

SINDROME DE LOEFFLER

Por José Armando López.

Trabajo presentado en el Curso de Clínica Médica
del Profesor J. Hernando Ordóñez.

Fue en el año de 1932 cuando por primera vez Loeffler, de Zurich, llevando a cabo una serie de trabajos destinados a diferenciar las lesiones infiltrativas pulmonares, en las cuales estudió la evolución de los infiltrados precoces, observó que algunos regresaban en breve tiempo, y analizó el problema del diagnóstico diferencial con infiltraciones secundarias. Publicó pues en dicho año los primeros trabajos y, secundado por otros autores, más tarde hizo una nueva comunicación detallada, en 1936, a la Comisión suiza de lucha contra la tuberculosis.

Distribución.

Es mundial, se ha descrito tanto en Europa como en Asia y América, y en todos los lugares dondequiera que se han ocupado de este síndrome. Se presenta en individuos sanos y también en enfermos de otros procesos.

Cuadro clínico.

La mayoría de las veces se halla uno en presencia de casos en los cuales la sintomatología clínica es escasa, o mejor, nula, y el diagnóstico se hace entonces por hallazgo al realizar un examen radiológico seriado, con otros fines. Los cambios de temperatura son muy variados; mientras que en unos individuos la temperatura es casi normal, en otros permanece durante varios días en 38° o más. Acompaña frecuentemente al enfermo un estado de astenia y ligera anorexia, lo cual es poco notado por los pacientes. Son frecuentes los fenómenos dolorosos del tórax, sensación de opresión, tos y expectoración cuyo aspecto y cantidad

varía de un cuadro a otro; para Engel es de color amarillo canario debido a pequeñas hemorragias y el consiguiente metabolismo de la sangre; otros han observado desde el simple esputo mucoso y el hemóptico, hasta verdaderas hemoptisis en individuos en quienes se comprobó la ausencia de lesión tuberculosa u otra enfermedad grave del pulmón, pero en cambio eran portadores de un infiltrado pulmonar. Se ha hablado del sabor metálico del esputo y se afirma que un enfermo determinaba el momento preciso de un nuevo infiltrado por el sabor especial del esputo. Otra característica de éste es que se encuentran escasos gérmenes, al contrario de lo que se ve en las neumonías y bronconeumonías aun en las llamadas atípicas.

A la auscultación se pueden descubrir estertores subcrepitantes solos o acompañados de roces pleurales, otras veces ronquidos y sibilancias, y lo más frecuente es que los signos estetoscópicos sean negativos; esto es fácilmente explicable porque generalmente los infiltrados son pequeños, y mientras que unos son superficiales otros son profundos. La pleura seguramente se ve comprometida, y de ahí que el enfermo en la iniciación del cuadro experimente dolor en el tórax y se logre descubrir un roce pleural a la auscultación. Dogel señala un caso en que se presentó un derrame pleural donde el 82% de las células exudativas eran eosinófilos sin germen alguno asociado. Es frecuente la presencia de lesiones de la piel como urticaria o el edema de Quinke y otras; Muller, que padeció la enfermedad, observó en sí mismo la presencia de pequeñas vesículas en los espacios interdigitales, de origen ascaridiano según lo comprobó luego de ingerir áscaris y observar idénticas lesiones.

Cuadro radiológico.

Este es el principal signo en el síndrome, y sobre él se ha llamado mucho la atención. Se caracteriza ante todo por su fugacidad y la morfología de los sombras radiológicas, que son muy variadas, pudiendo ir desde un pequeño nódulo hasta invadir un lóbulo y aun todo el parénquima pulmonar. Sin embargo, Loeffler ha clasificado en cinco tipos las sombras encontradas: a) sombras grandes, irregulares, uní o bilaterales; b) focos pequeños redondeados; c) infiltrados múltiples o pluricéntricos de uno o de los dos lados; d) infiltrados lobares bien delimitados; e) sombras con el aspecto de infiltraciones secundarias.

Pueden aparecer sombras típicas de tuberculosis con zonas claras que semejan cavidades, y muy frecuentemente dentro del

infiltrado, sombras acordonadas que según M. Tapia (1), indican la participación de la pared bronquial en el proceso, regresando completamente al ceder el complejo general. Las sombras tenues pueden indicar un período regresivo. El tiempo que tarda en quedar completamente normal el pulmón varía entre unos 8 o 15 días. El infiltrado, a pesar de ser variadísimo en su localización, tiene una zona especial donde se hace presente con mayor frecuencia, y es en la región subclavicular.

Cuadro hematológico.

Las variaciones de la fórmula blanca son muy pequeñas y nada características, a excepción de la eosinofilia, que tiene cifras muy variables que van desde el 6% o 10% hasta el 60% acompañándose de una gran leucocitosis. La relación entre la eosinofilia y la infiltración pulmonar no existe; mientras que en unos casos se aprecian grandes sombras radiológicas, los eosinófilos apenas sobrepasan la cifra normal, y viceversa. Algunos autores citan variaciones en la proporción linfocitos-granulocitos neutrófilos, con desviación de estos últimos a la izquierda, pero eso tiene escaso valor, ya que frecuentemente se presenta cuando está asociado el síndrome a otras entidades. Aunque como dice Usher (7), los estudios sobre la médula ósea han sido pocos, ellos han demostrado un estímulo de la mielopoyesis eosinofílica, junto con cierta falta de maduración. De la sedimentación diremos que al contrario de lo que pasa en la neumonía y similares, donde la sedimentación es francamente acelerada, en el síndrome de Loeffler es ligera, y las más de las veces se observan cifras normales.

Reacción de la tuberculina.

Muchos autores la han encontrado negativa y otros positiva; es, pues, muy variable; en todo caso cuando es positiva fuerte no tiene gran valor, ya que el infiltrado seguramente está ligado a un proceso de T. B. C.; si la reacción es totalmente negativa, se puede descartar la etiología tuberculosa, pues se considera imposible la positividad de la reacción sin que el infiltrado no sea producido por la hiperegergia al bacilo tuberculoso.

Anatomía patológica.

Aunque debido a lo benigno de este síndrome es casi imposible reconocer sus lesiones en la autopsia, podemos citar aquí

unas observaciones de Von Meyenburg (6) sobre tres pacientes muertos en accidente militar, y uno de un tétanos traumático de corta duración: uno murió a causa de hemorragia interna por ruptura de la arteria renal; realizada la autopsia se encontraron focos de condensación pulmonar que se creyó eran residuos de una influenza que había padecido el individuo semanas antes con sintomatología pulmonar evidente. El examen microscópico del parénquima pulmonar reveló un gran número de eosinófilos, y la investigación sobre otros órganos señaló eosinofilia de la sangre y de la medula ósea. En otros dos casos fueron descubiertos áscaris en el intestino y habían presentado antes bronquitis y bronquiolitis. El autor ve en estos casos la presencia de infiltrados eosinófilos del tipo del síndrome que nos ocupa, y afirma que su localización no sólo es pulmonar sino también en otros órganos, y anota una posible relación entre una epididimitis y la infiltración pulmonar. Los focos de condensación post-mortem ya señalados pueden dar el aspecto de bronconeumonía o infartaciones, pero generalmente las células exudativas están compuestas en un 70 y aun el 100% por eosinófilos, a más de la escasa presencia de gérmenes.

Evolución del proceso, pronóstico.

En los casos en que este síndrome no se halla ligado a la T. B. C. se considera benigno, y la evolución será siempre hacia una completa curación, quedando intacto el parénquima pulmonar. Lo que no se puede precisar es su duración y modalidad, pues al lado de cuadros infiltrativos que duran 8 a 10 días regresando definitivamente al estado normal, se presentan algunos que perduran 7 u 8 semanas con brotes sucesivos, y muchos con tendencias a la recaída periódica. En cuanto al pronóstico en sí, se deduce de lo anterior que es siempre bueno cada vez que se esté en presencia de una forma pura del síndrome de Loeffler.

Síndrome de Loeffler asociado a otros procesos.

Asma.—Braeuning, citado por Tapia (1), fue el primero en 1935 que observó la presencia de infiltrados pulmonares durante los accesos de asma y que desaparecían al terminar el ataque, o mediante la droga antiespasmódica bronquial, recidivando al suspender dicha terapia. Llama la atención sobre lo fácil que es confundir estos cuadros radiológicos benignos con los tuberculosos, y aconseja que en presencia de un asmático se debe llevar un ri-

guroso control para determinar si en realidad son infiltrados fugaces o se trata de un proceso de T. B. C. concomitante con asma. Sobre el posible mecanismo de producción de las sombras radiológicas en el asma se ha pensado en un broncoespasmo que lleva a la atelectasia, acompañándose de un infiltrado del tejido pulmonar en el cual se descubren sombras acordonadas que, como ya dijimos, se debe a la congestión de la pared bronquial en el momento en que se desencadena el acceso; todo esto regresa sin dejar lesión.

Sífilis.—Algunos autores anotan cuadros neumónicos de evolución normal en los cuales se hizo presente un Wassermann positivo que regresó al curar la enfermedad. M. Tapia (1) cita la historia de un individuo de 21 años con una sífilis secundaria adquirida, que presentó un cuadro pulmonar semejante al Loeffler con reabsorción rápida de los infiltrados y eosinofilia alta; en su producción señala tres probabilidades: a) lesión exudativa pulmonar de origen luético, lo cual es frecuente, pero las sombras radiológicas desaparecieron antes de iniciar el tratamiento; b) reactivación de un proceso tuberculoso por la sífilis, lo cual generalmente es de evolución aguda grave, y en su caso fue benigna; c) señala como más probable haber estado en presencia de un infiltrado fugaz cuyo mecanismo de producción se explica por una hipersensibilidad creada gracias a la situación inmunoalérgica de la sífilis.

Enfermedades parasitarias.—En relación a esto se han descrito cuadros muy variados en casos de ascaridiosis, brucelosis, amibiasis, etc., y muchos autores han querido establecer diferencias entre el síndrome de Loeffler y un cuadro muy semejante, si no igual, que han llamado "eosinofilia tropical" o síndrome de Waingarten, ya que fue este autor el primero que se ocupó de dicho cuadro. Muchos señalan que se presenta una sintomatología semejante al asma, pero encuentran frecuentemente cristales de Charcot Leiden y espirilas de Curshmann ausentes en el asma, a más de ceder fácilmente a los arsenicales. Mejía y Zapata (2) sientan como base de un posible diagnóstico diferencial lo siguiente: a) Universalidad del síndrome de Loeffler y la localización tropical de la "eosinofilia tropical"; b) benignidad de los síntomas del primero que contrastan con el desarrollo un tanto maligno del síndrome de Waingarten; c) la eosinofilia un tanto moderada en el Loeffler, muy alta en el Waingarten; d) el hecho de ceder la eosinofilia tropical al tratamiento arsenical exclusivamente, al paso que el síndrome de Loeffler no exige tratamiento y cede fácilmente.

Tuberculosis.—En esta enfermedad se han presentado también los infiltrados pulmonares fugaces descritos muy bien por Leitner, llegándose a considerar como otro síndrome que lleva su nombre a pesar de su semejanza con el Loeffler; sobre dicho síndrome habla extensamente M. Tapia (1) mostrando un cuadro pulmonar con sombras radiológicas pasajeras y una variada sintomatología. “La Prensa Médica Argentina” (8) trae el siguiente cuadro diferencial:

TUBERCULOSIS	LOEFFLER
1. Antecedentes: enfermos en la familia o contacto con enfermos.	1. Historia de asma o de otros cuadros alérgicos.
2. Formas de comienzo: Propio de la T. B. C.: fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos, etc., hemoptisis o tuberculosis anterior.	2. Episodio alérgico reciente o presente.
3. Examen físico: Signos pulmonares de lesiones localizadas.	3. Suele haber manifestaciones pulmonares generalizadas de asma.
4. Examen radiológico: Imágenes cavitarias localizadas en los vértices. Tendencia a persistir en la misma zona durante varias semanas, tendencia a dejar cicatrices.	4. La lesión puede estar en cualquier lugar del pulmón; tendencia a esparcirse, tendencia a aclararse en poco tiempo; puede haber cicatrices residuales.
5. Tuberculina: Probablemente positiva más tarde o más temprano.	5. Si la prueba es negativa, ayuda a eliminar la T. B. C.
6. Hemograma: Puede haber aumento de la velocidad de sedimentación con modificaciones en la relación linfocitomonocitos.	6. Velocidad de sedimentación aumentada a veces. Tendencia a la eosinofilia que puede llegar hasta el 60% y más.
7. Espudo o lavado gástrico: Presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes.	7. La búsqueda de bacilo de Koch es constantemente negativa.

Drogas.—Se han descrito numerosos casos en los que se ha presentado este síndrome consecutivo a la penicilinoterapia; Reichlin, Lowless y Kane (4) citan dos casos en los que se presentó un cuadro semejante al Loeffler, con signos radiológicos y clínicos que correspondían perfectamente. Newcomer y Falk (5) señalan dos casos semejantes consecutivos al tratamiento antisifilítico, con penicilina en aceite y cera de abejas, lo que es muy frecuente; aparecieron ligeros cambios de temperatura, escalofrío, dolor de piernas, la eosinofilia y su consiguiente infiltrado pulmonar que se caracterizó por lo fugaz y no dejar lesión cicatricial; anotan como factor etiológico posible la cera de abejas. Casos hay en los que con esta misma droga han presentado urticaria, edema angioneurítico y, más raro, miocarditis y hepatitis. Ultimamente se ha descrito la infiltración fugaz acompañada de trastornos dérmicos seguidos a la terapéutica por sustancias yodadas tales como la yodina, de la cual cita Usher (7) el siguiente caso: Individuo de 25 años, que toma, para resfriados, 10 gotas

de iodina al 2,5% en leche cada dos días, y durante 10 semanas antes de ser observado, 2 o 3 gotas dos veces diarias con igual fin. Presentó entonces una lesión de la piel formada por máculas, pápulas y escasas pústulas concomitantes con el infiltrado pulmonar y la eosinofilia de la sangre.

Estudio etiopatogénico.—Lo colocamos aquí, pues de acuerdo con lo expuesto hasta esta parte podemos formarnos un mejor criterio acerca de la etiología de este síndrome. Sin embargo, me propongo exponer a continuación las teorías más recurridas para explicar su origen:

1º Estacional. En los países donde hay estaciones, lo encuentran con más frecuencia en primavera y verano; en relación con esto algunos autores han querido destacar el carácter epidémico de estos infiltrados, pero realmente no tiene valor alguno.

2º Parasitaria. Tomando como causa de la sintomatología, tos productiva, dolor torácico y aun ataques de pseudoasma, a la presencia de las larvas en el pulmón cumpliendo una etapa de su ciclo vital. Otros al no encontrar las larvas en el esputo desvían esta teoría hacia la alérgica diciendo que es una hipersensibilidad ocasionada por las toxinas liberadas por los parásitos.

3º Alérgica. Sus mejores defensores son: Meyer y Engel, citados por M. Tapia (1), quienes están de acuerdo en el origen tuberculoso de algunos infiltrados pero producidos por las toxinas que libera el bacilo, llevando así al individuo a una hipersensibilidad. Presentan casos comprobados de infiltrados pulmonares por la acción de pólenes de plantas en los cuales se presentó una alergia edematosa del pulmón, y así Engel, en estudios realizados en Shangai sobre el "ligustum sinense", propone como nombre para la enfermedad producida por esta planta el de "edema primaveral alérgico del pulmón"; este mismo autor ha sentado los siguientes argumentos para definir la etiología alérgica: 1º Distribución estacional, sin dejar de presentarse en cualquier época del año. 2º La frecuente combinación con el asma bronquial. 3º Asociación a enfermedades netamente alérgicas (urticaria, eczema, rinitis vasomotora, edema de Quincke). 4º Eosinofilia de la sangre. 5º La curva de glicemia; son muy semejantes en el síndrome de Loeffler y la alergia, esto es, ascenso lento, vértice elevado y descenso retardado. En resumen, sobre la etiología del síndrome de Loeffler, a pesar de que casi todos los autores la señalan muy obscura, hacen evidente el hecho de poder incluir sin lugar a duda el cuadro que nos ocupa dentro del ya crecido número de las enfermedades alérgicas, basándonos para ello en los datos clínicos, epidemiológicos y experimentales.

Debemos anotar también que los alérgenos son múltiples y pueden llegar al individuo por diferentes vías, broncogénica, hemática, etc. Alpher, citado por Mejía y Zapata (2), ha dividido los factores etiológicos así: a) el grupo intrínseco, asociado a afecciones tales como T. B. C., brucelosis, amibiasis, ascariidiosis y otros como el a. brasilense, necator americano, etc.; b) el grupo extrínseco como son pólenes de plantas, alimentos, frío o calor, drogas, etc.

Tratamiento.—El síndrome de Loeffler, lo habíamos anotado ya, prácticamente no necesita terapéutica alguna; sin embargo, se acude actualmente a drogas tales como el A.C.T.H. y las hormonas suprarrenales, iniciándose el tratamiento con 300 mlgr., y luego disminuir hasta establecer una dosis mínima de sostenimiento, que mantenga al paciente libre de síntomas. En cuanto a la eosinofilia tropical, que expusimos como un cuadro diferente, dijimos que cedía a la terapéutica arsenical, y para ello Apley y Gants (2) señalan el siguiente tratamiento: tres inyecciones de 0.30 gramos de neoarsenammina seguida de tres más de 0.45 gramos intravenoso, con ácido ascórbico y gluconato de calcio cada tres o cuatro días. Con dicho tratamiento se produce un regreso total de la eosinofilia en la mayoría de los casos en unos catorce días después de iniciado el tratamiento. Cuando se halla asociado a otras enfermedades se tratará con la terapéutica específica de cada caso.

A manera de apéndice señalamos a continuación un caso que se presentó en el Hospital de San Juan de Dios a comienzos del año de 1953 en el servicio del profesor Hernando Ordóñez:

A. L. F., 17 años. Historia número 14931. Ciudad de origen y procedencia, Bogotá. Profesión: servicios domésticos.

Enfermedad actual: Entra al hospital por un proceso edematoso de la pierna derecha que data de hace cinco meses; presenta una mancha violácea en la cara interna del muslo. Fiebre, cefalea frontal, dolor localizado y articular que imposibilita la marcha. Diez días después del ingreso presenta un cuadro pulmonar, en el que se destacó el dolor en el hemitórax izquierdo irradiado a la espalda, con disnea y tos seca. **Antecedentes personales:** Adenopatías cervicales, le fue tomada una biopsia del ganglio sobre el lado derecho del cuello; sin diagnóstico conocido. Amigdalectomía. **Antecedentes familiares:** Sin importancia. **Examen físico:** En cuanto al aparato circulatorio, estetoscópicamente llamó la atención la presencia de un soplo sistólico sobre la zona homovertebral izquierda. Tensión arterial: 95/70. Pulso: 110 al minuto. Sobre la misma zona citada se aprecia una ligera maci-

cez a la percusión y aumento de las vibraciones vocales. Respiraciones: 21/36. Demás órganos normales.

Datos de laboratorio: febrero 19/53. Orina: Albúmina no hay; glucosa no hay. C. de descamación xx. Leucocitos x. Sedimentación: a la media hora 5 mm. A la hora 10 mm. Cuadro hemático: Hematíes 4.320.000; leucocitos 5.200; neutrófilos 51%; linfocitos 36%. **Eosinófilos** 13%. Azoemia: 0.22 gr.%. Glicemia: 0,87%.

Electrocardiograma: febrero 23/53. Arritmia sinusal simple. Probable hipertrofia del ventrículo derecho. Marzo 4/53: Taquicardia sinusal. Probable hipertrofia ventricular derecha. Radiografías torácicas (*). Fecha: mayo 10/53. R. N° 66913. "En la radiografía del tórax se ven las bases con discreta opacidad en el lado derecho; en cambio en el lado izquierdo hay opacidad en el seno costodiafragmático izquierdo y de mayor extensión de opacidad por fenómenos de congestión pulmonar. En el mismo parénquima izquierdo se ve hacia su parte media una imagen de mayor densidad que parece una formación nodular ya calcificada del complejo de Ghon; también se observan dos pequeñas calcificaciones; siendo la de la región parahiliar superior un ganglio calcificado, y la otra también un posible proceso ya calcificado en la actualidad. Por lo demás los parénquimas pulmonares son de aspecto normal. Corazón y grandes vasos, normales". Mariño R. Marzo 20/53. R. N° 66913. "En la radiografía del tórax se encuentra la transparencia de los dos campos pulmonares bastante satisfactoria, pero se anota que sobre el campo pulmonar izquierdo, por debajo de la clavícula, a la altura de la 6ª costilla, hay un núcleo calcificado. Las imágenes hiliares están un poco recargadas". Pedraza. Junio 17/53. R. N° 68587. "Campo pulmonar derecho normal. En el lado izquierdo se observa un nódulo parenquimatoso calcificado". Doctor Barona. Marzo 25/53. Organos de los sentidos: "La paciente presenta parálisis completa de la cuerda vocal izquierda, probablemente de origen recurrente".

Abril 11/53. Sigue la parálisis de la cuerda vocal izquierda; sería conveniente hacer fisioterapia sobre el recurrente izquierdo. (Corrientes farádicas y galvánicas). Cuadro hemático: Hematíes 5.610.000; leucocitos 3.000; hemoglobina 15,2 grs.%; neutrófilos 75%; **eosinófilos** 4%; linfocitos 18%; mononucleares 3%; eritrosedimentación: 60 - 115. Hematócrito: 50%. Marzo 23/53.

(*) Lamento no incluir las radiografías, debido a una falta de organización del Servicio de Radiología.

Examen coprológico: Larvas de estrombiloides, quistes de giardia. Marzo 27/53. Hematíes 4.760.000; hemoglobina 13,5 grs.%; leucocitos 4.850; neutrófilos 36%. **Eosinófilos 39%**; mononucleares 19%; hematócrito 42%. Mayo 18/53. Tiempo de coagulación: a los 15 minutos no coaguló.

Evolución.—Durante su permanencia en el Servicio la enferma duró cerca de mes y medio con dolor en el hemitórax izquierdo, tos, algo de disnea y pulso acelerado. Presentó también ligero edema palpebral izquierdo, estado febril, afonía por parálisis de la cuerda vocal izquierda. La evolución, seguida muy de cerca por el doctor Guillermo García, fue bastante favorable, regresando todos los síntomas. Pero nos interesa ante todo aquí el cuadro infiltrativo pulmonar que junto con el cuadro clínico y la eosinofilia de la sangre nos pone de presente el síndrome que en páginas anteriores hemos comentado. En particular me llama la atención aquí la presencia del edema de la pierna, que podría ser una causa etiológica del presente cuadro, ya que se ha citado la relación que tienen estos infiltrados con entidades dermatológicas tales como el edema de Quinke, ya nombrado. No podría descartarse tampoco la etiología parasitaria, ya que el examen coprológico señala la presencia de larvas de estrombiloides, parásito que tiene una etapa pulmonar en su ciclo vital.

BIBLIOGRAFIA

1. Tapia Manuel, **Formas anatomoclinicas, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar.** Tomo II, Librería Luso-Española Ltda., 2ª edición, Lisboa, 1946; 351-374.
2. Mejía Rafael, Zapata L. Gabriel, "Síndrome de Loeffler y eosinofilia tropical", *Ant. Méd.* 1: 515, 1951.
3. Editorial: "Transitory pulmonary infiltrations associated with eosinophilia, Loeffler Syndrome". *J. A. M. A.* 126:837, 1944.
4. Seymour Reichlin, Mary Lowless and Kane Ernest, "Loeffler Syndrome following penicillin therapy", *Ann. Int. Med.* 38: 113, 1949.
5. Falk Mortiner, M. D., and Newcomer Victor, M. D., "Loeffler Syndrome occurrence into two patients treated with penicillin in oil and wax", *J. A. M. A.* 141: 21, 1949.
6. Von Meyenburg H. "Eosinophilic Pulmonary Infiltration: abtr.", *J. A. M. A.* 121: 626, 1943.
7. Usher B., M. D. "Iododerma associated with Loeffler Syndrome", *Canad. M. A. J.* 64: 67, 1951.
8. Notas Diagnósticas: "Infiltrados tuberculosos y Síndrome de Loeffler, cuadro diferencial", *Prensa Méd. Argentina*, 36: 300, 1949.