

**Índice de Contenidos**

**A. Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

1. Introducción
2. Patogenia
3. Criterios diagnósticos
4. Tratamiento

**B. Infiltrados pulmonares con eosinofilia**

1. Etiología
2. Enfoque diagnóstico
3. Tratamiento

**A. Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

**1. Introducción**

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad inducida por antígenos de *Aspergillus* procedentes de la colonización crónica por este hongo que ocurre en individuos susceptibles afectados de asma y fibrosis quística (FQ), aunque sólo un 1-2% de asmáticos y un 7-9% de enfermos con FQ desarrollan la enfermedad.

Es importante su diagnóstico precoz para efectuar un tratamiento adecuado que impida la afectación grave de las vías aéreas con producción de bronquiectasias y, en última instancia, fibrosis pulmonar con el consecuente incremento de la morbimortalidad.

**2. Patogenia**

La inhalación de esporas ambientales de *A. fumigatus* produce un crecimiento del hongo en la secreción mucoide del árbol bronquial, que resulta en inflamación bronquial crónica estimulando la inmunidad celular timo dependiente (Th2-CD4) que produce citoquinas IL-4, IL-5, e IL-13, y pone en marcha una respuesta inmunológica tipo I (mediada por IgE) y tipo III (mediada por IgG) de Gell y Coombs. Además, se sospecha que intervienen otros factores

genéticos que incluyen ciertos tipos de HLA, determinados polimorfismos y mutaciones del gen CFTR en la FQ.

### **3. Criterios diagnósticos**

Habitualmente el diagnóstico de ABPA en asmáticos se puede sospechar por su transformación de asma leve o moderada en asma dependiente de esteroides. Se asocian además ciertas características clínicas como aumento de expectoración (que adquiere un aspecto purulento), dolor torácico, aumento de la tos, fiebre y hemoptisis. La exploración física habitualmente no aporta ninguna información útil y la radiografía puede mostrar consolidación pulmonar. La evaluación de la función pulmonar puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento ya que los parámetros espirométricos y la tolerancia al ejercicio están disminuidos en las exacerbaciones. Una vez sospechado el diagnóstico, éste se confirma con datos analíticos. En la tabla 1 quedan referidos los criterios para el diagnóstico de ABPA en asma.

La ABPA en asmáticos puede progresar a lo largo de 5 estadios (agudo, remisión, exacerbación, corticodependencia y fibrosis) con sus características peculiares, aunque el paso de una fase a otra no es obligado y no se da de forma ordenada ni predeterminada en todos los pacientes.

En FQ el diagnóstico es aun de mayor dificultad, ya que varios de los criterios utilizados para la ABPA, son manifestaciones relativamente frecuentes en FQ (Fig. 1). Además, muchos pacientes con FQ presentan respuesta inmunitaria a *Aspergillus* en ausencia de ABPA. En la tabla 2 se describen los criterios clásicos propuestos por un grupo de expertos (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference 2001 Bethesda-Maryland). Hay autores que opinan que la utilización de IgE específica frente a antígenos recombinantes (rAspf) podría ser útil en el diagnóstico, sobre todo en enfermos con FQ.

### **4. Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento de la ABPA consisten en controlar los episodios agudos y evitar el paso a la cronicidad.

El tratamiento más efectivo son los corticoides sistémicos que disminuyen el componente inflamatorio (orales o iv según diversos protocolos con una duración total entre 6-8 semanas) y antifúngicos para disminuir la carga fúngica (itraconazol o voriconazol). La respuesta al tratamiento se monitorizará mediante controles seriados de Ig E sérica total; a veces es útil la evaluación de la función pulmonar y técnicas de imagen. La valoración clínica es fundamental.

La inmunomodulación con anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab), anti-IL-4 y/o IL-13, teniendo en cuenta las bases etiopatogénicas ya comentadas, se sugiere actualmente como un método de tratamiento de gran ayuda, aunque son precisos estudios serios que evidencien su beneficio terapéutico.

## **B. Infiltrados pulmonares con eosinofilia**

### **1. Etiología**

El síndrome de Infiltrados Pulmonares con Eosinofilia (IPE) es poco frecuente en pediatría y se caracteriza por tos y dificultad respiratoria con o sin fiebre, e infiltrados pulmonares con eosinofilia sanguínea o a otros niveles (lavado broncoalveolar [LBA], tejido pulmonar). Constituye un grupo heterogéneo de procesos secundarios a diferentes causas entre las que destacan las infecciones parasitarias (*Ascaris*, *Toxocara*, *Strongyloides stercoralis* y otros como *Trichinella*, *Ancylostoma*, *Necator*) y fúngicas (*Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*) o por micobacterias. Puede estar asociado a enfermedades sistémicas reumatológicas, inmunes o neoplásicas, a reacciones a fármacos (nitrofurantoína, sulfamidas y otras), tóxicos (aceite de colza - “síndrome tóxico” en España) o inhalantes (cocaína). En determinados casos, menos frecuentes, no se encuentra factor causal (neumonías aguda y crónica idiopáticas, síndrome de Churg-Strauss, y síndromes hipereosinofílicos). En zonas y situaciones especiales, como viajes a zonas endémicas, se puede diagnosticar la eosinofilia tropical pulmonar causada por hipersensibilidad a filarias humanas *Wuchereria bancrofti* o *Brugia malawi*. El síndrome eosinofílico pulmonar simple o síndrome de Loeffler es un cuadro agudo, leve y autolimitado relacionado con hipersensibilidad a drogas y parásitos (ascaridiasis) siendo, en un tercio de los casos, idiopático.

### **2. Enfoque diagnóstico**

Se deben sospechar estos cuadros si existe clínica compatible (tos, dificultad respiratoria con o sin fiebre/hipoxemia) e infiltrados pulmonares, y eosinofilia periférica  $> 400$  células/mm<sup>3</sup> (hipereosinofilia si  $> 1000$  células/mm<sup>3</sup>). En el LBA se define la eosinofilia en función del porcentaje de células ( $>5\%$  de eosinófilos y  $>25\%$  en casos graves).

Una historia de asma atípico debe hacernos sospechar la existencia de ABPA o síndrome de Churg-Strauss. Cuando existen cuadros graves, a pesar de la rareza de esas entidades en niños, debemos pensar en neumonías eosinofílicas aguda y crónica o en el infrecuente síndrome hipereosinofílico acompañado o no de tromboembolismo pulmonar.

La neumonía eosinofílica aguda cursa con fiebre alta, mialgias, dolor pleurítico e insuficiencia respiratoria hipoxémica grave con infiltrados alveolointersticiales extensos diseminados y derrame pleural bilateral eosinofílico, sin eosinofilia periférica en muchos casos. La neumonía eosinofílica crónica es muy rara en niños, al igual que la aguda; tiene un inicio insidioso con fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna, disnea, tos y sibilancias, con infiltrados pulmonares periféricos bilaterales extensos y eosinofilia que no aparece siempre, y si se detecta puede ser periférica y más frecuentemente en LBA. El síndrome de hiper eosinofilia idiopática (SHI) se caracteriza por eosinofilia sanguínea superior a  $1500/\text{mm}^3$  durante más de 6 meses en ausencia de causa específica. Puede existir afectación cardíaca y puede conducir a fibrosis pulmonar.

También es importante preguntar por viajes a zonas endémicas, posibilidad de ingestión de determinados alimentos crudos (crustáceos-paragonimiasis, carne-equinocosis) o aguas contaminadas (esquistosomiasis) o contacto con animales (perro, gato-toxocariasis).

Además debemos investigar posibles fármacos o sustancias tóxicas. Una larga lista de drogas puede ser revisada en [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com), pudiendo buscarse por nombre del fármaco o por los modelos clínicos o radiológicos observados.

En la evaluación de pacientes con estas características es necesario un alto índice de sospecha para el diagnóstico de entidades susceptibles de tratamiento efectivo. Siempre debemos excluir colagenosis, vasculitis, y neoplasias. Se deben descartar alteraciones de otros órganos mediante hemograma-VSG y bioquímica (afectación renal, hepática u otras), estudio inmunológico (Igs con IgE, complemento, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos - ANCA, anticuerpos antimieloperoxidasa y antiproteinasa 3, anticuerpos antinucleares - ANA, anticuerpos antiDNA, anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles - ENAs), pruebas microbiológicas (secreciones respiratorias, sangre, orina, heces, serología) relacionadas con la historia clínica y con antecedentes de viajes a países o regiones con alta incidencia de parasitosis, pruebas de imagen (Rx y TC de tórax teniendo una mayor sensibilidad este último, siendo adecuado para estudio anatómico y dirección de la biopsia pulmonar; y ecografía abdominal útil para descartar afectación de otros órganos y sistemas). Habitualmente se realiza estudio cardiológico y pruebas funcionales respiratorias que son más útiles para valorar la evolución que para el diagnóstico, aunque el patrón obstructivo se detecta más en la ABPA y síndrome de Churg Strauss, y el patrón restrictivo en las neumonías idiopáticas, SHI y eosinofilia tropical. En ciertos pacientes debemos recurrir al LBA y biopsia

pulmonar; y en casos en los que no haya una causa clara puede ser necesario realizar estudio de médula ósea.

El pronóstico mejora claramente si se hace un diagnóstico precoz instaurando rápidamente un tratamiento efectivo.

### **3. Tratamiento**

Va a depender de la causa.

Las neumonías eosinofílicas agudas y crónicas deben ser tratadas precozmente con corticoides sistémicos ya que responden muy bien a esta terapia. La aguda no suele recidivar, al contrario que la crónica.

En el caso del SHI no respondedor a corticoides se pueden ensayar busulfan, hidroxiurea, ciclofosfamida, azatioprina, interferon alfa, ciclosporina A, etopósido o vincristina.

Las infecciones deben recibir tratamiento según el germen causal, y la retirada de los fármacos o drogas responsables es imperativa para la buena evolución de la enfermedad.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 2003; 37 Suppl 3: S225-64.
- Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Allergy 2005; 60: 1004-13.
- Zander DS. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. An Overview. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 924-8.
- Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 37-42.
- Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. Clin Dev Immunol 2011; 2011: 843763. Epub 2011 Apr 5.
- Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. Med Clin North Am 2011; 95:1163-87.
- Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. J Bras Pneumol 2009; 35: 561-73.
- Katz U, Shoenfeld Y. Pulmonary eosinophilia. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34: 367-71.

- Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27: 477-92.



Fig. 1. Rx AP de tórax en paciente con Fibrosis Quística donde se aprecian infiltrados bilaterales intersticiales reticulonodulares de predominio en campos superiores. Diagnosticado de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

<b>Criterios diagnósticos de ABPA en asma</b>
Asma
Reacción cutánea inmediata a <i>A. fumigatus</i> (prick-test $\geq 3$ mm)
IgE sérica total en suero $\geq 1000$ UI/mL Algunos grupos recomiendan $\geq 417$ UI/mL (equivalente a $\geq 1000$ ng/mL)
IgE sérica específica a <i>A. fumigatus</i> positiva
IgG sérica específica a <i>A. fumigatus</i> positiva
Precipitinas positivas (IgG) frente <i>A. fumigatus</i>
Eosinofilia periférica (no imprescindible)
Infiltrados en la radiografía de tórax (no imprescindible)
Bronquiectasias de predominio central

ABPA con bronquiectasias (todos los criterios)

ABPA serológica (asma + criterios inmunológicos)

**Tabla 1**

**Tabla 2**

<b>Criterios diagnósticos clásicos de ABPA en Fibrosis Quística</b>
Deterioro clínico (tos, sibilancias, aumento en la producción de esputo, intolerancia al ejercicio y disminución de la función pulmonar) no atribuible a otras causas
IgE sérica total > 1000 UI/mL (equivalente a 2400 ng/mL) siempre que el paciente esté sin recibir corticoides sistémicos
Prick test positivo siempre que el paciente esté sin recibir antihistamínicos o IgE sérica específica frente a <i>A. fumigatus</i> aumentada
Precipitinas o IgG sérica específica frente <i>A. fumigatus</i> elevadas
Nuevas o recientes alteraciones en la Rx o TC de tórax (infiltrados, tapones mucosos, bronquiectasias o cambios inexplicables, comparándolos con estudios de imagen previos) que no mejoran tras antibioterapia o fisioterapia respiratoria

**Debe cumplir los tres primeros criterios + alguno de los siguientes.**