\text{mm}^3$ , con porcentaje de eosinófilos generalmente menor del 70% (2, 3, 94, 132-146). El aumento de la VSG y las alteraciones del cuadro hemático regresan a lo normal en unas semanas.

Loeffler hizo la descripción clínica del proceso pero no adjuntó bases patológicas (3), las primeras de las cuales son atribuidas a Von Meyerburg (6). Es conocido de todos su naturaleza y evolución relativamente benignas, motivos por los cuales se tienen muy escasas documentaciones patológicas (6, 94, 108, 132, 146-148); los hallazgos obtenidos informan la presencia de edema septal y alveolar acompañado de infiltración celular de histiocitos, abundante número de eosinófilos y ocasionales células gigantes.

Un estudio reciente que incluyó microscopía electrónica (132) no mostró alteraciones intrínsecas de los componentes de la membrana alveolo-capilar. Cuando se han realizado pruebas de función pulmonar (94-132) se han detectado reducción de volúmenes pulmonares y aún obstrucción al flujo aéreo. Con resultados no evaluados, se han utilizado en pocos casos esteroides (146).

**Ftqicud** Este mismo curso benigno puede ser seguido como reacción aguda adversa a las drogas, distinguiéndose por su presentación en pocas horas (60, 67, 73, 77-79, 86, 92) o días (75-77, 79, 81, 87, 88, 91, 92) después de su administración. El comienzo por lo general es agudo con calofríos, fiebre, cefalea, tos, disnea, polipnea (60, 67, 73, 75-79, 81, 86-88, 92, 93) y aún taquicardia importante e hipotensión (73). Se ha informado además de hemoptisis, dolor pleurítico (77, 86, 88, 93), mialgias y artralgias (86, 93), pérdida de peso y debilidad de varias semanas de evolución (87, 88, 91).

Dentro del contexto clínico se pueden además encontrar estertores, broncoespasmo (67, 73, 75-79, 87, 88, 92, 93) frote pleural (87) y

signos de hipersensibilidad generalizada: rash cutáneo (76, 77, 86, 92, 93) conjuntivitis, hepatoesplenomegalia y adenopatías (60). Las pruebas de función respiratoria se han hallado normales (87) o con defectos mixtos obstructivos-restrictivos (75, 76, 92, 93) disminución del volumen residual (76) y de la difusión al monóxido de carbono (76, 93), hipoxemia arterial con alcalosis respiratoria (76, 77, 81, 91-93). El aumento de la VSG y la eosinofilia son variables, llegando ésta en algunos casos, con reacción de hipersensibilidad severa, a más del 50% (75, 76, 88). Se ha encontrado además eosinofilia importante en estudios de medula ósea (76, 77, 87). Las alteraciones radiológicas (60, 67, 73, 75, 77, 79, 81, 92, 93) son de instalación aguda y consisten en infiltrados alveolares de focos mal definidos, bilaterales. En algunas oportunidades de localización perihiliar, migratorias (87, 88), como infiltrados nódulo-reticular difuso (76), o patrón intersticial basal (73, 77, 81, 92) o periférico (86) y aún en los vértices (78, 91).

Las modificaciones patológicas obtenidas en pocos casos agudos muestran cambios no específicos, como son el edema e infiltración celular intraalveolar con histiocitos y eosinófilos (60, 77, 81, 87), mínima fibrosis intersticial con células plasmáticas y eosinófilos (77), leve perivascularitis (81-87) y granulomas con células gigantes multinucleadas (81-87). Todos los cambios mencionados regresan más o menos rápidamente a la normalidad en un término de días, con el retiro del agente ofensor. (75, 79, 81, 86, 87, 92, 93). En algunas oportunidades la reexposición a la droga (67, 68, 75, 77, 78, 87, 91-93) a permitido la reaparición completa del cuadro, con mayor sustentación de su papel etiológico. En unos pocos casos se han utilizado los esteroides, con resultados no conclusivos (75, 77, 79, 92). No consideramos en ésta revisión los casos relativos a drogas, que evolucionan crónica e insidiosamente, manifestándose clínicamente con disnea y tos (60) y patológicamente con fibrosis intersticial pulmonar (149).

**Rct<sup>a</sup> idvqud** El curso clínico también benigno puede ser encontrado cuando la E.E.P. está asociada a parásitos, como por ejemplo ascariis (46, 48, 95), manifestándose con tos irri-

tativa paraxística seca que empeora en las noches, dolor subesternal quemante agravado por la tos, disnea en algunos casos muy severa, cianosis y ortopnea. Anorexia, hemoptisis y aún falla respiratoria, con empleo de músculos accesorios de la respiración.

Desde el punto de vista del examen físico se ha encontrado además taquicardia y urticaria generalizada, la cual aparece unos 4 a 5 días después de los síntomas respiratorios (46), desapareciendo 48 horas después (48). A la auscultación pulmonar se anota la presencia de roncus, sibilancias, estertores finos diseminados en ambos campos pulmonares (46, 48, 95). En unos pocos casos en los cuales ha sido posible determinar el tiempo de la contaminación-ingestión de los parásitos (48), los síntomas se han presentado 8 a 15 días después. Las radiografías del tórax evidencian (46, 48) infiltrados alveolares perihiliares bilaterales no segmentarios, migratorios, en algunas oportunidades confluentes o nodulares escasos.

Raramente la infiltración tiene un patrón lobular (46). Las lesiones residuales pueden persistir por varios meses (48). La leucocitosis y la eosinofilia son importantes, notándose que ésta última alcanza su pico máximo cuando la sintomatología entra en fase de recuperación (46, 48) y persiste para desaparecer después de varias semanas. En la medula ósea se ha encontrado hiperplasia con eosinofilia (46). En el análisis de gases arteriales se puede demostrar hipoxemia severa (48), alcalosis respiratoria y en la espirometría (46-48) leve defecto restrictivo con importante obstrucción, alteraciones que regresan a lo normal una semana después. En los estudios histopatológicos pulmonares (46,95) se ha encontrado engrosamiento por edema de la pared alveolar con infiltración de leucocitos y acumulación perivascular de eosinófilos, organización alveolar con fibroblastos en la pared alveolar, bronquios y bronquiolos con material mucopurulento compuesto de neutrófilos y eosinófilos, larvas del parásito, cristales de Charcot-Leyden, reacción inflamatoria peribronquial con membranas hialinas subepiteliales y abundantes eosinófilos en la pared. En la biopsia de las lesiones de piel (46) se observó edema dérmico con eosinófilos perivenulares y en un caso de autopsia (95) se de-

mostraron en el hígado áreas con lesiones granulomatosas con necrosis central, rodeadas por zonas prominentes de eosinófilos y neutrófilos y células epiteloides y gigantes de tipo cuerpo extraño.

En los casos de *ascaris suum* (48) se ha encontrado también alteración de las pruebas de función hepática. En el esputo y en el lavado gástrico se pueden encontrar eosinófilos y estados larvarios del parásito (46, 48). Los estudios serológicos no han sido de ayuda para el diagnóstico de neumonía por *ascaris* (46). Aunque inicialmente pueden ser negativos los coprológicos posteriormente se pueden encontrar huevos de *ascaris* hasta en un 42% de los pacientes (46). Inmunológicamente se ha descrito (48) que el pico de los niveles de anticuerpos humorales precede a la eosinofilia en sangre y consiste en aumento de IgE encontrados en ascariasis (48, 49), toxocara (50), trichinosis (51) y de anticuerpos precipitantes de tipo IgM en ascariasis (48, 52).

El tratamiento puede ser sintomático o con esteroides (46, 48), obteniéndose dramática mejoría de los síntomas, la eosinofilia y aún de las alteraciones radiológicas en 72 horas. La evolución natural del proceso muestra pacientes asintomáticos dos semanas después del comienzo de las quejas (46).

En el caso asociado a *Entamoeba histolítica* (96), el paciente se quejó de tos persistente y "sabor metálico" durante tres meses. El examen físico inicial era normal, pero en la radiografía del tórax se encontró opacidad difusa en la mitad inferior del hemitórax derecho y en el cuadro hemático eosinofilia del 20%. Dos semanas más tarde la eosinofilia había subido al 41%, los cambios radiológicos iniciales habían casi desaparecido, pero había aparecido moteado difuso en la base izquierda. Tenía antecedentes de antiguo episodio diarreico severo y en el coprológico se encontraron quistes de *E. histolítica*. Cinco días después del tratamiento antiamibiano los síntomas habían desaparecido, el porcentaje de eosinófilos había bajado al 16% y unas semanas después la radiografía del tórax era completamente normal.

En los casos de ancylostomiasis (97-99, 105) se han descrito las lesiones papulares pruriginosas en el sitio de penetración de las larvas y

antes de 24 horas la típica erupción que se va formando al avanzar éstas. El paso linfático-sanguíneo las lleva al pulmón en donde son filtradas, dando como manifestaciones tos paroxística no productiva, fiebre leve, broncoespasmo y crepitancias, interpretados como bronquitis o bronconeumonía. Hay oportunidades en las cuales (99) el único síntoma fué la tos con signos físicos mínimos o ausentes (99).

Posteriormente llegan a la tráquea y luego son deglutidos, pudiéndose en este momento demostrarlos en el esputo (98). Es difícil encontrar huevos en las materias fecales (99, 105). Es posible demostrar eosinofilia en el esputo (97) acorde con la infiltración pulmonar (99) y persistiendo hasta por seis semanas a pesar de la mejoría radiológica. Las radiografías del tórax enseñan amplios infiltrados alveolares bilaterales en parches, los cuales ceden al término de días, con aparición de algunos nuevos. Estos infiltrados usualmente no aparecen antes del 7° día de sucedida la invasión cutánea (97). Si no se administran tratamiento los infiltrados continúan un curso migratorio por varias semanas. Pueden existir lesiones aisladas y los parches llegar o comprometer el 75% de los campos pulmonares. Se anotan eosinofilia hasta del 51% (99). Los estudios de capacidad vital se han encontrado normales (97). Se dan dos posibles explicaciones como causas de los infiltrados pulmonares; por una parte que sean debidos a la migración transpulmonar de las larvas o por su muerte en el pulmón, y de otra el que la larva permaneciendo subepidérmica, a veces hasta por tres meses antes de morir, elaborare una exotoxina que sensibiliza al huésped.

La eosinofilia tropical (107-112) constituye una entidad de mayor incidencia entre los 20 y los 40 años, con predominio del sexo masculino. El patrón clínico encontrado en el 90% de los casos está conformado por tos crónica irritativa paroxística, con producción de escaso esputo mucoso, pocas veces con estrías de sangre. Puede existir además fatiga, leve disnea de esfuerzos, ligera temperatura y pérdida de peso. A la auscultación pulmonar se encuentran crepitaciones, roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares. Corrientemente hay eosinofilia masiva en el 90% de los casos, con

más de 4.000 por milímetro cúbico, además de aumento de la VSG.

Un aspecto llamativo lo constituye su dramática respuesta a los arsenicales y a la dietilcarbamicina; los síntomas disminuyen desde la primera inyección y antes de un mes el paciente se encuentra bien. Hay además reducción inmediata importante y luego gradual del número de eosinófilos, con iguales cambios apreciables en el aumento de la VSG. Como contraparte de ésta respuesta se piensa que microfilarias pudieran ser las responsables de la enfermedad, involucradas de una manera directa. Después del tratamiento se pueden observar recaídas o reinfecciones hasta en el 10% de los casos, pero con igual buena respuesta a él.

La distribución geográfica de la enfermedad implica áreas endémicas con alta temperatura y humedad (150-152). Dentro de los estudios realizados para comprobar su etiología se han observado reacciones positivas de fijación de complemento para filaria de 1:10 o mayor en casi todos los casos, las cuales se hacen negativas dentro de los 4 meses del tratamiento. Se informa de aumentos de IgM y de IgG (153). Se han hecho grandes esfuerzos para determinar la manera de transmisión de la enfermedad; para ello muchos especímenes de enfermos en todos los estados de la enfermedad se han introducido a voluntarios, sin que se haya logrado su transmisión. Hasta el momento no está definido el huésped definitivo, el vector, ni la especie o especies de filaria causantes.

No se han aislado conclusivamente microfilarias en la sangre o los tejidos; sin embargo en un informe de biopsias pulmonares se habló de haber encontrado dentro de las lesiones "partes degeneradas de microfilarias" (154).

En un caso de autopsia la lesión pulmonar reveló granulomas de tipo cuerpo extraño, algunos de los cuales mostraban necrosis compuesta de substancia eosinofílica (107). En biopsias de hígado no se demostraron granulomas sino infiltración periportal de leucocitos, (107) cambios que han sido hallados en pacientes con filariasis.

Las radiografías del tórax pueden ser normales, pero generalmente encontramos que el hallazgo más común consiste en el aumento fi-

no o grueso de las marcas en ambos campos pulmonares, más pronunciado en las regiones inferiores.

La segunda anomalía en frecuencia la constituye un moteado de numerosas sombras redondeadas de bordes mal definidos, con tamaño que puede llegar hasta 4 mm de diámetro, bien aparentes también en las regiones inferiores. Esta uniformidad hace pensar en una diseminación linfática o hematogena. Menos frecuentemente se pueden encontrar opacidades más grandes, homogéneas, o extenso aumento de las marcas y del moteado y/o numerosas opacidades homogéneas.

Hay casos en los cuales se diagnosticó además tuberculosis pulmonar, la que cuando era radiológicamente activa, progresó al curarse la eosinofilia tropical. En algunos pacientes se han observado las alteraciones radiológicas por varios meses, notándose su persistencia hasta que el tratamiento fue instaurado, después de lo cual las sombras pulmonares tienden a desaparecer durante las seis primeras semanas, permaneciendo visible la acentuación de las marcas por mucho más tiempo. Sombras hiliares aumentadas y/o adenopatías son más frecuentes en los niños.

Desde el punto de vista funcional respiratorio se piensa que en la historia natural de la enfermedad hay inicialmente un defecto obstructivo y que posteriormente se añade un defecto restrictivo a medida que la enfermedad progresa. Con el tratamiento la C.V. y la C.T.P. regresan cerca a lo normal, mientras el V.E.F. 1" mejora, pero permanece por debajo de lo normal.

En un informe se demostraron huevos de *Trichuris trichiura* (105) en las materias fecales, pero el comportamiento fue similar al de la eosinofilia tropical y respondió al tratamiento con mapharsen.

En la revisión de los 20 casos de *larva migrans visceral* (112), se encontró en niños pequeños el antecedente de geofagia estando en contacto con perros, hepatomegalia, anemia, fiebre, extrema eosinofilia, palidez, tos, broncoespasmo, anorexia, pérdida de peso o falla para ganarlo; en unos pocos, leve esplenomegalia. Solo cuatro tuvieron síntomas respiratorios, pero en siete fue posible demostrar mo-

teado difuso en ambos campos pulmonares. Sin embargo sabemos que los síntomas y signos respiratorios pueden ser alarmantes, llegando hasta severa insuficiencia respiratoria (112, 151, 153). La leucocitosis alcanzó hasta 120.000 por milímetro cúbico, con eosinófilos del 90%. Se puede también encontrar hiperglobulinemia. El parásito puede migrar a cualquier órgano (150, 151) siendo el responsable de la lesión pulmonar, de la encefalitis, de lesiones osteolíticas en cráneo (112) y de miocarditis. También puede ir a medula espinal, intestino, ganglios linfáticos, riñones, piel y ojos. Su presencia en el hígado puede encontrarse hasta en el 65% de los casos, siendo uno de los órganos más abordables para comprobar el diagnóstico, demostrándose en las biopsias múltiples granulomas eosinofílicos, algunos de ellos con larvas de *toxocara canis*. Se puede además estudiar el material de biopsia no fijado o después de su digestión, para ver las larvas intactas. Estas se han aislado también en el esputo (155).

El tratamiento puede seguir varias modalidades; los casos leves probablemente no requieran terapia, para los moderados se ha administrado dietilcarbamicina con respuesta de la mayoría de las manifestaciones, pero con persistencia de la eosinofilia. Recientemente se empezó a emplear el thiabendazole (56-157). En el paciente con lesión ocular y ceguera, ésta última persistió después del tratamiento. En los casos de compromiso pulmonar muy severo los esteroides han sido de utilidad. Se usó la radioterapia local con buena respuesta en el paciente con la lesión ósea del cráneo.

El pronóstico en general es bueno, ya que la mayoría de los pacientes quedan bien, aunque ha habido secuelas y aún muertes (150, 151).

Los casos de strongiloidiasis informados en Jamaica (11) se presentaron en personas con mala nutrición, hepatomegalia, hígado graso, ascitis, edemas y pérdida de peso. Se destacan los síntomas gastrointestinales como la diarrea o aún esteatorrea, vómito y dolor abdominal. Respiratoriamente se encontró dolor torácico, roncus y crepitaciones en bases pulmonares. En unos pocos se notó ausencia de eosinofilia. Los huevos y larvas se aislaron de materias fecales, esputo y aspirado duodenal. En las biop-

sias de duodeno se encontraron severos cambios inflamatorios, alteración de las vellocidades y formas adultas del parásito. En casos de mortalidad los parásitos fueron hallados tanto en la luz duodenoyeyunal como en su pared, pulmón, corazón, hígado, riñón, glándulas y linfáticos del píloro y de la mucosa del colon, capa muscular de la vesícula.

**J qpi qu**La individualización de la aspergillosis broncopulmonar alérgica comenzó con los trabajos de Hinson (113), demostrándose mas tarde (158) la hipersensibilidad cutánea y bronquial y los anticuerpos precipitantes en el suero para extractos de *A. fumigatus*. Los criterios diagnósticos para ella han sido (114, 120, 158-162): pacientes generalmente asmáticos, que hacen infiltrados recurrentes y eosinofilia, con reacciones positivas en piel, inmediatas y tardías, a antígenos de aspergillus, presencia de anticuerpos precipitantes a antígenos de aspergillus, niveles altos de IgE y cultivo de esputo positivo para aspergillus.

La condición afecta por igual a personas de ambos sexos; en algunas de ellas por sus oficios agrícolas es posible deducir su contacto con esporas del hongo; se ha informado también niños de corta edad (120).

El asma puede ser de iniciación temprana o tardía acompañada de atopías. En los que se inicia tempranamente, los síntomas se han padecido durante muchos años antes de que aparezcan las sombras pulmonares; en cambio en los segundos, las sombras pulmonares aparecieron dentro del primer año de experimentar los síntomas indicando que la alergia específica al hongo juega un papel importante. Los síntomas respiratorios son tos productiva, fiebre, hemoptisis y en algunos casos expectoración de moldes de esputo. Se ha visto que nuevas sombras radiológicas se asocian a exacerbación de la disnea y al dolor torácico. Los cambios radiológicos revelan opacidades segmentarias contraídas, mas frecuentemente localizadas en los lóbulos superiores y en los segmentos apicales. Su persistencia oscila entre una semana y seis meses. Hay además impactación mucoide de grandes bronquios (116), vista como sombras continuas con el hilio proximalmente y con terminación en rama distal, en su mayoría localizadas en los lóbulos superiores

y en el segmento donde estaba la opacidad que persisten por varios meses y pueden recurrir. Con las broncografías se determinan bronquiectasias saculares proximales, especialmente en lóbulos superiores, con patrón bronquial distal normal (163). Cuando el proceso tiende a persistir se aprecia retracción pulmonar y opacidades lineares en los lóbulos superiores.

Con esteroides administrados por largo tiempo los pacientes se mantienen libres de síntomas respiratorios y de sombras radiológicas (162), aunque algunos, sin embargo, continúan presentando ambas manifestaciones. Se cree que aquellos pudieran prevenir el desarrollo de bronquiectasias y daño pulmonar (120). El empleo de esteroides inhalados pudiera tener aplicación en su control (164), al igual que los antimicóticos en aerosol (162).

Las precipitinas se pueden demostrar en todos los pacientes; los que poseen mayor cantidad tienen mayor incidencia de impactación mucoide de bronquio, comienzo más temprano y mayor duración de los síntomas y también mayor frecuencia de sombras pulmonares.

El hallazgo del *A. fumigatus* en el esputo y de eosinófilos de más de 500 por mm cúbico coinciden con la presencia de las sombras pulmonares. La mayoría de las manifestaciones de la enfermedad van cediendo con los años (159) a pesar de continuar mostrando el aspergillus en el esputo; otros quedan con contracciones de los lóbulos superiores y obstrucción fija al flujo aéreo, algunos de los cuales, con la administración esteroidea, no vuelven a presentar sombras pulmonares. Unos pocos pueden morir de insuficiencia respiratoria (161-162) con severas bronquiectasias y fibrosis. Se cree que reacciones de hipersensibilidad tipos I, III y IV son las causantes de las manifestaciones en piel, dilataciones bronquiales y/o las sombras pulmonares (160, 162, 165-167).

Los cambios patológicos afectan la vía aérea y/o el alveolo. La mucosa muestra metaplasia escamosa, infiltrado mural importante de eosinófilos, como también de linfocitos y células plasmáticas, bronquiolitis obliterativa y en los tejidos vecinos, focos de neumonía eosinofílica (9). La tercera parte de los pacientes tiene impactación mucoide (168).



La granulomatosis Broncocéntrica(9, 169) recientemente definida, es una entidad que se presenta con igual frecuencia en ambos sexos, en edades variables, siendo algunos de ellos asmáticos crónicos. El asma ha empezado usualmente desde la niñez y en algunos se obtiene historia de atopía. Los síntomas pueden estar superpuestos a las manifestaciones de asma bronquial o representar exacerbaciones de ella, con tos y producción de esputo teñido con sangre. Otras quejas han consistido en dolor torácico, fiebre y disnea. Estos síntomas generalmente persisten por varias semanas antes de hacerse el diagnóstico. La eosinofilia llegó hasta el 46%. Infrecuentemente se aisló el aspergillus del esputo y a los pocos pacientes a los cuales se les practicaron pruebas cutáneas para él, fueron negativas. En otros las precipitinas del suero sí fueron positivas.

Cuando el paciente no es asmático, padece la enfermedad a edad mas avanzada y no tiene historia de atopía. Los síntomas son mínimos y hacen relación a molestias nasales, de orofaringe, dolor torácico, tos, hemoptisis, fiebre y broncoespasmo. Estos síntomas también han persistido por varias semanas antes de lograrse un diagnóstico. La eosinofilia para este grupo es modesta y las precipitinas son negativas al igual que el esputo.

En la mayoría la imagen radiológica mostró consolidación parenquimatosa, atelectasia o infiltrado neumónico de menos de un lóbulo. Estas consolidaciones son debidas a neumonías a veces eosinofílica y obstructiva. También se encontraron imágenes nodulares grandes o masas sugestivas de neoplasia. Puede sin embargo existir patrón nodular pequeño o mixto nodular y lial. Estas imágenes corresponden a enfermedad de pequeñas vías o bronquiolititis obliterativa. En las 3/4 partes de los casos las lesiones fueron unilaterales, predominando en los lóbulos superiores.

Para todo el grupo de pacientes el diagnóstico diferencial mas importante fue el de carcinoma. En las broncografías se ha encontrado obstrucción bronquial segmentaria y bronquiectasias. Macroscópicamente se observan los bronquios y bronquiolos llenos de material semejante a queso blanco amarillento, algunas veces con impactación mucoide de bronquio.

Microscópicamente la lesión está centrada en la vía aérea estando compuesta por numerosos granulomas necróticos en áreas adyacentes a arterias pulmonares. Durante los estadios iniciales de la lesión se encuentra reemplazo del epitelio por células epitelioides en forma de huso, avanzando hasta la formación de granulomas, siendo posible dentro de éstos identificar los restos elásticos de su pared. El material que llena la luz de la vía aérea puede semejar caseonecrosis. En la mayoría de los casos, en el tejido peribronquial, se encuentra infiltrado de células, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Es posible ver células gigantes a cuerpo extraño. Usualmente hay infiltrado intersticial con este mismo tipo de células y depósitos intraalveolares de fibrina. Se ha identificado vasculitis, la cual es aparentemente secundaria a la lesión broncocéntrica, llegando en algunos casos a ser bastante extensa.

En los bronquios proximales hay infiltración submucosa de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos y aún granulomas no caseificantes. Finalmente se describen severa condritis con destrucción y reabsorción de cartílago y presencia de hifas no invasivas en el material pulmonar resecado. Los esteroides han sido benéficos en el manejo de estos pacientes.

Liebow (9) pensaba que la aspergillosis broncopulmonar alérgica podía ser expresión patológica a ciertas especies de organismos, con lesiones microgranulomatosas, impactación mucoide de bronquio, neumonía eosinofílica o granulomatosis broncocéntrica.

*Otros.* Algunas de las condiciones que agrupamos bajo el título de "otros" también siguen el curso benigno a que nos venimos refiriendo, por ejemplo el asociado a sensibilidad a vapores de nickel (122), en el cual el paciente desarrolló ataques asmáticos, dermatitis eczematosa, eosinofilia del 52% e infiltrado radiológico consistente en áreas de consolidación en parches bilaterales. Fue demostrada sensibilidad cutánea al nickel y con el aislamiento de este agente ofensor, se logró la remisión de sus alteraciones en tres meses.

Con la inyección del aceite etiodizado empleado para linfografiografía (123), se describieron dos casos, que presentaron tos, fiebre, calofríos, cianosis, disnea, dolor torácico, hemop-

tisis, estertores en ambas bases pulmonares y eosinofilia, además de infiltrados pulmonares en parches bilaterales e hipoxemia, dos y seis días después de la inyección del medio de contraste; diez días después las alteraciones habían desaparecido.

Existe el informe de un paciente (127) que dos semanas después de exposición a humo en un incendio, desarrolló debilidad, disnea, tos no productiva con radiografía inicial del tórax normal y cuadro hemático con 8% de eosinófilos. Posteriormente aparecieron infiltrados en parches en ambos pulmones los cuales empezaron a mejorar dejando ver un patrón miliar. Su leucocitosis se hizo importante llegando a 32.000 con 55% de eosinófilos. Se administró prednisona lográndose una dramática respuesta clínica, radiológica y de la eosinofilia. El paciente asociado a sensibilidad al centeno (94) sufría de severa fiebre del heno y asma bronquial. Los Rx del tórax mostraron infiltración pulmonar en parches en ambos campos, leucocitosis de 12.700 con 46% de eosinófilos y aumento de la V.S.G.; la biopsia pulmonar mostró alveolos llenos de exudado con numerosos macrófagos y eosinófilos. Recibió terapia esteroidea y a los tres meses la eosinofilia era del 11% y las lesiones radiológicas habían casi desaparecido.

En el reporte de los dos casos asociados a reacción positiva de aglutinación para *bruce-lla abortus* (128), una paciente padeció por varios años de fiebre recurrente, pérdida de peso, síntomas gastrointestinales no definidos, para luego desarrollar calofríos, tos no productiva y taquipnea; a la auscultación solo se encontraron ocasionales estertores en los ápices. En las radiografías se apreciaron intensos infiltrados bilaterales y en el cuadro hemático leucocitosis y eosinofilia hasta del 40%. Estas alteraciones mejoraron espontáneamente, para un mes mas tarde evidenciar exacerbación y cinco meses después ceder completamente. En el segundo caso los síntomas consistentes en calofríos, fiebre, tos y disnea, se desarrollaron mas rápidamente, aunque se quejaba crónicamente de anorexia y marcada pérdida de peso. Al examen se encontró emociada, con estertores en ambos campos pulmonares, y en la radiografía infiltrados de predominio intersti-

cial y leucocitosis de 15.000 con 42% de eosinófilos. Catorce meses después, sin tratamiento, las alteraciones habían desaparecido.

En los casos de coccidiomicosis (131), uno comprobado en ganglio linfático y piel, hubo fiebre, calofríos, dolores musculares, eosinofilia progresiva hasta el 89%, infiltrado nodular pulmonar inicialmente en el pulmón derecho, luego en el izquierdo e infiltración eosinofílica de la medula ósea. A los 7 meses las lesiones pulmonares habían desaparecido y solo al 8º mes la eosinofilia había bajado el 6%. El otro tenía síntomas sugestivos de infección del tracto superior de dos semanas de evolución, seguidos luego de debilidad y dolor subesternal al toser. La radiografía del tórax inicial fue normal, pero siete días después aparece aumento de las marcas vasculares hacia los hilios y posibles adenopatías en el hilio izquierdo; a los que 10 días mas tarde se suma infiltrado nodular parenquimatoso. La eosinofilia llegó hasta el 27% y los estudios serológicos fueron positivos para coccidiomicosis. A los tres meses las radiografías del tórax se normalizaron al igual que el cuadro hemático. Ninguno de los dos casos recibió terapia específica. La neumonía eosinofílica pertusoide (134), enfermedad descrita en niños muy pequeños, se caracteriza por accesos de tos, disnea y mínima elevación de la temperatura. A la auscultación se puede oír estertores, acompañados de leucocitosis, eosinofilia e infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales. Su curso es benigno, la eosinofilia regresa en un mes y los infiltrados pulmonares en menos de 1 y 1/2 meses. Se ha encontrado aumento de IgM y de la IgG sin que se haya podido aislar un microorganismo productor. Seguidamente vamos a ilustrar esta forma de presentación mostrando nuestra experiencia con 5 pacientes; los 4 primeros desarrollaron el típico síndrome de Loeffler; el quinto siguió un patrón radiológico diferente que planteó otras posibilidades de E.E.P.

Caso 1. Corresponde a una mujer de 67 años de edad, remitida en 1977 para estudio de nódulo pulmonar, encontrado en una radiografía del tórax, tomada por presentar tos seca de varios días de evolución. Un estudio radiológico de años antes mostraba ya la lesión nodular. El día que se le fueron a practicar unos tomogramas para caracterizar mejor el nódulo, también se le tomó nueva placa de tórax (Figura 1), en la cual aparece un foco

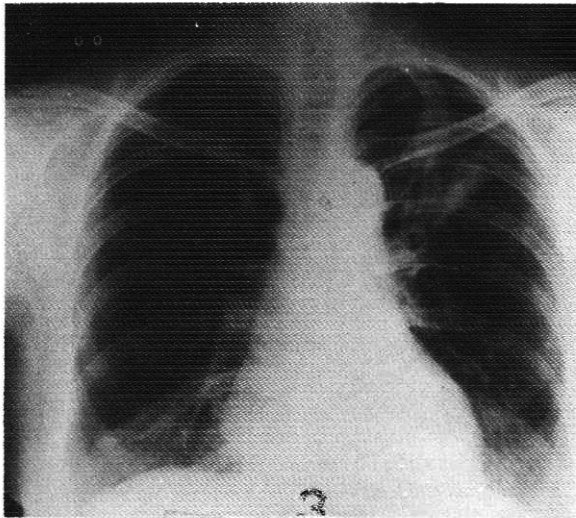


Figura 1. Obsérvese el infiltrado infraclavicular izquierdo.

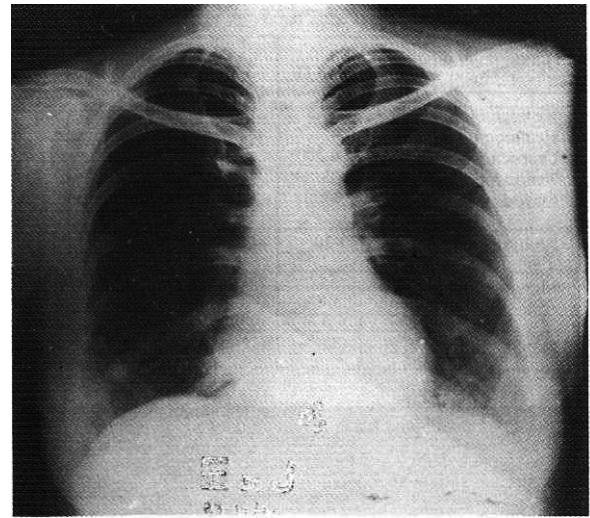


Figura 2. Desaparición del infiltrado. Nótese el nódulo basal derecho.

de condensación parenquimatosa, homogéneo, mal definido en sus bordes, localizado en la región subclavicular izquierda. El examen físico no mostraba ninguna alteración de importancia. El cuadro hemático reveló leucocitosis de 13.500, con 17% de eosinófilos, valores que tres días después habían bajado a 11.000 y 11% respectivamente y posteriormente estaban dentro de lo normal (Tabla 2). Se obtuvo además normalización radiológica a los 5 días (Figura 2). Tres exámenes de materias fecales fueron negativos para parásitos intestinales. No recibió ninguna medicación. Por su tiempo de evolución y características, el nódulo fue catalogado como posible granuloma calcificado.

Caso 2. Hombre de 51 años visto en febrero de 1.980 por presentar episodio caracterizado por dolor torácico anterior derecho y tos, con producción de esputo mucoides de 7 días de evolución, sin fiebre o disnea. Tenía antecedentes de craneotomía realizada un mes antes por hematoma subdural crónico infectado, temporo parietal derecho. Posteriormente se le había formulado Epamin, el cual tomaba regularmente. En el examen físico no se encontraron anomalías. Los Rx del tórax mostraron (Figura 3) un foco de condensación parenquimatosa paratraqueal inferior, homogéneo, de bordes mal definidos localizado en el lóbulo superior derecho.

Tabla 2. Cuadros hemáticos del caso 1.

	XI-18-77	XI-23-77	XI-25-77
Hemoglobina	12.3	12	12.4
Hematocrito	40	39	40
Leucocitos	13.500	11.000	7.500
Segmentados	55	61	71
Eosinófilos	17	11	5
Linfocitos	25	27	24
Monocitos		1	
Cayados	3		
V.S.G.	22 mm/h	10 mm	5 mm

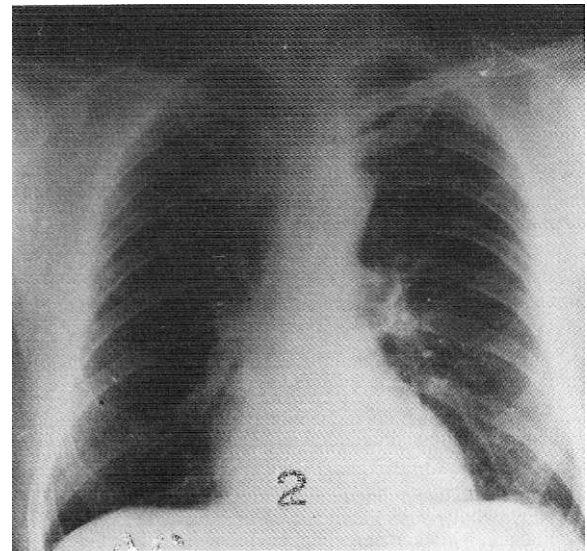


Figura 3. Foco paratraqueal derecho.

Tabla 3. Evolución del cuadro hemático del Caso 2.

	19-II	25-II	3-III	10-III	V
Hemoglobina	12.9	13.5	13	13.3	13.5
Hematocrito	43	45	44	46	46
Leucocitos	7.900	6.300	5.000	5.800	5.400
Neutrófilos	50	33	23	37	48
Linfocitos	36	37	55	45	50
Eosinófilos	14	30	21	17	2
Monocitos			1		

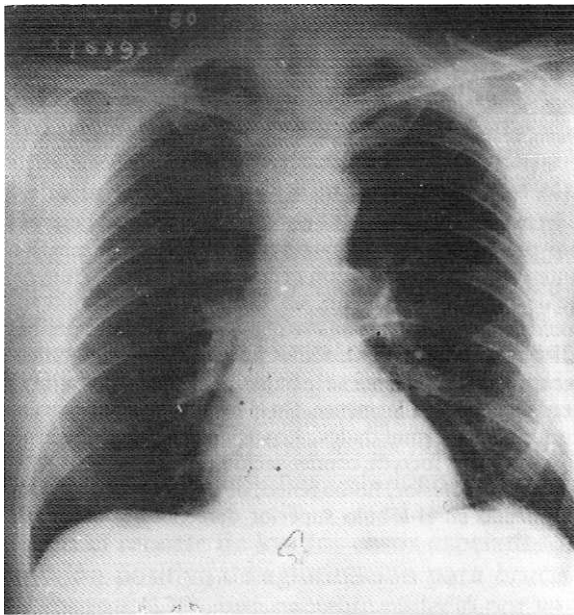


Figura 4. Notoria mejoría del infiltrado a la primera semana.

El cuadro hemático reveló 7.900 leucocitos, con 14% de eosinófilos; su evolución favorable se aprecia en la Tabla 3. En el control radiológico a los 7 días, (Figura 4) la imagen casi ha desaparecido. Concomitantemente con la mejoría radiológica y la normalización del cuadro hemático se observó desaparición de los síntomas. Tres exámenes de materias fecales fueron negativos para parásitos intestinales. Ha continuado en tratamiento con Epamin.

**Caso 3.** Bacterióloga de 27 años, quien en febrero de 1.980 comenzó a acusar tos seca, con sensación de molestia en la región infraclavicular derecha y anorexia, sin fiebre, diaforesis o pérdida de peso. El examen físico se encontró dentro de lo normal. La radiografía del tórax de febrero 14 de 1.980, (Figura 5) muestra un foco de condensación parenquimatoso de bordes mal definidos,

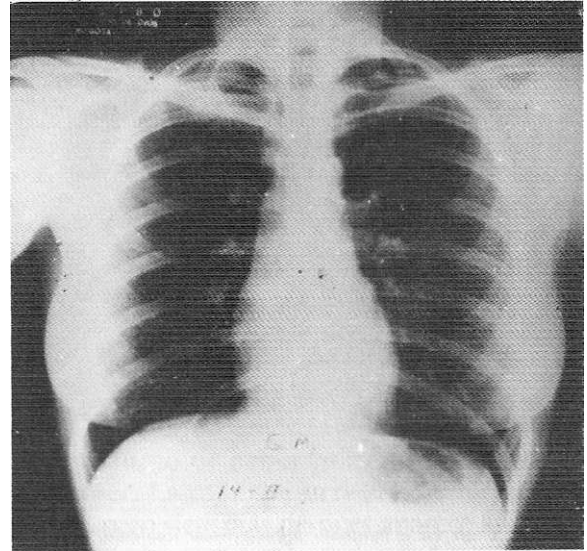


Figura 5. Presencia de foco retroclavicular derecho.

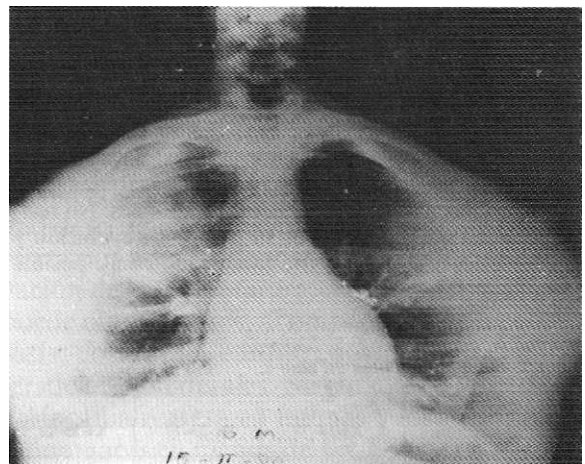


Figura 6. Mejor visualización del infiltrado del lóbulo superior derecho en el apicograma.

localizado en la región retroclavicular derecha. En el epicograma (Figura 6) el foco es más aparente.

Tenía una radiografía del tórax previa, de junio de 1.979, la cual era completamente normal. En el cuadro hemático inicial se demostró eosinofilia del 12% sin cambios en la V.S.G.; su evolución puede verse en la Tabla 4. Los síntomas desaparecieron rápidamente, normalizándose la placa de tórax a los 6 días.

La tuberculina fué positiva. Los coprológicos negativos para parásitos intestinales. La glicemia, nitrógeno uréico, proteínas, colesterol, bilirrubinas y transaminasas fueron normales. Un lavado y cepillados bronquiales del lóbulo superior derecho fueron negativos para gérmenes comunes y BK. No recibió terapia.

Tabla 4. Cuadros hemáticos del caso 3

	18-II	21-II	10-III
Hemoglobina	13.2	13.2	14.2
Hematocrito	42	41	44
Leucocitos	7.200	5.920	5.600
Neutrófilos	56	42	46
Eosinófilos	12	10	5
Basófilos	1		
Linfocitos	31	43	49
Monocitos		5	
V.S.G.	6 mm/h	7 mm	4 mm

**Ecuq'60** Química Farmacéutica de 35 años, quien a mediados del mes de febrero del 83 empezó a experimentar cansancio, fatiga y taquicardia. Días después sensación de prurito faríngeo acompañada inicialmente de tos seca, lo cual posteriormente fue productiva con secreción amarillo oscuro con pintas de sangre. Tenía además la sensación de "burbujeo torácico" manifiesto con los movimientos respiratorios y dolor en región precordial propagado a la región posterior y hombro del mismo lado, acentuado con la tos. Presentó además febrícula y diaforesis acentuada. Una radiografía del tórax (Figura 7) evidenció la presencia de un foco de condensación parenquimatoso en el lóbulo inferior izquierdo, de bordes mal definidos, el cual en la placa lateral tiene una forma alargada por debajo de la cisura (Figura 8). En el control, cinco días después, los cambios son casi imperceptibles.

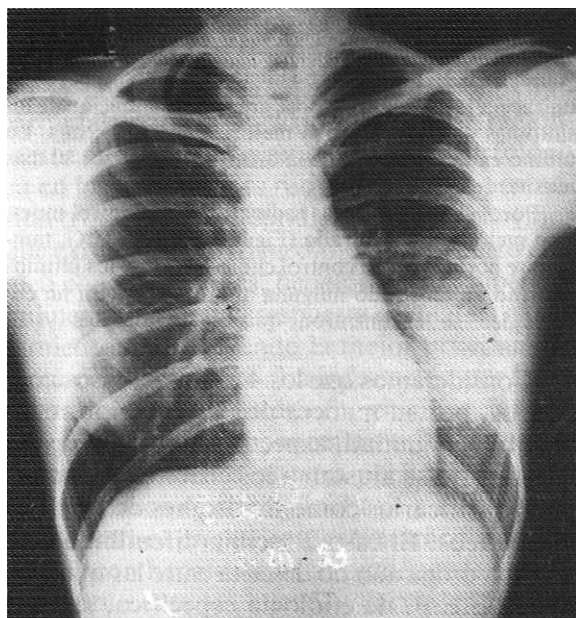


Figura 7. Presencia de foco basal izquierdo.

Tabla 5. Cuadros hemáticos del caso 4.

	19-I	I-III	5-III	10-III	28-III
Hemoglobina 1	12	14.9	13.5	13.8	12.5
Hematocrito	38	46	43	44	43
Leucocitos	11.500	11.200	11.650	9.000	9.000
Segmentados	76	45	41	43	50
Linfocitos	22	29	33	47	45
Eosinófilos	2	26	26	10	5
V.S.G.	37	27	22	22	18

El cuadro hemático inicial mostró una leve leucocitosis con eosinofilia del 27%, cuya evolución se aprecia en la Tabla 5, en la que se incluye además un cuadro realizado en enero de 1.983, época en la que la paciente presentó una rubéola.

Al día siguiente, correspondiendo con la radiografía inicial, a la auscultación pulmonar se encontró frote pleural y escasos estertores húmedos en campo medio posterior izquierdo, alteraciones que rápidamente desaparecieron. Se anotó además anorexia acentuada y artralgias en rodillas y manos; todos estos síntomas fueron desapareciendo gradualmente. Los Rx de manos, curva de tolerancia a la glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, parcial de orina fueron normales. El R.A. test y las células L.E. fueron negativos. En los coprológicos se encontró tricocéfalos, E. nana y quistes de giardis. El E.C.G. solo mostró leve taquicardia. Inicialmente recibió terapia antibiótica.

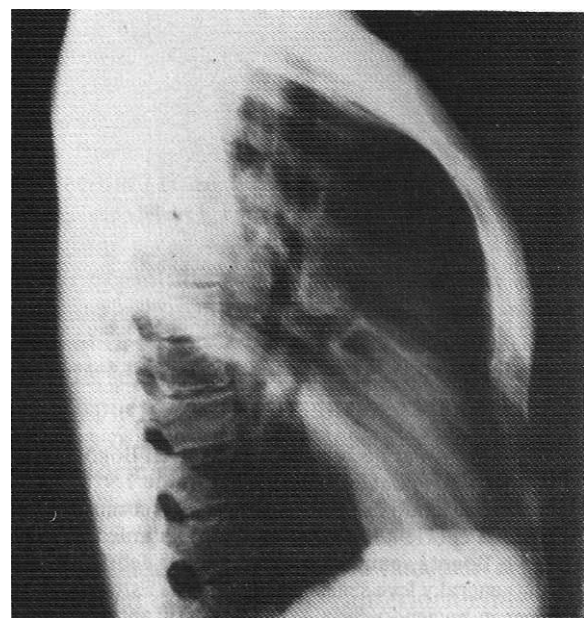


Figura 8. Disposición subpleural siguiendo la cisura.

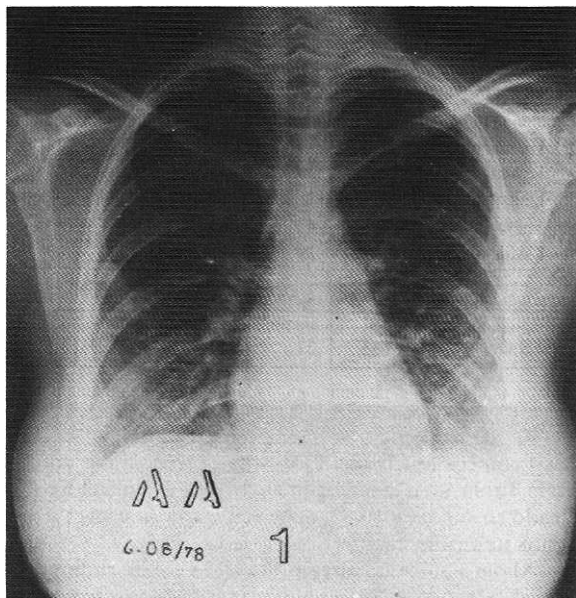


Figura 9. Infiltrados intersticiales especialmente basales.

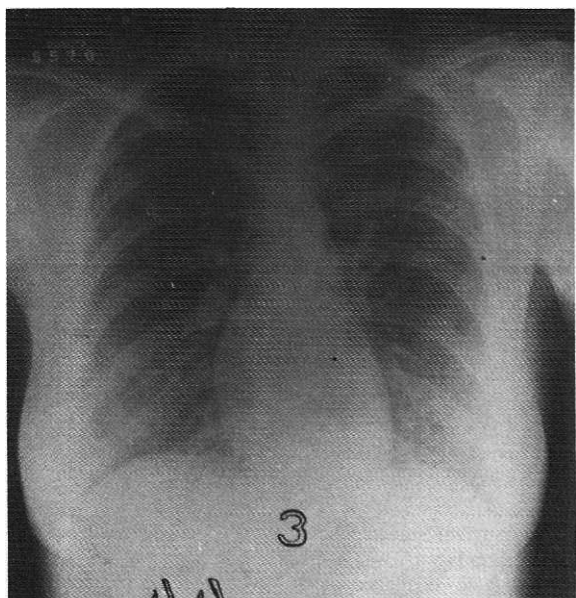


Figura 10. Importante reducción de las lesiones 4 días después.

**Caso 5.** Mujer de 20 años, residente en Bogotá, estudiante de antropología, vista en agosto de 1.978. Había estado trabajando durante un mes en una comunidad indígena en el oriente colombiano. Un día antes de su regreso a Bogotá, empezó a experimentar febrícula, malestar general y leve sensación de disnea. Estos síntomas se fueron haciendo cada vez más importantes acompañándose de dolor torácico, tos con producción de espu-

Tabla 6. Cuadros hemáticos del caso 5.

	VIII-8	VIII-10	VIII-16	VIII-25	IX-8	IX-30	X-24
Hemoglobina	13.3	13.3	12.4	12.5	12.5	12	14.5
Hematocrito	41	40	39.1	41	42	41	45
V.S.G.	37	32	18	7	10	2	4
Leucocitos	22.500	14.800	6.857	7.000	9.000	9.000	8.000
Neutrófilos	8	21	25	45	52	48	59
Eosinófilos	74	49	11	15	13	15	7
Linfocitos	12	25	59	34	30	33	34
Promielocit.	1						
Plasmocitos	1						
Cayados	3	3					
Monocitos	2	2	6			5	4

to mucoso, cianosis y disnea franca. No tenía antecedentes de importancia. El examen físico reveló una paciente moderadamente cianótica, disnéica, febril, taquicárdica. A la auscultación pulmonar se encontraron crepitancias basales bilaterales, así como también taquicardia, P2 aumentado y presencia de S4. No se encontraron hepato o esplenomegalia, adenopatías o edemas.

Los Rx del tórax iniciales en (Figura 9) mostraron infiltrado de tipo intersticial diseminado en ambos campos pulmonares con confluencia hacia las bases, dando aspecto de "vidrio esmerilado". La glicemia, nitrógeno uréico, creatinina, transaminasas, bilirrubinas, antígenos febriles y uroanálisis estaban dentro de lo normal. El estudio inmunológico fue negativo. En el cuadro hemático se encontró leucocitosis importante con 74% de eosinófilos, cuya normalización se logra 45 días después (Tabla 6). En el E.C.G. se aprecian signos de sobrecarga de ventrículo derecho. Los gases arteriales evidenciaron pH 7.450, PC# 2 25 mm Hg, pO<sub>2</sub> 45 mm Hg, bicarbonato standar y B. E. normales. Se inició oxigenoterapia y digitalización lenta, observándose gradual disminución de los síntomas y signos clínicos y mejoría de la hipoxemia. Lo último en desaparecer fué la disnea de esfuerzo, 30 días más tarde.

Pocos días después las radiografías de control muestran mejoría del infiltrado (Figura 10). El E.C.G. también se normalizó. El control clínico durante los últimos años no ha mostrado ninguna anomalía. En un coprológico se encontraron quistes de giardias y E. Histolítica.

Consideramos que los 4 primeros casos analizados, por su manera de presentación, evolución, benignidad, aspectos radiológicos y de laboratorio se ajustan a los criterios definidos para clasificarlos como Síndromes de Loeffler idiopáticos. El caso 2 recibía difenilhidantoina, una droga aún no descrita entre las que producen E.E.P. de etiología específica, sin que el paciente experimentara además signos de hiper-

sensibilidad generalizada, que constituyen una de las manifestaciones más frecuentes de este tipo de reacciones. Es sabido que en las alteraciones por drogas se obtiene mejoría con el retiro del agente ofensor y también el que con la reexposición aparece nuevamente el complejo sintomático, radiológico y de laboratorio. En nuestro paciente todo cedió a pesar de haber continuado tomando la droga ininterrumpidamente.

Los exámenes de materias fecales fueron negativos en los tres primeros casos para parásitos intestinales, no así en los casos 4 y 5 en los cuales se encontraron huevos de tricocéfalo, *E. Nana* y quistes de giardia y quistes de giardia y *E. Histolítica* respectivamente. Se observó remisión clínica sin recibir terapia específica. En el caso 5, por su patrón radiológico, severidad de las alteraciones clínicas e importante eosinofilia, se nos plantearon otras posibilidades diagnósticas, como las de E.E.P. secundaria a ingestión de drogas, diagnóstico que se descartó ya que la paciente negó toda ingestión de ellas. Con la presencia de la *E. Histolítica* podemos decir que, contrariamente a lo informado (96), no tuvo el antecedente de la disentería y no recibió tratamiento específico, con el cual se logró el control del proceso en el caso descrito.

El paciente que se tiene descrito asociado a *trichuristrichura* (103) tuvo un comportamiento similar al de la eosinofilia tropical, cosa no observada por nosotros. Para considerar la posibilidad de ancylostomiasis nos faltaron las lesiones en el sitio de la penetración, existiendo además gran diferencia morfológica en las alteraciones radiológicas. La eosinofilia tropical es una condición que no sabemos que exista en nuestro medio, sigue un curso crónico con adenopatías, hepatomegalia, hiperglobulinemia y con una respuesta dramática al tratamiento constituyendo la mejor prueba indirecta del diagnóstico. La infestación por larva migrans visceral se ha descrito en niños con geofagia, hepatomegalia, anemia y otros datos que no corresponden a nuestra paciente.

Los casos de strongiloidiasis y E.E.P. han sido descritos en pacientes severamente desnutridos, con hepatomegalia, pudiéndose demostrar fácilmente los huevos y larvas en las materias fecales. No es posible en este caso des-

cartar completamente la infestación por áscaris, aunque no tuvo urticaria y los coprológicos fueron negativos, ya que en un 58% de estos pacientes no se pueden demostrar los huevos de los parásitos.

El Síndrome Hipereosinofílico es menos probable ya que ocurre casi exclusivamente en hombres, se acompaña de cardiomegalia, soplos, fibrosis endomiocárdica, enfermedad cerebral, pulmones claros e hipertensión pulmonar.

Finalmente consideramos también la periarteritis nudosa, pero es muy raro que en esta enfermedad estuviera limitada solo al pulmón, ya que casi siempre hay indicios de compromiso multisistémico con hipertensión arterial, manifestaciones de los sistemas nerviosos central o periférico y lesión renal.

Finalmente queremos recordar que en el Síndrome de Loeffler idiopático puede ocasionalmente encontrarse un infiltrado radiológico con patrón intersticial (94), como en nuestra paciente, y que nos queda por investigar el posible papel etiológico que pudieron desempeñar las giardias en la producción de la E.E.P.

Forma prolongada. La constituye la neumonía eosinofílica crónica (66, 170-181) entidad reconocida principalmente en mujeres de edad media y aún en niños de 1 año, haciéndose notoria la cronicidad de los síntomas: calofríos, fiebre alta, sudoración nocturna, pérdida de peso, severa disnea, dolor torácico y tos con producción de esputo mucoide. En algunos de ellos se desarrolla concomitantemente asma bronquial. Casi invariablemente todos han recibido tratamiento antibiótico para neumonía viral bacteriana o TBC. En el examen pulmonar solo se encuentran escasos estertores. Los cambios radiológicos típicos (174) están constituidos por opacidades densas de bordes mal definidos, que pueden desaparecer o extenderse, sin distribución segmentaria o lobar, dispuestas periféricamente en las regiones apicales o axilares y aún basales. Pueden tomar la forma de "pequeños bolsillos de fluido pleural"; se han llamado descriptivamente "el reverso del edema pulmonar". En algunas oportunidades al reaparecer lo hacen en el mismo sitio en donde estaban anteriormente. La presencia de derrame pleural es rara y se han

observado en el sitio de la resolución radiológica, líneas oblicuas y verticales. Los cambios en el cuadro hemático pueden ser anemia, eosinofilia hasta de un 89% y aumento de la V.S.G. En unos pocos enfermos no ha existido eosinofilia. Se ha descrito además aumento de gammaglobulinas, con su reducción posterior al instaurar el tratamiento.

En las pruebas de función pulmonar se ha hallado disminución de la capacidad vital y de la capacidad de difusión, hipoxemia arterial, y aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno. Todas estas alteraciones regresan a lo normal, aunque pueden quedar indicios representativos de fibrosis pulmonar final. Los cambios histopatológicos, demostrados inclusive en biopsias transbronquiales, están constituidos por infiltrados en el intersticio, espacios aéreos y pequeños bronquiolos, compuestos de abundantes eosinófilos maduros, pocos macrófagos, linfocitos y ocasionales células plasmáticas. En algunos espacios aéreos se han encontrado células gigantes multinucleadas, así como también leve angeitis de pequeñas vénulas y necrosis de leucocitos. Hay además cambios compatibles con bronquiolitis obliterativa y usualmente tapones de moco. Finalmente se han reconocido granulomas de tipo sarcoidal, fibrosis intersticial y bronquiolectasias.

La etiología no es conocida, se cree sea alérgica por hipersensibilidad; muchos pacientes han padecido de rinitis alérgica, sinusitis, pólipos nasales o alergia conocida a antibióticos. El tratamiento con esteroides resulta en una dramática respuesta aún en horas, con rápida desaparición de las lesiones radiológicas en pocos días y su normalización en un período de 21 días. Con frecuencia hay recaídas después de cursos breves con esteroides, de ahí que su empleo debe hacerse por un período largo. Pueden existir resoluciones espontáneas, como también recaídas en los no tratados. Los que requieren tratamiento por más tiempo son generalmente asmáticos.

Los casos descritos por Christoforides (173), Incapera (170), Hall (171) y Morrissey (125) se ajustan más en todos sus aspectos para clasificarlos como neumonías eosinofílicas crónicas, ya que los pacientes tenían los síntomas de varios meses de evolución destacándo-

se la tos, adinamia, anorexia, fiebre y acentuada pérdida de peso. La imagen radiológica fue característica, con disminución progresión y aparición de nuevos infiltrados. Se documentó eosinofilia en sangre periférica y aumento de la V.S.G.

En una paciente (170) se encontraron antecedentes de rinitis alérgica, asma bronquial y polipectomía nasal. Desarrolló en el curso de su enfermedad dolor pleurítico y dificultad respiratoria. Al suspender los esteroides hubo recaídas, las cuales cedieron con su readministración (170, 171). En el informe de Hall (171) se documentó además artralgias y eosinofilia en el esputo. En una de sus recaídas estuvo en embarazo desarrollando pericarditis; el líquido de la pericardiocentesis tenía 96% de eosinófilos y la medula ósea fue hiperplásica con eosinofilia. El parto fue normal; posteriormente tuvo un aborto espontáneo de 6 semanas de embarazo. A los 3 años de seguimiento sólo se quejaba de tos; en la radiografía quedaban pequeñas cicatrices apicales, en el cuadro hemático eosinofilia del 14%, con V.S.G. normal y aumento a la auscultación de P2.

Otra paciente (125) desarrolló el complejo clínico, de laboratorio y radiológico, después de cada uno de sus tres partos con casi completa remisión en cada episodio. Recibió terapia esteroidea. Las pruebas funcionales respiratorias mostraron finalmente disminución de la capacidad vital.

En la comunicación (173) una de las pacientes afectadas tuvo eosinofilia del 95% en el esputo y recibió terapia tuberculostática antes de la biopsia pulmonar. La otra mujer tenía antecedentes de asma bronquial y sinusitis crónica. El estudio de medula ósea mostró número de eosinófilos aumentado. Con la terapia esteroidea instaurada después de la biopsia pulmonar se obtuvo buena respuesta.

**Ecuq'80** Mujer de 19 años procedente de Sogamoso, consultó en Mayo de 1.971 por presentar, de 4 meses de evolución, astenia, tos seca continua, febrícula vespéral, diaforesis nocturna, anorexia y pérdida importante de peso. Al examen físico se apreciaba crónicamente enferma, febril, disnéica, taquicárdica con leve cianosis, hipoventilación basal derecha, abdomen normal, piel y extremidades negativas. No tenía antecedentes de exposición a pájaros o animales ni tomaba drogas o tóxicos. Los exámenes de laboratorio mostraron glicemia, nitro-



Tabla 7. Cuadros hemáticos. Caso 6.

	V-13-71	V-29-71	VI-5-71	VI-18-71
Hemoglobina	9.9	9.9	9.3	10.9
Hematocrito	29	29	28	33
Leucocitos	19.400	16.300	22.100	20.200
Segmentados	23	71	64	61
Eosinófilos	58	21	40	10
Linfocitos	15	7	15	27
Monocitos	2	1	8	2
Cayados			3	
V.S.G.	121	115	125	63

Tabla 8. Pruebas de función pulmonar. Caso 6.

	V-19-71	VI-17-71	II-2-72
	% observado	%	%
Capacidad vital	54	59	81
Volumen forzado espiratorio en 1"	75	75	91
Volumen residual	54	80	80
Capacidad pulmonar total	54	76	76

geno uréico, creatinina, pruebas de función hepática y uroanálisis normales, células L.E. negativas, B k en esputo negativo; tuberculina, blastomicina e histoplasmina negativas. En el cuadro hemático se encontró leucocitosis con eosinofilia del 58% (Tabla 7) destacándose su persistencia aún un mes mas tarde.

Las pruebas de función pulmonar evidenciaron un defecto restrictivo ventilatorio, el cual en el último control practicado 9 meses después ha desaparecido, (Tabla 8). Las radiografías del tórax iniciales mostraron infiltrado parenquimatoso periférico bilateral y su mejoría después de iniciada la terapia (Figura 11).

La curva térmica y su dramática respuesta a los esteroides la podemos observar en la Figura 12. En mayo 26 de 1.971 se le había practicado biopsia pulmonar a cielo abierto del lóbulo inferior derecho (Figura 13).

El campo microscópico es demostrativo de la gran proliferación de células inflamatorias distinguiéndose eosinófilos y agrupaciones constituidas por células redondas mononucleadas con eosinofilia citoplasmática. El proceso se distribuye en el intersticio, pero también compromete los espacios alveolares. La población celular incluye además linfocitos y plasmocitos. Esta biopsia puede ser revisada por el Dr. Averil Liebow quien se encontraba por esa época en Bogotá, confirmando el diagnóstico de Neumonía Eosinofílica crónica.

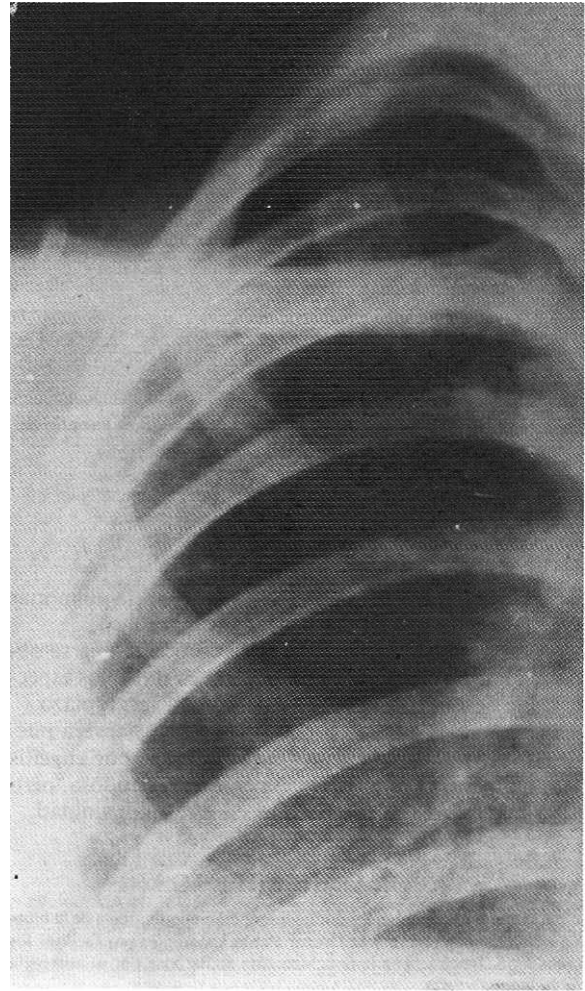


Figura 11. RX tórax infiltrado periférico (Caso 6).

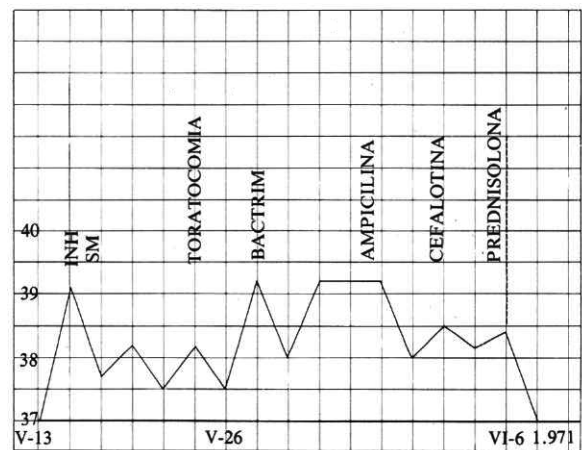


Figura 12. Curva térmica (caso 6).

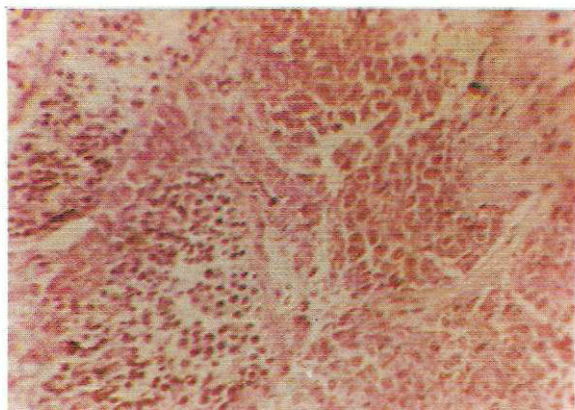


Figura 13. Biopsia pulmonar. Abundancia de eosinófilos intersticiales intraalveolares (Caso 6).

El examen directo y el cultivo de la biopsia pulmonar fueron negativos para hongos y BK.

Después de la instalación de la corticoterapia se observa mejoría dramática y progresiva en todos los aspectos. No se pudo controlar la paciente a largo plazo.

Una *tercera forma* de presentación muy severa puede corresponder a entidades caracterizadas por angieitis granulomatosa por ejemplo la periarteritis nudosa, pero a las cuales no nos referiremos en esta oportunidad.

### AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Odilio Méndez por la descripción microscópica de la biopsia pulmonar del caso 6 y al Doctor Pablo Latorre T. por facilitar los casos 3 y 6. Igualmente a la Sra. Mercedes de Barbosa por su asistencia de la mecanografía.

### BIBLIOGRAFIA

1. — CITRO LA, GORDON ME, MILLER W.T. Eosinophilic lung disease. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 787.
2. — FROSER RG, PARE JAP. In *Diagnosis of Diseases of the Chest* Ed FRASER RG, PARE JAP, W B. Saunders Co, Philadelphia 1979; 900-920.
3. — LOEFFLER W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen II. Uber Fluchtige succedan-infiltrate (mit eosinophilie). *Beitr Zur Klinik Tuberk.* 1932; 79: 36B.
4. — REEDER WH, GOODRICH BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med* 1952; 36: 1217.
5. — LIEBOW AA, CARRINGTON CB. The eosinophilic pneumonias. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 251.
6. — VON MEYEMBURG H. Das eosinophile lungeninfiltrate. *Pathologische anatomic und Pathogenese.* *Schweiz Med Wochenschr* 1942; 28: 809.
7. — CROFTON JW, LIVINGSTONE JL, OSWALD NC, ROBERTS TM. Pulmonary eosinophilia *Thorax* 1952; 7: 1.
8. — SCADDING JG. Eosinophilie infiltrations of the lungs in asthmatics. *Proc R Soc Med* 1971; 64: 381.
9. — KATZENSTEIN AL, LIEBOW AA, FRIEDMAN PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Resp Dis* 1975; 11: 497.
10. — COHEN SHG. The eosinophilic and eosinophilia *N Engl J Med* 1974; 290: 457.
11. — LITT M. Studies in experimental eosinophilia: VI Uptake of immune complexes by eosinophils *J Cell Biol* 1964; 23: 355.
12. — ZUCKER-FRANLIN D, DAVIDSON M, THOMAS L. The interaction of mycoplasmas with mammalian cells: Hela cells, neutrophils and eosinophils *J Exp Med* 1966; 124: 521.
13. — WELSH RA, GREER JC. Phagocytosis of mast cell granules by the eosinophilic leukocyte in the rat *Am J Pathol* 1959; 35: 103.
14. — COTRAN RS, LITT M. The entry of granule-associated peroxidase into the phagocytic vacuoles of eosinophils *J Exp Med* 1969; 129: 1291.
15. — BASS DA. The functions of eosinophils *Ann Intern Med* 1979; 91: 120.
16. — BUTTERWORTH AE, DAVID JR. Current concepts Eosinophil function *N Eng J med* 1981; 304: 154.
17. — DAVID JR, VADAS MA, BUTTERWORTH AE, et al. Enhanced Helminthotoxic capacity of eosinophils from patients with eosinophilia *N Eng J med* 1980; 303: 1147.
18. — BUTTERWORTH AE, SUTURROCK RF, HOUBA V, REES PH. Antibody-dependent cell-mediated damage to schistosomula in vitro *Nature* 1974; 252: 503.
19. — BUTTERWORTH AE, DAVID JR, FRANKS D, et al. Antibody dependent eosinophil mediated damage to Cr-Labeled schistosomula of schistosoma mansoni: Damage by purified eosinophils. *J Exp med* 1977; 145: 136.
20. — GLEICH GJ, LOEGERING DA, MALDONADO JE. Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules *J Exp Med* 1973; 137: 1459.
21. — BUTTERWORTH AE, WASSON DL, GLEICH GJ, LOEGERING DA, DAVID RJ. Damage to schistosomula of schistosoma mansoni induced directly by eosinophil major basic protein *J Immunol* 1979; 122: 221.
22. — VADAS MA, BUTTERWORTH AE, SHERRY B, et al. Interactions between human eosinophils and schistosomula of schistosoma mansoni. I stable and Irreversible antibody-dependent adherence. *J Immunol* 1980; 124: 1441.
23. — ARCHER GT, HIRSCH JG. Isolation of granules from eosinophilic leucocytes and study of their enzyme content. *J Exp Med* 1963; 118: 277.
24. — ORANGE RP, MURPHY RC, AUSTEN KF. Inactivation of Slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by arylsulfatases. *J Immunol* 1974; 113: 316.
25. — WASSERMAN SI, GOETZL EJ, AUSTEN KF. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase *J Immunol* 1975; 114: 645.
26. — KOVACS BA. Antihistamine effect of eosinophil leucocytes *Experientia* 1950; 6: 349.
27. — ZEINGER RS, TWAROG FJ, COLTEN HR. Histaminase release from human granulocytes. *J Exp Med* 1976; 144: 1049.
28. — HUBSCHER T. Role of the eosinophil in the allergic reaction II: Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J Immunol* 1975; 114: 1389.
29. — BARNHART ML, RIDDLE JM. Cellular localization of Pro-fibrinolysin *Blood* 1963; 21: 306.
30. — MAY AB, STECHSCHULTE DJ, AUSTEN KF. An eosinophil leukocyte, Chemotactic factor of anaphylaxis. *J Exp Med* 1971; 133: 602.
31. — CLARK RAF, GALLIN JI, KAPLAN AP. The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. *J Exp Med* 1975; 142: 1462.
32. — VALLORA EH, MULDER-EBERHARD HJ. Formation of C3a and C5a anaphylotoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylotoxin inactivator. *J Exp Med* 1973; 137: 1109.
33. — WARD PA, HILL JH. C5 chemotactic fragments produced by an enzyme in Lysosomal granules of neutrophils. *J Immunol.* 1970; 104: 535.
34. — WARD PA. A plasmin-split fragment of C3 as a new Chemotactic factor. *J Exp Med* 1967; 126: 189.
35. — MAHMOUD AAF, STONE MK, KLLERMEYER RW. Eosinophilopoietin: A circulating low molecular weight peptide-like substance which stimulates the production of eosinophils in mice. *J Clin Invest* 1977; 60: 675.

36. — TORISU M, YOSHIDA T, WARD PA, et al. Lymphocyte-derived eosinophil chemotactic factor: 3 studies on the mechanism of activation of the precursor substance by immune complexes *Immunol* 1973; 111: 1450.
37. — BOSWELL RN, AUSTEN KF, GOETZL EJ. Intermediate molecular weight eosinophil chemotactic factors in rat peritoneal mast cells: Immunologic release, granule association, and demonstration of structural heterogeneity. *J Immunol* 1978; 120: 15.
38. — LITT M. Suid in experimental eosinophilia: 7 Eosinophils in Lymph nodes during the first 24 hours following primary antigenic stimulation *J Immunol* 1964; 93: 807.
39. — GOETZ EJ, AUSTEN KF. A neutrophil-immobilizing factor derived from human leukocytes: I Generation and partial characterization. *J Exp Med* 1972; 136: 1564.
40. — GROVE DI, MAHMOUD AAF, WARREN KS. Eosinophils and resistance to trichinella spiralis. *J Exp Med* 1977; 145: 755.
41. — CHUSID MJ, DALE DC, WEST BC, WOLFF SM. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with Review of the literature *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1127.
42. — FAUCI AS, HARLEY JB, ROBERT Y WC, et al. The idiopathic Hypereosinophilic Syndrome, Clinical Pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97: 78.
43. — DALE DC, HUBERT TR, FAUCI A. Eosinophil Kinetics in the hypereosinophilic Syndrome *Lab. Clin Med* 1976; 87: 487.
44. — GLEICH GJ, OLSON GM, LOEGERING DA. Eosinophilis and hypersensitivity reactions. *Chest* 1979; 75: 215.
45. — VISWANATHAN R. Immunoglobulins in pulmonary eosinophilosis. *Acta Med Scand* 1973; 193: 219.
46. — GELPI AP, MUSTAFA A. Ascaris pneumonic. *Am J Med* 1968; 44: 377.
47. — COOMBS RRA, CELL PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Clinical aspects of Immunology. C.ELL PGH, COOMBS RRA eds Oxford. Blackwell Scientific Publications 1968; p. 575.
48. — PHILLS JA, HARROLD AJ, WHITEMAN GV, PERELMUTTER L. Pulmonary infiltrates, asthma and eosinophilia due to ascaris suum infestation in man. *N Engl J Med* 1972; 286: 965.
49. — JHONSSON-SGO, MELLBIN T, VAHLQUIST B. Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND) *Lancet* 1968; 1: 1118.
50. — HOGORTH - SCOTT RS, JOHNSON SGO, BENNICHI H. Antibodies to toxocara in the sera of visceral larva migrans patients: The significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol* 1969; 5: 619.
51. — ROSEMBERG EB, POLMAR SH, WHALEN GE. Increased circulating IgE in Trichinosis. *Ann Intern Med* 1971; 75: 575.
52. — KAGAN IG, JESKA EL, GENTZKOW CJ. Serum-agar double diffusion studies With ascaris antigens. II Assay of whole worm and tissue antigen complexes. *J Immunol* 1958; 80: 400.
53. — Leading article: Mechanisms of eosinophilia. *Lancet* II 1971; 118 7.
54. — WALLS RS, BASTEN A, LEUCHARS E, DAVIES AJS. Mechanisms for eosinophilic and Neutrophilic Leucoeytoses. *Br Med J* 1971; 3, 157.
55. — BAYER MH, BASTEN A, BEESON PPB. Mechanism of eosinophilia III Suppression of eosinophilia by agents Known to modify immune responses *Blood* 1970; 36: 458.
56. — BASTEN A, BEESON PB. Mechanism of eosinophilia II Role of the lymphocyte. *J Exp Med* 1970; 131: 1288.
57. — COHEN S, WARD PA. In vitro and in vivo activity of a lymphocyte and immune complex-dependent chemotactic factor for eosinophils *J. Exp Med* 1971; 133: 133.
58. — ZISKIND MM, WEILL H. Pulmonary hypersensitivity reactions *Clin Notes on Resp Dis* 1970; 9: 3.
59. — ROSENOW EC. III the spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1972; 77: 977.
60. — BRETTNER A, HEITZMAN ER, WOODIN WG. Pulmonary complications of drug therapy *Radiology* 1970; 96: 31.
61. — ROSENOW EC. III Drug-induced Pulmonary Disease. *Clin notes on Resp Dis* 1977; 16: 3.
62. — PEPYS J, RIDDELL RW, CITRON KM, CLOYTON YM, SHORT EI. Clinical and immunologic significance of aspergillus fumigatus in the sputum. *Am Rev Resp Dis* 1959; 80: 167.
63. — PEPYS J. Hipersensitivity diseases of the lung due to fungi and organic dist. Mono graphs in allergy, Vol 4 Basel Karger, 1969.
64. — PEPYS J, FAUX JA, LONGBOTTOM JL, Mc CARTHY DS, and HARGREAVE FE. Candida albicans precipitins in respiratory disease in man. *J Allerg* 1968; 41: 305.
65. — MALER C. Das Flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat: Zusammenfassende Ergebnisse von über 100 Beobachtungen. *Helv Med Acta* 1943; 10: 95.
66. — CARRINGTON CB, ADDINGTON WW, GOFF AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonic. *N Eng J Med* 1969; 280: 787.
67. — MUIR DCF, STANTON JA. Allergic pulmonary infiltration due to nitrofurantoin. *Brit M J* 1963; 1: 1072.
68. — ISRAEL HL, DIAMOND P. Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med* 1962; 266: 1024.
69. — PINERUA RF, HARTNETT BJS. Acute pulmonary reaction to nitrofurantoin *Thorax* 1974; 29: 599.
70. — ADICKMAN M, TUTHILL TM. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with drug reactions and parasitic infections. *Postgraduate Med* 1976; 60: 143.
71. — WARRING FC, HOWLETT KS. Allergic reaction to para-aminosalicylic acid. Report of seven cases, including one case of Loeffler syndrome. *Am Rev Tuberc* 1952; 65: 235.
72. — TUCHMAN H. Loeffler's reaction to para-aminosalicylic acid. *Am Rev Respir Dis* 1954; 70: 171.
73. — BEAUDRY C, LAPLANTE L. Severe allergic pneumonitis from hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1973; 78: 251.
74. — WILSON IC, GAMBILL JM, SUNDIFER MG. Loeffler's syndrome occurring during imipramine therapy. *Am J Psychiatry*. 1963; 119: 892.
75. — SHARMA OP. Drug - induced pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 1973; 78: 616.
76. — CULLIMAN SA, BOWER GC. Acute pulmonary hypersensitivity to carbamazepine *Chest*, 1975; 68 (Suppl) 580.
77. — STEPHAN WC, PARKS RD, TEMPEST B. Acute hypersensitivity pneumonitis associated with carbamazepine therapy *Chest*. 1978; 74: 463.
78. — BELL RJM. Pulmonary infiltration with eosinophilis caused by chlorpropamide *Lancet*. 1964; 1; 1249.
79. — GARRELL M. Loeffler's syndrome. Report of a case associated with the administration of aurothioglucose. *Arch Intern Med* 1960; 106: 874.
80. — RODMAN T, FRAIMOW W, MYERSON R. Loeffler syndrome. Report of a case associated with the administration of mephenesin carbamate. *Ann Int Med* 1958; 48: 668.
81. — CLARYSSE AM, CATHEY WJ, CARTWRIGTH GE, WINTROBE MM. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with metrotrexate *JAMA*. 1969; 209: 186.
82. — FALK MS, NEWCOMER YD. Loeffler syndrome occurrence in two patients treated with penicillin in oil and wax *JAMA*. 1949; 141: 21.
83. — REICHLINS, LOVELERS MH, KANE EC. Loeffler's Syndrome following penicillin therapy *Ann Intern Med* 1953; 38: 113.
84. — ELLIS RV, MCKINLAY CA. Allergy pneumonia. *J Lab Clin Med* 1941; 26: 1427.
85. — KLINGHOFFER JF. Loeffler syndrome following use of vaginal cream *Ann Int Med* 1954; 40: 343.
86. — DONLAN CJ, SCUTEN JV. Transient eosinophilic pneumonia secondary to use of a vaginal cream. *Chest* 1975; 67: 232.
87. — FIEGENBERY DS, WEISS H, RISHMAN H. Migratory pneumonia with eosinophilia associated with sulfonamide administration. *Arch Intern Med* 1967; 20: 85.
88. — CONSTANTINTDES KA. Eosinophilic Pneumonia An unusual side effect of therapy with salicylazosulfapyridine. *Chest* 1976; 70: 315.
89. — SPENCER H, LIEBOW AA. In Pathology of the lung F.d. SPENCER H, Pergamon. Press Oxford 1977; 706-712.
90. — CUTHBERT RT. Loeffler's syndrome occurring during streptomycin and PAS therapy. *Br Med J* 1954; 2: 388.
91. — BONDI E, SLUTERS. Tolozomide-induced chronic Eosinophilic pneumonia *Chest*. 1981; 80: 652.

92. — HO D, TASHKIN DT, BEIN ME, SHARMA O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest* 1979; 76: 33.
93. — WOLF J, FEIN A, FEHRENBACHER L. Eosinophilic syndrome with methylphnidate abuse. *Ann Intern Med* 1978; 89: 224.
94. — FORD RM. Transient pulmonary eosinophilia and asthma A Review of 20 cases occurring in 5,702 asthma sufferers. *Am Rev Resp Dis* 1966; 93: 797.
95. — BEAVER PC, DOAARAJ TJ. Pulmonary ascariasis resembling eosinophilic lung. *Am J Trop Med* 1958; 7: 100.
96. — HOFF A, HICKS HM. Transient pulmonary infiltrations a case with eosinophilia (Loeffler's syndrome) associated with amoebiasis. *Am Rev Tuberc* 1942; 45: 194.
97. — WRIGHT DO, GOLD EM. Loeffler's syndrome associated with creeping eruption (cutaneous helminthiasis). *JAMA* 1945; 128: 1082.
98. — MUHLEISEN JP. Demonstration of pulmonary migration of the causative organism of creeping eruption. *Ann Intern Med* 1953; 38: 595.
99. — WRIGHT DO, GOLD EM. Loeffler's syndrome associated with creeping eruption (cutaneous helminthiasis). Report of twenty-six cases. *Arch Int Med* 1946; 78: 303.
100. — FARID Z, GREER JW, ISHAK KG, EI NAGAH AM, LE GALVAN PC, MOUSA AH. Chronic pulmonary schistosomiasis. *Am Rev Resp Dis* 1959; 79: 119.
101. — JAWAHIRY KI, KARPAS CM. Pulmonary schistosomiasis. A detailed clinicopathologic study. *Am Rev Resp Dis* 1963; 88: 517.
102. — MARKELL FK, VOGEL M. *Diagnostic medical Parasitology* p 89 Philadelphia 1958; WB Saunders Co.
103. — MILLER J. Transitory lung infiltration accompanied by eosinophilia: report of a case *New Eng J Med* 1945; 232: 7.
104. — LAVIER G, BARIETYM CAROLI J, BOULANGER P. Dis-Comatose hepatique et syndrome de Loeffler. *Paris Med* 1939; 11: 434.
105. — KALMON EH. Creeping eruption associated with transient pulmonary infiltrations. *Radiology* 1954; 62: 222.
106. — GREAGORY LJ. Loeffler's syndrome *US Armed Forces MJ* 1953; 4: 1849.
107. — DANARAJ TJ. Pathologic studies in eosinophilic lung (tropical-eosinophilia). Case reports. *AMA Arch Pathol* 1959; 67: 515.
108. — DONOHUG DL. Tropical eosinophilia: an etiologic inauiry *N Engl J Med* 1963; 269: 1357.
109. — WDWADIA FE. Tropical eosinophilia a correlation of clinical, histopathologic and lung function studies. *Dis Chest* 1967; 52: 531.
110. — KHOO FY, DANARAJ TJ. The roentgenographic appearance of eosinophilic lung (tropical eosinophilia). *Am J Roentgenol* 1960; 83: 251.
111. — BRAS G, RICHARDS RC, IRVINE RA, MILNER PFA. Infection with strongyloides stercoralis in Jamaica. *Lancet* 1964; 2: 1257.
112. — SNYDER CH. Visceral larva migrans. Ten Year's experience. *Pediatrics* 1961; 28: 85.
113. — HINSON KW, MOON AJ, PLUMMER NS. Bronchopulmonary aspergillosis. A review and report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317.
114. — HENDERSON AH. Allergic aspergillosis: Review of thirty-two cases. *Thorax* 1968; 23: 501.
115. — WARNOCK M, FENNESSY J, RIPON J. Chronic eosinophilic pneumonia o manifestation of allergic aspergillosis. *Am J Clin Path* 1974; 62: 73.
116. — SHAW R. Mucoid impaction of the bronchl. *J Thorac surg* 1951; 22: 149.
117. — GREER A. Mucoid impaction of the bronchi. *Ann Intern Med* 1957; 46: 506.
118. — MORGAN AD, BGGOMOLETZ W. Mucoid impaction of the bronchi in relation to asthma and plastic bronchitis *Thorax* 1968; 23: 356.
119. — SPOTNITZ M, OVERHOLT R. Mucoid impaction of the bronchi associated with aspergillus *Dis Chest* 1967; 52: 93.
120. — IMBEAU SA, COHEN M, REED CE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in infants. *Am J Dis Child* 1977; 131: 1127.
121. — LIEBOW AA, The J Burns Amberson Lecture-Pulmonary Angiitis and granulomatosis. *Am Rev Resp Dis* 1973; 108: 1.
122. — SUNDERMAN FW, SUNDERMAN FW Jr. Loeffler's syndrome associated with nickel sensitivity. *Arch Intern Med* 1961; 107: 405.
123. — BRAY DA, BROWN CH, HERDT JR, DEVITA VT. Loeffler's syndrome as a complication of bipedal lymphangiography *JAMA* 1970; 214: 369.
124. — WARD HN, LIPSCOMB TS, CAWLEY LP. Pulmonary hypersensitivity reaction after blood transfusion. *Arch Intern Med* 1968; 122: 123.
125. — MORRISSEY JF, GIBBS BM. Pulmonary infiltration with eosinophilia occurring post partum. *Arch Intern Med* 1961; 107: 95.
126. — BOONE AW. Pulmonary infiltrations with eosinophilia as a manifestation of carcinoma. *Di Chest* 1969; 55: 341.
127. — TSCHUMY W, Jr. Pulmonary infiltration with eosinophilia (Loeffler's syndrome) due to smoke inhalation: Report of a case and comment on pathogenesis. *Ann Intern Med* 1958; 49: 665.
128. — ELSON KA, INGEIFINGER FD. Eosinophilia and pneumonitis in chronic brucellosis: report of 2 cases. *Ann Intern Med* 1942; 16: 995.
129. — ENGEL D, UBER EINE. EIGENARTIGE, anaphylaktische erkrankungder lunge. *Beitr Klin Tuberk* 1935; 87: 239.
130. — GILCHRIST L. Pulmonary eosinophilia and staphylococcal infection. *Proc Roy Soc Med* 1959; 52: 309.
131. — WILLET FM, OPPENHEIM E. Pulmonary infiltrations with associated eosinophilia. *Amer J Med Sci* 1946; 212: 608.
132. — BEDROSSIAN C, WM GREEMBERG SD, WILLIAMS J Jr. Ultrastructure of the lung in Loeffler's pneumonia. *Amer J Med* 1975; 58: 438.
133. — BOTSZTEIN A. Die pertussoide, eosinphile pneumonie des sauglings. *Ann Paediatr (Basel)* 1941; 157: 28.
134. — OETGEN WJ. Pertussoid eosinophilic pneumonia. Pulmonary infiltrates with eosinophilia in very young infants *Chest* 1977; 71: 492.
135. — KLINGER H. Grensformen der Periarteritis nodosa, *Frankfurt Z Path* 1931; 42: 455.
136. — WEGENER F. Uber generalisierte septische gefasserfraukungen. *Verh Deush Ges Path* 1936; 29: 202.
137. — CARRINGTON CG, LIEBOW AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Amer J Med* 1966; 41: 497.
138. — HERMAN P IG, HILLAMN B, PINKUS G, HARRIS GC. Unusual noninfectius granulomas of the lung. *Radiology* 1976; 121: 287.
139. — LIEBOW AA, CARRINGTON CH, FRIEDMAN PJ. Lymphomatoid granulomatosis *Hum Path* 1972; 3: 457.
140. — KARZENSTEIN AL, CARRINGTON CB, LIEBOW AA. Lymphomatoid granulomatosis A clinico- pathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360.
141. — FAUCI AS, HAYNES BF, COSTA J, et al. Lymphomatoid granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience over 10 years *N Eng J Med* 1982; 306: 57.
142. — CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277.
143. — CHUMBLEY LC, HARRINSON EG Jr, DE REMEE RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477.
144. — ZEEK PM. Periarteritis nodosa a critical review. *Am J Clin Pathol* 1952; 22: 777.
145. — ROSE GA, SPENCER H. Polyarteritis nodosa. *CJ Med ns* 1957; 26: 43.
146. — CHISTOPHONIDES AJ, MOLNAR W. Eosinophilic pneumonia. Report of two cases with pulmonary biopsy *JAMA* 1960; 173: 157.
147. — BAGGENTOSS, ARCHIE H, BAYLEY EC, LINDBERG DON Loeffler's syndrome. Report of a case with pathologic examination of the lung *Proc Mayo Clin* 1946; 21: 457.
148. — LINDESMITH L. Prolonged pulmonary infiltration with eosinophilia. *NC Med J* 1964; 25: 466.
149. — STEIN JJ, MARTIN DC. Nitrofurantoin Pulmonary hypersensitivity reaction *J Urol* 1973; 110: 577.
150. — DENT JH et al. Visceral larva migrans - with a case report *Amer J Path* 1956; 32: 777.

- 151.— BRILL R, CHURG J, BEAVER PC. Allergic granulomatosis associated with visceral larva migrans. *J Clin Path* 1953; 23: 1208.
- 152.— DIAZ-RIVERA RS, RAMOS-MORALES F, CINTRON-RIVERA AA. Infiltrative eosinophilia. *Arch Int Med* 1954; 94: 102.
- 153.— VISWANATHAN R. Immunoglobulins in pulmonary eosinophilosis (tropical eosinophilia) *Acta Med scand* 1973; 193: 219.
- 154.— WEBB JKG, LOB CK, GAULT EW. Tropical eosinophilia: demonstration of microfilariae in the lung, liver, and lymph nodes. *Lancet* 1960; 1: 835.
- 155.— SHRAND H. Visceral larva migrans *Toxocara canis* infection: *Lancet* 1964; 1: 1357.
- 156.— MASON-BAHR PEC. Annual Conference of the Association of Physicians of East Africa. *Br Med J* 1965; 2: 587.
- 157.— AUR RJA, PRATT CB, JOHNSON WW. Thiabendazole in visceral larva migrans. *Am J Dis Child* 1971; 121: 226.
- 158.— PEPYS J, RIDDELL R W, CITRON KM, CLAYTON YML, SHORT EI. Clinical and immunologic significance of *aspergillus fumigatus* in the sputum. *Amer Rev Resp Dis* 1959; 80: 167.
- 159.— PLUMMER NS. In *Fungous Diseases and their treatment* ed RIDDELL RW, and STEWART GT p. 234 - Butterworth London.
- 160.— PEPYS J. Pulmonary hypersensitivity disease due to inhaled organic antigens. *Ann Inter* 1966; 64: 943.
- 161.— Mc CARTHY DS, PEPYS J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin allergy* 1971; 1: 261 - 286, 415-432.
- 162.— SAFIRSTEIN B, D'SOUZA M, SIMON G, et al. five year follow-up of bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Resp Dis* 1973; 180: 450.
- 163.— SCADDING JG. The bronchi in allergic aspergillosis *Scand J Resp Dis* 1967; 48: 372.
- 164.— HILTON A, CHATTERJEE S. Bronchopulmonary aspergillosis treatment with beclomethasone dipropionate *Postgrad. Med J* 1975; 51(suppl 4): 98.
- 165.— CHAN-YOUNG M, CHASE WH, TRAP W, GREYBOWSKI S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis *Chest* 1971; 59: 33.
- 166.— GOLBERT TM, PATTERSON R. Pulmonary allergic aspergillosis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 395.
- 167.— PEPYS J, SIMON G. Asthma, pulmonary eosinophilia, and allergic alveolitis. *Med Clin North Am* 1973; 57: 573.
- 168.— IRWIN RS, THOMAS HM: III Mucoid impaction of the bronchus. Diagnosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 955.
- 169.— LIEBOW AA, CARRINGTON CB, FRIEDMAN PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Path* 1972; 3: 457.
- 170.— INCAPRERA FP. Pulmonary eosinophilia. *Amer Rev Resp Dis* 1961; 84: 730.
- 171.— HALL JW, KOZAK M, SPINK WW. Pulmonary infiltrates, pericarditis and eosinophilia- *Amer J Med* 1964; 36: 135.
- 172.— ROBERTSON CL, SHACKELFOR GD, ARMSTRONGS, JD. Chronic eosinophilic pneumonia *Radiology* 1971; 101: 57.
- 173.— CHRISTOFORIDIS AJ, MOLNAR W. Eosinophilic pneumonia-Report of two cases with pulmonary biopsy. *JAMA* 1960; 173: 157.
- 174.— GAENSLER EA, CARRINGTON CB. Peripheral opacities in Chronic eosinophilic pneumonia: The Photographic negative of pulmonary edema. *Am J Roentgenol* 1977; 128.
- 175.— PEARSON DJ, ROSENOW III EC. Chronic eosinophilic pneumonia -A follow -up study. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 73.
- 176.— Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 22 -1972) *N Engl J Med* 1972; 286: 1205.
- 177.— Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 29-1977) *N Engl J Med* 1977; 297: 155.
- 178.— RAO M, STEINER P, ROSE JS, et al. Chronic eosinophilic pneumonia in a one year old child *Chest* 1975; 68: 118.
- 179.— DINES DE. Chronic eosinophilic pneumonia: A. Roentgenographs Diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 129.
- 180.— PERRAULT JL, JANIS H, WOLINSKY H. Resolution of chronic eosinophilic pneumonia with corticoid therapy. Demonstration by Needle biopsy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 951.
- 181.— ROGERS RM, CHRISTIANSEN JR, COALSON JJ, PATTERSON CD. Eosinophilic pneumonia. Physiologic response to steroid therapy and observations on light and electron microscopic findings. *Chest* 1975; 68: 665.