

ALVEOLITIS FIBROSANTE DEBUTANDO COMO INFILTRADO PULMONAR CON EOSINOFILIA PERIFÉRICA

M.C. de la Cuerda, M. Yebra, E. Sanz*, J.A. Vargas, F. Albarrán y L. Manzano

Departamentos de Medicina Interna y *Anatomía Patológica. Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma. Madrid.

Se comunica el caso de una mujer de 36 años que presentaba tos, febrícula y disnea de esfuerzo. En la exploración física tenía crepitantes en ambas bases pulmonares. Analíticamente destacaban una elevación de la enzima lactato deshidrogenasa y de la cifra de eosinófilos circulantes ($13.000/\text{mm}^3$). En la radiografía de tórax existía un patrón intersticial reticular en ambas bases pulmonares. El lavado broncoalveolar reveló una elevación de los neutrófilos y eosinófilos (32 % macrófagos, 22 % neutrófilos, 45 % eosinófilos). La biopsia pulmonar confirmó el diagnóstico de alveolitis fibrosante. Se descartaron otras causas de eosinofilia periférica. Este caso describe la asociación, no descrita, de eosinofilia periférica y alveolitis fibrosante.

Arch Bronconeumol 1991; 27:40-42

Fibrotic alveolitis beginning as a pulmonary infiltrate with systemic eosinophilia

This study reports the case of a 36 years old woman who presented cough, febricula and dyspnea to exertion. Physical examination revealed basal rales in both lungs. Laboratory examination showed a raised lactic acid dehydrogenase and an increased count of eosinophile blood cells ($13.000/\text{mm}^3$). Chest x-ray radiography evidenced a reticular interstitial pattern in both pulmonary basal regions. Bronchoalveolar aspirate showed increased number of neutrophile and eosinophile cells (32 % of macrophages, 22 % of neutrophiles, and 45 % of eosinophiles). Pulmonary biopsy confirmed the diagnosis of fibrotic alveolitis. Other causes of peripheral eosinophilia were ruled out. The clinical case shows the non reported association of peripheral eosinophilia and fibrotic alveolitis.

Introducción

En la alveolitis fibrosante (AF) es frecuente la presencia de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA), constituyendo un signo de mal pronóstico de la enfermedad¹. Por el contrario, se ha descrito que la existencia de eosinofilia en sangre periférica excluiría el diagnóstico de esta entidad¹⁷.

A continuación presentamos el caso de una paciente que fue diagnosticada de alveolitis fibrosante y que tenía importante eosinofilia periférica en el momento del diagnóstico.

Caso clínico

En febrero de 1988 acudió a nuestro hospital una mujer de 36 años con tos, febrícula y disnea de esfuerzo de instauración reciente. No presentaba síntomas de enfermedad sistémica y no tenía historia de contacto con aeroalergenos, ingestión de tabaco o drogas, viajes fuera de España, ni antecedentes de asma, eczema o urticaria. En la

exploración física tenía crepitantes en ambas bases pulmonares. Analíticamente destacaban: una leucocitosis ($25.000/\text{mm}^3$) con 51 % eosinófilos, y una lactato deshidrogenasa (LDH) de 541 U/l. La radiografía de tórax mostró un patrón intersticial en ambas bases pulmonares (fig. 1). La gasometría arterial era de PO_2 76 mmHg, PCO_2 33 mmHg y pH 7,40. La espirometría reveló una capacidad vital (CV) de 1.925 ml (69,7 %), un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) de 1.675 ml, índice de Tiffeneau de 87 % y una capacidad de difusión de CO de 6,4 ml/min/mmHg (normal por encima de 20).

La gammagrafía pulmonar con galio 67 mostró captación patológica en ambos pulmones.

El estudio del esputo reveló abundantes eosinófilos, con tinciones negativas para bacilo tuberculoso y parásitos. El test de precipitinas para *Aspergillus* fue negativo. El estudio de parásitos en heces y jugo duodenal fue negativo. Los tests serológicos para *Toxocara*, *Trichinella*, *Echinococcus*, *Fasciola* y *Eschistosoma* fueron todos negativos. La enferma presentaba hipergammaglobulinemia policlonal. La cifra de IgE fue de 10 U/ml. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos a un título superior a 1/320, los antiDNA fueron de 10 U/ml (normal menor de 20) los antiANA y los anti-centrómero fueron negativos. El enzima creatín fosfoquinasa (CPK) fue de 75 U/l. El test de látex fue negativo, la aldolasa fue de 2,7 U/l y los niveles de C_3 y C_4 fueron normales.

El lavado broncoalveolar fue marcadamente patológico, con 32 % de macrófagos, 22 % de neutrófilos y 45 % de eosinófilos. La biopsia

Recibido el 28-5-1990 y aceptado el 3-7-1990.

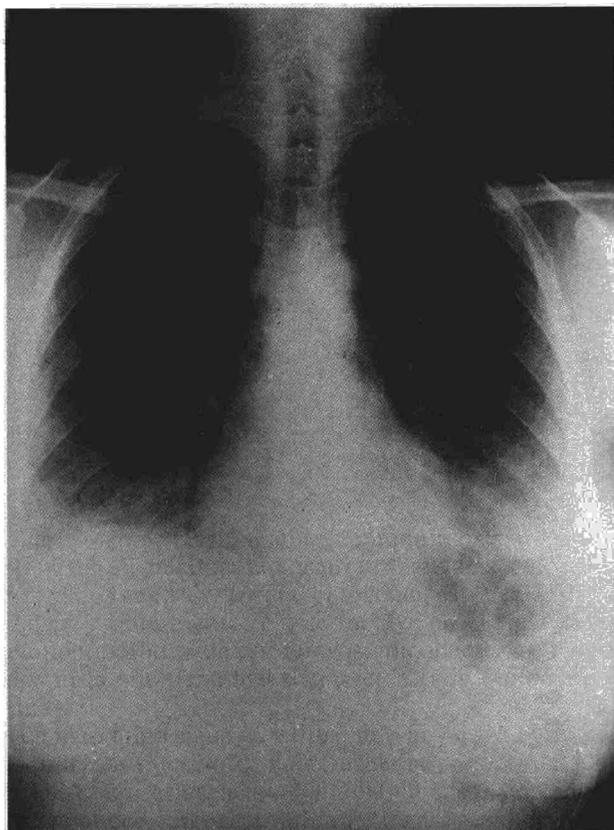


Fig. 1. Radiografía de tórax inicial, mostrando un patrón intersticial en ambas bases pulmonares.

transbronquial reveló inflamación inespecífica. La biopsia pulmonar por toracotomía fue informada como proceso inflamatorio crónico (linfoplasmocitario), con evidente infiltración eosinófila y presencia de folículos linfoides, proliferación de células epiteliales alveolares con pérdida de espacios aéreos y moderada fibrosis intersticial. No se observaron vasculitis, células malignas, partículas inorgánicas, granulomas ni parásitos. Esta descripción era consistente con el diagnóstico de alveolitis fibrosante (figs. 2-4).

En mayo de 1988 se inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día. En agosto de 1988 presentó una mejoría clínica moderada, con aislados crepitantes en bases pulmonares y persistencia del patrón intersticial radiológico, normalización de la cifra de eosinófilos circulantes y LDH, una CV de 2.175 ml (78,8 %), un VEMS de 1.850 ml, un Tiffeneau del 85 % una PO_2 de 77 mmHg, una PCO_2 de 34 mmHg. La gammagrafía con galio 67 fue negativa y el lavado broncoalveolar mostró un 44 % de macrófagos, un 26 % de linfocitos y un 3 % de neutrófilos, iniciándose entonces el descenso de los esteroides.

Actualmente la enferma continúa con dosis bajas de esteroides (10 mg/día de prednisona) y presenta disnea a moderados-grandes esfuerzos. El hemograma no presenta eosinofilia periférica. La LDH es normal. La radiografía presenta clara mejoría respecto a exploraciones iniciales y las pruebas de función respiratoria, muestran una CV de 2.325 ml (86 %), un VEMS de 2.100 ml y un Tiffeneau de 90,3 %.

Discusión

El hallazgo de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (LBA) y en la biopsia de enfermos con alveolitis fibrosante (AF) ha sido descrito repetidamente en la literatura. Asimismo, cifras elevadas de linfocitos y bajas de eosinófilos en el LBA se asocian con una

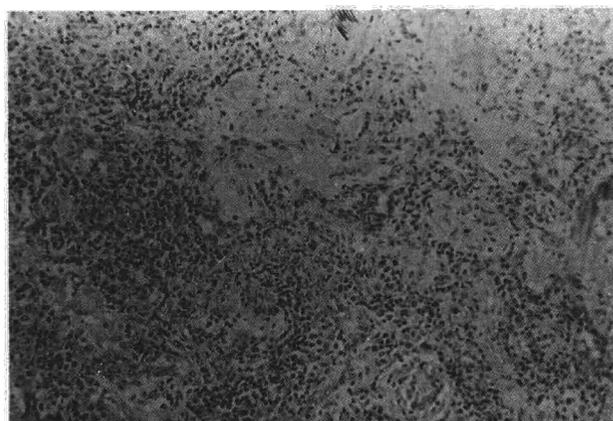


Fig. 2. Biopsia pulmonar. Panorámica a pequeño aumento, mostrando condensación del parénquima pulmonar, con abundante infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis intersticial y pérdida de espacios aéreos (tricrómico de Masson, x 100).

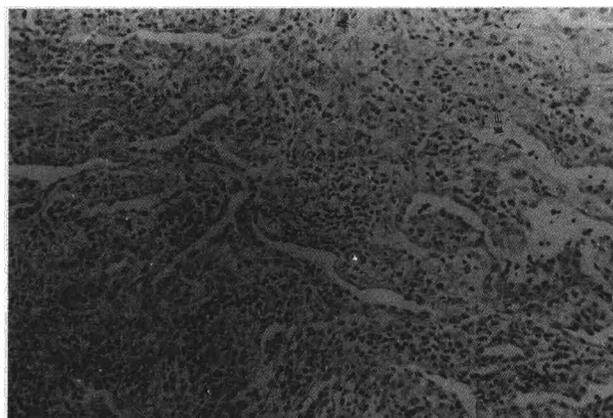


Fig. 3. Área de fibrosis intersticial con menos infiltrado inflamatorio. Las luces alveolares están colapsadas. Hay cambios reactivos y proliferativos en las células del epitelio alveolar (tricrómico de Masson, x 100).

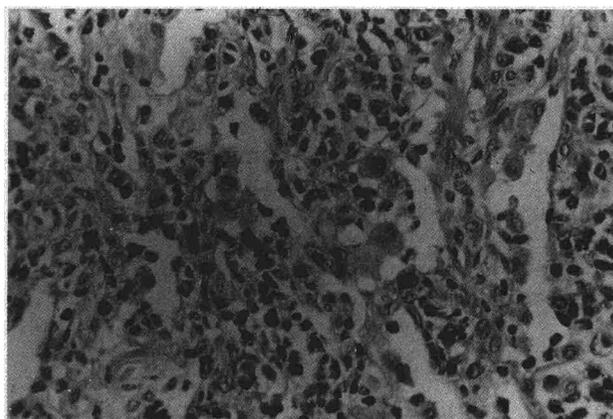


Fig. 4. Vista a mayor aumento, mostrando áreas con mayor componente inflamatorio (linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos) y menos fibrosis (tricrómico de Masson, x 400).

mejor respuesta al tratamiento esteroideo¹⁻³. Aunque en la mayoría de enfermedades pulmonares crónicas puede encontrarse eosinofilia en el LBA, niveles tan altos como en nuestro caso, sólo se han descrito en sarcoidosis, colagenosis, histiocitosis X, neumonía eo-



sinofílica crónica (NEC) y AF^{4,5}. Nosotros razonablemente excluimos las dos primeras entidades en virtud de los hallazgos clínicos, patológicos y radiológicos. Los marcadores OKT6 para histiocitosis fueron negativos en el LBA y biopsia. Aunque los síntomas clínicos, LBA y eosinofilia periférica podrían corresponder a una NEC, los hallazgos radiológicos y la evolución clínica tras el tratamiento esteroideo van en contra de esta entidad. Además, los hallazgos patológicos en la biopsia pulmonar con fibrosis intersticial sin importante infiltrado eosinófilo en el alveolo, son más indicativos de una AF que de una NEC. Aunque en un 50 % de las biopsias de las NEC se demuestra fibrosis focal, la normalización de la espirometría y la radiología tras el tratamiento esteroideo, sugiere que es común de esta entidad la existencia de fibrosis significativa⁶⁻⁸.

Si bien se ha descrito que la NEC evolucionada puede presentarse patológicamente como fibrosis intraluminal de los espacios aéreos distales (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa focal), no hemos encontrado referencias de evolución a fibrosis intersticial^{9,10}.

De mayor interés en nuestro caso fue el hallazgo de eosinofilia periférica (la cual no pudo atribuirse a causas comunes como drogas o parásitos) coexistiendo con una biopsia pulmonar de alveolitis fibrosante. No hemos encontrado esta asociación descrita anteriormente en la literatura médica. Además, de acuerdo con la clasificación de Schatz de los infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica (PIE), no pudimos asociar nuestro caso con ninguna de las causas reconocidas de esta entidad¹¹.

En la patogenia de la AF¹², hay una evidencia creciente de que el macrófago alveolar puede ser estimulado por inmunocomplejos para liberar el factor quimiotáctico de los neutrófilos, que también atrae a monocitos y eosinófilos circulantes, acumulándose en el parénquima pulmonar. Los eosinófilos contienen una colagenasa capaz de romper los colágenos tipo I y III, una proteína básica tóxica para el epitelio traqueal y para líneas celulares cultivadas como células endoteliales y exhiben toxicidad para células epiteliales pulmonares, fibroblastos y células mesoteliales, que pueden ser factores patogénicos importantes en el daño tisular¹³⁻¹⁶.

Aunque algunos autores han considerado la presencia de eosinofilia periférica para excluir el diagnóstico de AF¹⁷, en nuestro caso ambas situaciones coexisten. Por ello, concluimos que la AF puede incluirse en el

grupo de causas infrecuentes de PIE. Aunque la presencia de cifras elevadas de eosinófilos en el LBA de pacientes con AF se asocia a mala respuesta al tratamiento, el valor pronóstico de la eosinofilia periférica en el contexto de la AF nos es desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Rudd RN, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:1-8.
- Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM et al. Pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:696-704.
- Turner-Warwick M, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:26-34.
- Grandory B, Hubert B, Marsac J, Chretien J. Relationship between alveolar eosinophils and blood eosinophils in bronchopulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (suppl.):142-150.
- Davis WB, Fells GA, Xiu-Hong S, Gadek JE, Venet A, Crystal RG. Eosinophil-mediated injury to lung parenchymal cells and interstitial matrix. *J Clin Invest* 1984; 74:269-278.
- Serra Battles J, Minterrat JM, Xaubert A, Picado C, Agustí Vidal A. Neumonía eosinófila crónica. Revisión de 12 casos. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:238-242.
- Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67:154-162.
- Campbell EJ, Harris B, Avioli LV. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Intern Med* 1981; 141:771-774.
- Sulavik SB. The concept of organizing pneumonia. *Chest* 1989; 96:967-968.
- Bertter T, Irwing RS, Nash G, Valikian JP, Hollingworth HH. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149:273-279.
- Schatz M, Wasserman S, Patterson R. The eosinophil and the lung. *Arch Intern Med* 1982; 142:1515-1519.
- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown causes. *N Engl J Med* 1984; 310:154-166.
- Prin L, Capron N, Goset P et al. Eosinophilic lung disease: Immunological studies of blood and alveolar eosinophils. *Clin Resp Immunol* 1986; 63:249-257.
- Rossi GA, Sacco O, Morelli A, Benatti U, Ravazzoni C, Damiani G. Human peripheral blood and pleural fluid eosinophils can be induced by immune complexes to release IgG immune complexes and aggregated IgE. *Chest* 1988; 94:1.014-1.022.
- Libby DM. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92:7.
- Peterson MW, Monick M, Hunninghake GW. Prognostic role of eosinophils in pulmonary fibrosis. *Chest* 1987; 92:51-55.
- Krumpe PE, Lum CCQ, Cross CE. Approach to the patients with diffuse lung diseases. *Med Clin North Am* 1988; 72:1.225-1.216.