

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXX N^o 1

LIMA, PRIMER TRIMESTRE DE 1947

EOSINOFILIA TROPICAL Y SINDROME DE LOEFFLER

POR TEOBALDO PINZÁS GALLARDO

INTRODUCCION

El objeto de esta tesis, es hacer una revisión sucinta de las causas posibles de provocar reacción eosinofílica en la sangre.

Hemos dividido nuestro trabajo en cinco capítulos:

En el primero haremos algunas consideraciones generales sobre el rol biológico del eosinófilo.

En el segundo verificaremos una revisión de las distintas enfermedades que pueden acompañarse en algún momento de su evolución de eosinofilia.

En el tercero hacemos la descripción nosográfica del síndrome de Loeffler y de la Eosinofilia Tropical, como dos síndromes diferentes, que es la opinión de la mayoría de los autores.

En el cuarto hacemos la presentación de nuestra casuística, discusión diagnóstica, concepto que nos merece la distinción entre ambos síndromes.

Y en el quinto señalamos las conclusiones.

CAPITULO I

CONSIDERACIONES GENERALES

Los estudios más antiguos sobre el eosinófilo se deben a Wharton Jones, quien en 1846 describe células granulares en la sangre; células semejantes fueron mencionadas en 1861 por Foster. Sin embargo, la existencia del eosinófilo, como entidad morfológica definida no fué completamente reconocida hasta 1865, cuando Max Schultze publicó sus observaciones. Posteriormente otros autores señalaron células similares. Pero queda para Ehrlich (1878 a 1879) el demostrar que las groseras granulaciones de esta célula, hacen de ellas una distinta variedad de leucocitos.

Bajo condiciones normales, 2 a 4% de los leucocitos de la sangre humana pertenecen al tipo eosinófilo. En niños el porcentaje es algo más alto, una medida aceptable es de 6%.

Sabin, Cuningham, Doan y otros (1925) han señalado que los eosinófilos humanos tienen un ritmo horario, comparable al de los leucocitos neutrófilos, pero de menor magnitud. Según Domarus, los valores de los leucocitos eosinófilos son generalmente más altos al levantarse que durante el día.

Recientes observaciones de Josey y Lawrence (1932) han demostrado que en el conejillo de Indias el ayuno prolongado, produce una disminución de los eosinófilos en la sangre periférica.

Ligera eosinofilia es fisiológica durante la menstruación; existe eosinofilia cuando el número de eosinófilos en la sangre periférica excede del 4%.

Los eosinófilos son elementos constitutivos de la médula ósea, timo, ganglios linfáticos y bazo. Normalmente se les encuentra a lo largo del tubo digestivo, especialmente en el extremo de la mucosa; en la glándula mamaria durante la lactancia están presentes en fuerte cantidad. Ocasionalmente se les encuentra en el eplion y en el pulmón.

En cuanto a la relación entre eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden, no está aún bien determinada, parece que éstos son

un producto de los primeros (Mc Donald y Schaw, 1922). Neumann (1928), considera a los cristales como un producto de coagulación de los eosinófilos; Liebreich cree que ellos representan productos de cristalización derivados del eosinófilo.

Dejaremos de lado el estudio citológico en sí, porque no incumbe a la naturaleza de este trabajo, pero séanos permitido exponer lo que se conoce acerca de la función de los eosinófilos.

Desde las observaciones de Mesnil comprobadas más tarde por Wemberg y Seguin, 1915, está definitivamente establecido que los leucocitos eosinófilos pueden actuar como fagocitos.

Según Mc. Donald y Schaw, 1922. los eosinófilos humanos tienen una actividad fagocítica electiva hacia el estafilococo aureus.

Recientemente Lawrence y Josey en 1932, señalaron fagocitosis del estafilococo albus y bacilo coli por los leucocitos eosinófilos de la sangre humana.

Schwarz ha señalado una íntima relación entre los leucocitos eosinófilos y la actividad secretoria intestinal; la "hormona" de los eosinófilos estaría reconocida como de importancia para la propia actividad celular.

Los gránulos de los eosinófilos jugarían un rol en el metabolismo del hierro, de acuerdo con Petry.

La variedad de condiciones bajo las cuales ocurre la eosinofilia, es una verdadera dificultad para interpretar correctamente la función de los leucocitos eosinófilos.

De acuerdo con Giffin la eosinofilia es explicada más satisfactoriamente sobre la base de la quimiotaxis. Contribuciones más recientes confirman la teoría de la quimiotaxis y establecen definitivamente la relación de los leucocitos eosinófilos con el metabolismo protéico. La eosinofilia es la expresión de la reacción contra los productos tóxicos autógenos o proteínas extrañas. Según Hall (1935), las proteínas propias o derivados homólogos no son capaces de producir eosinofilia.

Para Fiessinger los eosinófilos tienen un rol en los mecanismos defensivos contra las proteínas extrañas que resultan de la destrucción tisular de causa infecciosa o traumática. Algunos autores piensan también que los eosinófilos del tracto gastro-intestinal juegan un rol similar, de defensa del organismo frente a las materias absorbidas desde la luz del intestino.

La eosinofilia post-febril de acuerdo con la concepción de Biggart, resulta probablemente del estímulo de la médula ósea por productos proteicos, liberados durante los procesos inflamatorios. Cuando el proceso inflamatorio persiste por mucho tiempo, la producción de eosinófilos es deprimida. Una vez que el estado tóxico agudo ha pasado, los tejidos mieloides reaccionan con producción de eosinófilos, a los estímulos de los productos proteicos; así la eosinofilia es indicativa de pronóstico favorable.

Las eosinofilias medicamentosas pueden también, tal vez, ser explicadas sobre la base del concepto de Biggart; la combinación de algunas partículas de la droga con las proteínas del organismo, actuarían como proteínas extrañas.

Las proteínas extrañas estimulan la producción de eosinófilos cuando el organismo está en condición alérgica.

Los eosinófilos están en juego en la desensibilización, según la opinión de Hajós y Mazgon (1929). Cuando se hace un tratamiento de desensibilización a determinada sustancia hay un aumento de la producción de eosinófilos, indicadora del éxito de la desensibilización; lo que sugiere que la eosinofilia juega un rol en estos fenómenos.

CAPITULO II

LA EOSINOFILIA EN LA CLINICA

La eosinofilia sanguínea es un síntoma que se observa a menudo en patología, ella puede ser más o menos intensa, transitoria o persistente y los eosinófilos de la sangre pueden ser segmentados, bastones, juveniles y hasta mielocitos; es decir, puede existir eosinofilia con desviación a la derecha o a la izquierda.

Al lado de esto debemos señalar la eosinofilia local (tisular) que puede acompañarse o no con eosinofilia sanguínea. La eosinofilia local puede preceder a la general, la excede usualmente en grado y frecuentemente desaparece primero.

La eosinofilia local puede ser interpretada de dos modos: o como un desarrollo local de leucocitos eosinófilos, o como una respuesta a sustancias eosinotácticas, que harían que los eosinó-

filos migraran a través de los vasos y fueran en forma gradual a depositarse en los tejidos.

Schwarz no dá gran importancia a la diferenciación entre eosinofilia local y general y estudia el problema de la eosinofilia en su integridad.

En lo que a etiología se refiere, las eosinofilias pueden dividirse en dos grandes grupos: al primero pertenecen aquellas que se observan en el curso de procesos patológicos conocidos y se denominan eosinofilias secundarias, y en el segundo grupo se incluyen aquellas de etiología dudosa o desconocida, bajo la denominación de eosinofilias esenciales.

Las eosinofilias secundarias se observan en diversos cuadros patológicos que vamos a revisar rápidamente.

I) *Enfermedades parasitarias.*

a) *Triquinosis.* La eosinofilia es uno de los síntomas más saltantes de la enfermedad y de considerable significación en el diagnóstico diferencial.

Severos casos clínicos, sin embargo, pueden no mostrar eosinofilia. Los resultados experimentales de Opie sobre el cobayo indican que la ausencia de eosinófilos, puede estar asociada con infección severa.

Infecciones graves con triquina (fatales en un plazo corto) causan una rápida disminución en el número de los eosinófilos; infecciones medianas estimulan la actividad de su producción.

La eosinofilia alcanza valores de 30 y 60% y puede persistir por un largo período.

b) *Parásitos intestinales.* Casi todos los parásitos intestinales producen eosinofilia: Anquilostoma duodenal, Enterobius vermicularia, Ascaris lumbricoides, Tenia solium y saginata.

c) En los sujetos parasitados con Filaria y Fasciola hepática, se ha señalado eosinofilias de 5 hasta 53%.

d) Las eosinofilias son inconstantes en la Leishmaniasis y Trypanosomiasis.

e) *Hidatidosis.* En el quiste hidático, cualquiera que sea su localización existe eosinofilia. Cuando la infección se hace presente se produce una disminución notable del número de los eosinófilos en la sangre.

De Buys y Dwyer de sus estudios sobre infecciones parasitarias del intestino del niño, concluyen, que la eosinofilia no es patognomónica; su ausencia no excluye la infección.

II) *Enfermedades cutáneas.*

La ocurrencia de eosinofilia en enfermedades de la piel, es bien conocida a través de las observaciones de Neusser, Cannon y Zappart.

Las dermatosis que especialmente producen eosinofilia son: dermatitis herpetiformes, herpes, iris, psoriasis, pénfigo, prúrigo, acarosis y micosis fungoides.

En el eczema se observa eosinofilia solamente en forma ocasional. En la urticaria los eosinófilos son escasos o están ausentes.

La eosinofilia no es un hecho constante en las dermatosis; idénticas lesiones de la piel pueden producir eosinofilia en un paciente y en otro no.

La causa precisa de la eosinofilia en las dermatosis, no está definitivamente aclarada. Con toda probabilidad el carácter de la lesión está estrechamente relacionado con el fenómeno de la eosinofilia. Las lesiones que actúan destruyendo la epidermis, están asociadas con pronunciada eosinofilia.

De acuerdo con los postulados de Schwarz los productos de la desintegración de las proteínas de los epitelios actuarían como sustancias eosinotácticas.

III) *Enfermedades infecciosas.*

a) La escarlatina es aparentemente el único exantema agudo que se acompaña frecuentemente por un marcado aumento en el número de los eosinófilos. La eosinofilia es reconocida como indicadora de una evolución favorable; un signo desfavorable es la marcada reducción en el número o la desaparición de los eosinófilos de la sangre circulante.

En el sarampión se encuentra generalmente una reducción en el número de los leucocitos eosinófilos, aunque algunas veces se presenta discreta eosinofilia.

b) La eosinofilia puede ser especialmente marcada en la tuberculosis intestinal (Hahn, 1922). En la tuberculosis pulmo-

nar se encuentra generalmente una disminución de los eosinófilos, pero según Downey pueden reaparecer en número moderado, cuando la enfermedad se acompaña de caquexia y supuración.

Las inyecciones de tuberculina pueden producir eosinofilias transitorias en los casos poco avanzados de la enfermedad; esta reacción ha sido empleada como guía para el tratamiento con esta sustancia.

Los eosinófilos están frecuentemente en cantidad abundante en los tejidos de las lesiones tuberculosas subagudas y crónicas.

En las pleuresías se presenta eosinofilia en el líquido pleural en el 1 a 5% de todos los casos de derrame pleural. La eosinofilia local puede constituir el 40 a 80% de las células del exudado; la eosinofilia de la sangre es generalmente de grado menor. Se acepta con Schwarz que los productos desintegrados de las proteínas del exudado forman una sustancia eosinotáctica; sustancia que produce la eosinofilia local conjuntamente con la eosinofilia sanguínea.

c) Eosinofilia se presenta a menudo en la fiebre reumática, y puede ser debida, a miositis reumática asociada (Backan, 1930). La eosinofilia en el reumatismo muscular ha sido señalada por Bittorf y otros. La eosinofilia del reumatismo agudo es debida a la quimiotaxis positiva de los eosinófilos por los productos de descomposición del tejido muscular.

d) Reacciones eosinófilas siguen a la terminación de las enfermedades infecciosas; en realidad, los eosinófilos pueden ya ser numerosos en la sangre de los pacientes aún antes de que los neutrófilos muestren una gran reducción en su número.

IV) *Neoplasias.*

Los tumores malignos raramente producen eosinofilia. Hiper eosinofilia es probablemente más común en el carcinoma del útero que en ningún otro tumor maligno. Rinbach ha señalado un caso de carcinoma del cuello con eosinofilia de 48.28%. Dinger pudo observar un carcinoma del cuello con gran aumento en el número de eosinófilos. Strisower ha descrito un carcinoma del cervix cuya eosinofilia variaba desde 4.4 a 45.37%.

Un tumor maligno del colon mostró una eosinofilia del 30% (Csaki, 1921).

Varios autores han señalado casos de sarcomas que mostraron eosinofilias de 17.7 a 31%.

Weiss en 1925 describió un caso de carcinoma del estómago, con una eosinofilia sanguínea de 31.8%. No se observó eosinofilia en el tumor ni en el tejido circundante, sin embargo, la eosinofilia disminuyó como consecuencia de la extirpación del tumor. Weiss notó que a las pocas semanas después de la extirpación, el número de eosinófilos mostraba otra vez una elevación a cifras superiores a las pre-operatorias. No se pudo determinar si esta eosinofilia era provocada por metástasis del tumor.

Inyectando en animales de laboratorio (cobayos, conejos y perros) extractos del tumor y sangre del paciente, no se logró provocar en ellos eosinofilia. Estos trabajos estarían en contra de la concepción teórica de Kappis, quien piensa que la eosinofilia en la sangre y en los tejidos es causada por las toxinas derivadas de los tejidos tumorales necrosados.

V) *Enfermedades de la sangre.*

a) Existe eosinofilia en la anemia perniciosa, que coincide generalmente con las remisiones. Watkins y Berglund (1927) observaron un progresivo aumento de los eosinófilos en pacientes durante el tratamiento con hígado. Estos autores señalaron que una expresión de la excesiva dosis de hígado era el incremento marcado en el número de eosinófilos. Meulengracht y Holm demostraron que la eosinofilia, es pronunciada solamente cuando el tratamiento ha sido conducido con grandes dosis de hígado crudo (ternero). La magnitud de la eosinofilia varía considerablemente (19, 40 hasta 74%).

b) Hay y Evans en 1929, observaron un caso de eritroleucemia eosinofílica; en este sujeto, en repetidos exámenes de heces no se encontró parásitos intestinales; la reacción de Wasserman fué negativa; los glóbulos rojos variaron entre 8'375,000 y 6'920,000; el término medio de la hemoglobina fué de 100%; hubo aumento de reticulocitos y normoblastos con un menor número de megaloblastos; el número de eosinófilos fué pronunciado y persistente. La mayoría de los eosinófilos eran más grandes que las células normales y sus gránulos mostraban variaciones de forma y reacciones tintoriales. Los mielocitos fueron escasos a través de la observación periódica.

c) La leucemia mieloide casi siempre muestra un aumento absoluto en el número de los eosinófilos, aunque el porcentaje de células no esté llamativamente alterado. Según Naegeli, los eosinófilos disminuyen en número al inicio de las complicaciones infecciosas, para reaparecer nuevamente aún cuando persiste la infección.

Hay y Evans en 1929, señalaron un caso de leucemia aguda eosinófila. Mc. Cowen y Parker en 1932, Stephens en 1935, también han señalado casos.

En la enfermedad de Hodgkin hay una moderada eosinofilia; sin embargo, para Downey la eosinofilia sanguínea se encuentra solamente en el 15% de los casos. Eosinofilias marcadas han sido señaladas por diversos autores, Longcope, Lincoln, Drumel, Stewart y otros.

Eosinofilia se produce después de la extirpación del bazo, pero no es un fenómeno constante.

Una cuestión de gran interés es la relación entre el bazo y los leucocitos eosinófilos; hay razón para creer que la hipofunción del bazo trae hipereosinofilia y la hiperfunción, hipoeosinofilia o aneosinofilia.

VI) *Eosinofilias medicamentosas.*

Eosinofilia puede ser producida por distintas drogas: pilocarpina, alcanfor, mercurio, acetanilida, salicilato de sodio, yoduro de potasio y otros.

El fósforo y el arsénico a dosis tóxicas pueden causar eosinofilia.

La administración de hojas de digital puede determinar eosinofilia de 12 a 18%. Se puede observar eosinofilia recurrente coincidiendo con las curas digitálicas intermitentes.

El nirvanol (derivado ácido de los barbitúricos) usado en el tratamiento de la corea puede conducir a pronunciada eosinofilia.

VII) *Eosinofilia en los procesos alérgicos.*

Con mucha frecuencia se observa eosinofilia en las enfermedades llamadas alérgicas: fiebre del heno, muchos casos de asma bronquial, edema de Quicke, migraña, ciertas epilepsias, urticaria, eczema, algunos desórdenes gastrointestinales, vesica-

les, articulares, etc. Según algunos autores puede presentarse eosinofilia en ciertos procesos frecuentes en patología infantil: faringitis, nasofaringitis, tonsilitis, bronquitis, etc., que pueden ser manifestaciones alérgicas.

Algunos autores creen que la eosinofilia en los estados alérgicos, se debería a la acción quimiotáctica positiva para los eosinófilos de una sustancia vagal liberada a nivel de los tejidos. Para otros el estímulo para la producción de eosinófilos, estaría representada por una sustancia que resulta de la combinación del alérgeno con el anticuerpo correspondiente. Por último, otros autores suponen que la eosinofilia es una condición previa para la reacción alérgica: los eosinófilos, llevarían fermentos que hacen posible la reacción tisular alérgica.

En realidad, los eosinófilos se comportan en la sangre y en los tejidos, con un carácter electivo notable, de tal manera que su presencia es siempre el indicio de reactividad alérgica.

VIII) *Eosinofilia familiar.*

Es considerada hasta ahora como una eosinofilia esencial. Ha sido observada por cierto número de autores. Klinkert en 1911 señaló una familia de seis miembros con eosinofilia que variaba de 7 a 15%; tres de los cinco hijos, sin embargo, exhibían fenómenos alérgicos. Bezançon y Moreau señalan el caso de la familia Gaugain, en la cual la madre mostraba 19% de eosinófilos y los tres hijos 10, 14 y 15%, respectivamente, sin una causa aparente. Klinkert (1920), Bastai (1923), Cirio (1926), Stewart (1929) y otros autores han señalado casos de eosinofilia familiar.

Stewart piensa que la incidencia familiar de la alergia y el contagio familiar de enfermedades parasitarias, deben de tenerse en cuenta en algunas de las eosinofilias que han sido clasificadas como familiares o constitucionales.

Realmente puede decirse, que la significación de las eosinofilias de este tipo es tan indeterminada, como la naturaleza de los eosinófilos, y al presente solamente puede uno especular sobre una transmisión hereditaria.

No creo haber agotado la enumeración de procesos médicos, capaces de provocar una reacción eosinófila en el organismo; mi intención no ha sido tal, he querido solamente señalar en for-

ma muy breve las enfermedades frecuentes en la práctica diaria, en las cuales una eosinofilia más o menos marcada, representa unas veces una ayuda diagnóstica y otras un síntoma que exige debida interpretación.

CAPITULO III

DESCRIPCION NOSOGRAFICA DEL SINDROME DE LOEFFLER Y LA EOSINOFILIA TROPICAL

En este Capítulo haremos la exposición nosográfica del Síndrome de Loeffler y de la Eosinofilia Tropical, tal como la entienden la mayoría de los autores.

Síndrome de Loeffler

En 1932 y nuevamente en 1936 Loeffler describió un síndrome que desde esa época lleva su nombre. Posteriormente han sido señalados numerosos casos en la literatura médica.

Freund y Samuelson en 1940, hicieron la recopilación de toda la literatura, pudiendo reunir 105 casos, en los cuales estaban incluidos los 51 señalados por Loeffler en su comunicación de 1936.

Winthrop señala que la literatura angloamericana sólo cuenta con 25 casos, hasta el año de 1944; y de estos indudablemente que hay algunos, cuyo diagnóstico puede discutirse.

Hechos clínicos.—El síndrome de Loeffler ha sido descrito como una *infiltración pulmonar transitoria y migratoria*, demostrable por el examen radiológico y asociado *con eosinofilia*, que puede ser muy marcada.

La severidad de los hallazgos radiológicos y el nivel de la eosinofilia están frecuentemente en marcado contraste con el examen físico, que puede ser enteramente normal o mostrar solamente unos pocos estertores húmedos y sibilantes en las áreas de condensación.

El curso clínico es generalmente subagudo y los síntomas son mínimos. Como indica Loeffler consisten solamente en: fa-

liga, dolores con sensación de punzada en el tórax, los que a veces se acompaña de expectoración escasa. Más recientemente se ha añadido a la lista de síntomas: ataques de tipo asmático, bronquitis y moderadas elevaciones de temperatura. Douady y Cohen relatan un caso en el cual la hemoptisis era el hecho saliente; la tuberculosis en este caso no pudo ser demostrada y la recuperación fué rápida.

Kartagener describe un caso que clasifica como síndrome de Loeffler, con evolución crónica. El mismo autor señala otro tipo de síndrome descrito por Lohr y León Kindberg, caracterizado por síntomas tan agudos y severos que hicieron pensar en un proceso séptico; la enfermedad finalizó después de algunos meses. Ante estos hechos Kartagener piensa que es necesario dilucidar si estos cuadros son variantes de la misma enfermedad o entidades separadas.

En dos casos señalados por Karan y Singar los síntomas fueron pronunciados y en uno se notaron manifestaciones cardíacas; las infiltraciones pulmonares observadas seriadamente fueron muy lentas en desaparecer.

Loeffler en su conferencia de abril de 1934, también señaló el compromiso de la pleura, en forma de focos localizados de pleuritis fibrinosa o muy pequeñas efusiones pleurales, él insistió sobre la importancia de la participación de la pleura, que en su opinión, podría ser un argumento para la interpretación de la naturaleza inflamatoria del síndrome. Sin embargo, Loeffler nunca pudo extraer líquido con la toracocentesis, posiblemente por la escasa cantidad de exudado.

Nagel en 1940, fué el primero en demostrar una efusión por punción pleural en un caso de infiltrado pulmonar eosinofílico transitorio.

Lohr también describe un caso de infiltrado pulmonar eosinofílico con gran derrame pleural, pero no menciona punción.

Baumann también refiere un caso de síndrome de Loeffler con derrame pleural; en el cual los hallazgos citológicos y químicos del líquido pleural, demostraban la existencia de un verdadero proceso de infiltración con eosinofilia.

Hallazgos radiológicos.—La descripción original de Loeffler, ampliada en la última comunicación de Breton, señala lo siguiente: se pueden observar grandes o pequeñas áreas de condensación, que aparecen súbitamente en varias partes del pul-

món y desaparecen rápidamente; para reaparecer en variables períodos de tiempo. En los casos de Loeffler, la duración del infiltrado era de tres a ocho días; y en un caso hubo recurrencia al cabo de un año.

Las infiltraciones son más frecuentes en los campos pulmonares bajos, cerca del diafragma y presentan una forma variada. Pueden ser grandes o pequeñas, unilaterales o bilaterales, irregulares o circulares, netamente definidas o vagamente delineadas. Algunas veces presentan marcada semejanza con ciertas lesiones tuberculosas del adulto.

Cuadro sanguíneo.—La eosinofilia que algunas veces puede acompañarse de gran leucocitosis, es uno de los síntomas fundamentales para el diagnóstico, según la original descripción de Loeffler, pero en algunos de los casos descritos por otros autores, el porcentaje de eosinófilos era bajo y hasta se han descrito casos con aneosinofilia.

Soderling señala que la eosinofilia no es marcada cuando la infección y la fiebre están presentes, pero tiende a reaparecer cuando estas manifestaciones han decaído.

Con estos hechos el criterio original de Loeffler para el diagnóstico (infiltrado fugaz, más eosinofilia) está justificadamente abierto a la discusión. Si se siguiese el criterio de Loeffler en forma absoluta, el número de casos señalados en la literatura anglo-americana debería ser todavía más reducido.

No hay paralelismo entre el tamaño de la lesión radiológica y la evolución de la misma, con el grado de eosinofilia; esta puede estar en su más alto nivel, cuando la infiltración pulmonar ha comenzado a disminuir.

En lo que se refiere al tipo celular, por lo general, se trata de eosinófilos segmentados (con muchos núcleos) aunque algunas veces se han encontrado formas jóvenes en la sangre periférica.

La velocidad de sedimentación generalmente está moderadamente acelerada (20 a 30 mm. a la hora).

En los exámenes de esputo por lo general se encuentra una gran cantidad de células eosinófilas.

En el caso de Baumann el examen de médula ósea mostró un marcado aumento de eosinófilos con predominio de los segmentados.

Anatomía patológica.—La anatomía patológica de esta enfermedad es todavía desconocida dada su benignidad.

Smith y Alexander en 1939, publicaron un caso fatal en una chica de 7 años. Hecha la discusión diagnóstica se vió que en realidad el caso no correspondía a un verdadero síndrome de Loeffler. Las piezas anatómicas estudiadas por cinco anatomopatólogos no pudieron llegar a una conclusión diagnóstica.

Meyenburg en 1942 hace observaciones post-mortem en 4 pacientes, tres de los cuales murieron de accidentes y el cuarto de tétanos de corta duración.

En uno de los sujetos que murió a consecuencia de una hemorragia aguda, se encontró que el pulmón derecho presentaba dos focos de condensación del tamaño de una ciruela y una cereza, respectivamente, que tenían el aspecto de focos bronconeumónicos; como esta lesión no había tenido expresión clínica y eran hallazgos de autopsia, se supuso que podían corresponder a residuos de focos inflamatorios no reabsorbidos en una gripe banal: tal suposición se comprobó, al recoger más datos sobre el sujeto.

El estudio microscópico del tejido pulmonar reveló una gran cantidad de eosinófilos, y el examen de otros órganos mostró eosinofilia de la sangre y de la médula ósea.

El autor cree que estos hallazgos representan el substracto anatómico de la infiltración pulmonar con eosinofilia, sin poder probar la naturaleza alérgica transitoria.

El infiltrado eosinófilo ocurre no solamente en los pulmones, sino también en otros órganos.

Meyenburg concluye que la infiltración pulmonar a eosinófilos es una reacción inflamatoria alérgica a varios antígenos, los cuales pueden entrar al organismo por distintos caminos.

Patogénesis.—Lo más confuso en el síndrome de Loeffler es la patogenia, que está todavía indeterminada y es aparentemente múltiple. Loeffler mismo piensa que la infiltración pulmonar reposa sobre una base alérgica con una patogenia semejante a la del eritema nudoso; él considera y descarta: el embolismo pulmonar con infarto, la neumonía, el asma bronquial con atelectasia, la tuberculosis pulmonar y la ascariasis.

Maier que ha estudiado 100 casos, considera la infiltración en esta enfermedad como idéntica a las infiltraciones pulmonares bien conocidas del asma bronquial, que pueden llegar hasta la neumonía a eosinófilos. Muller y sus colaboradores han estu-

diado ampliamente este tipo de neumonía y según ellos es la misma entidad que la enfermedad descrita por Loeffler.

Soderling cree que el cuadro pulmonar es debido al estancamiento de las secreciones en los bronquios combinado con espasmo bronquial, de lo que resultaban áreas localizadas de atelectasia y enfisema y en casos severos pueden dar lugar a sombras de condensación pero siempre transitorias. Breton participa de la misma opinión. Soderling también cree que muchos casos diagnosticados como neumonía atípica, neumonía abortiva, o tuberculosis con recuperación rápida, pueden ser en realidad, condensaciones pulmonares del tipo Loeffler.

Engel describe una tos epidémica que ocurre en los pobladores de la China, en los meses de mayo y junio, cuando el alheña está en flor. En dos ocasiones en que el mismo fué atacado de esta tos epidémica, el examen radiológico mostró condensaciones pulmonares masivas, asociadas a eosinofilia de 20 y 25%. La infiltración pulmonar desapareció a las 24 horas en el primer ataque y a los seis días en el segundo. Engel considera las alteraciones pulmonares de esta enfermedad como un fenómeno semejante al edema de Quincke y propone que la enfermedad sea llamada "edema allergicum pulmonis". Soderling considera las observaciones de Engel de gran importancia para la comprensión del síndrome de Loeffler y propone llamarlo síndrome de Loeffler-Engel.

Se cree ahora que la enfermedad se desarrolla sobre una base alérgica. En muchos casos el agente o agentes etiológicos no han sido identificados. El parasitismo intestinal como razón aparente ha sido frecuentemente señalado.

Las opiniones difieren al precisar el mecanismo de producción de las alteraciones patológicas. Muller ingiriendo huevos de ascaris ha podido producir en sí mismo fugaces y múltiples infiltraciones pulmonares, asociados con eosinofilia; él sugiere que las sombras radiológicas pueden ser causadas directamente por el pasaje de las larvas de ascaris a través de los pulmones. La posibilidad de tal migración ha sido demostrada por los investigadores japoneses.

Según otra teoría que parece más razonable, los cambios pulmonares son manifestaciones indirectas del parasitismo y representan una reacción alérgica a la presencia de ascaris en el cuerpo; se sabe que reacciones de este tipo pueden ser violentas.

Baer refiere que un zoólogo amigo suyo, desarrollaba severa rinitis y conjuntivitis cuando caminaba a través de un laboratorio en el cual se trabajaba con ascaris.

Stefano relata un caso de ataques asmáticos recurrentes asociados con áreas de infiltración pulmonar transitoria y en el cual se encontró amebas en el esputo sin existir en las heces. La emetina curó la infestación y el paciente simultáneamente quedó aliviado de su asma.

Beck señala un caso clarísimo de síndrome de Loeffler, en el cual observó una dramática mejoría clínica después del tratamiento de la parasitosis intestinal. (*Strongiloides* y *Ascaris*).

Hoff y Hicks hacen mención de un caso de este síndrome asociado con *Entamoeba histolítica* en las heces.

Lavier, Bariety y Caroli describen un caso de síndrome de Loeffler en un sujeto infestado con *Fasciola hepática*.

Quintana refiere un caso en el cual se pudo encontrar en las heces *Necator americano*.

Diagnóstico.—El diagnóstico del síndrome de Loeffler reposa sobre tres consideraciones:

- 1) El cuadro radiológico cuya severidad no guarda proporción con la insignificancia de los hallazgos físicos y la benignidad del curso clínico.
- 2) La fugacidad de las imágenes radiológicas, cuya persistencia debe hacer dudar del diagnóstico.
- 3) La eosinofilia cuyo grado y momento de aparición no guarda relación con la severidad ni con el momento de presentación de las alteraciones pulmonares demostrables a los rayos X.

Las placas radiográficas deben tomarse a intervalos frecuentes, porque el diagnóstico no puede hacerse con un solo examen.

Algunos autores han llamado la atención sobre la similitud del cuadro radiológico de esta enfermedad y la coccidioidomycosis descrita por Dickson. Pero es la tuberculosis la que presenta mayores dificultades en el diagnóstico diferencial. Se le excluye por la fugacidad de las sombras pulmonares, la alta eosinofilia y la ausencia de bacilo de Koch en el esputo.

Pronóstico.—Es bueno y no deja secuelas.

Terapéutica.—En todos los casos señalados la terapia ha sido orientada a corregir el estado alérgico. Engel recomienda con este objeto el lactato de calcio a la dosis de 3 grs. diarios.

En los casos en que se encontraron parásitos, el tratamiento específico de éstos, produjo una pronta mejoría del síndrome y en algunos casos una dramática resolución de los infiltrados.

Ryan relata un caso con síntomas muy severos, en el cual se pensó en enfermedad de Hodgkin y se instituyó radioterapia profunda en los campos pulmonares, con lo que se obtuvo una rápida mejoría del estado general y la resolución de las sombras pulmonares. Seis años más tarde, esta misma enferma, presentó nuevamente el mismo cuadro clínico y en esta ocasión la radioterapia profunda también dió buenos resultados.

EOSINOFILIA TROPICAL

En una publicación recientemente aparecida en "The Lancet", enero de 1943, Weingarten refiere haber observado en la India Inglesa 81 casos de un síndrome que denomina Eosinofilia Tropical y que sería una nueva entidad clínica. Es conveniente señalar que un síndrome clínico idéntico al señalado por Weingarten fué presentado a la Sociedad Cubana de Pediatría por los Drs. Teodosio Valledor, A. Fernández Ballrons y J. Cornejo, en mayo de 1939, con el nombre de "Eosinofilia masiva a tipo leucemoide de origen infeccioso y evolución regresiva, como una nueva entidad clínica".

Cuadros clínicos muy parecidos al que nos ocupa han sido señalados por diversos autores, pero su interpretación ha sido muy discutida.

Giffin, Tuch y Alexander, consideran estos casos como una nueva entidad clínica que designan con el nombre de: "hiperleucocitosis con esplenomegalia". Otros autores creen que estos casos son ejemplos de leucemia mieloide diferenciándose de los tipos usualmente conocidos, solamente en el predominio de un tipo celular maduro. En cuanto a la existencia de leucemia a eosinófilos propiamente dicha, según Lottrup casi no existe.

Drennan y Biggart piensan que el síndrome eosinofilia persistente con esplenomegalia, es una distinta entidad clínica teniendo alguna relación con las leucemias.

Algunos investigadores sugieren que el síndrome pueda ser una enfermedad funcional, con una excesiva respuesta de parte de los eosinófilos a algunas sustancias irritantes todavía indeterminadas.

Síntomas clínicos.—Comienza con laxitud general, fiebre que va elevándose hasta alcanzar 38° a 38.5°. pérdida de apetito y adelgazamiento apreciable en corto tiempo.

La fiebre se mantiene durante varias semanas o algunos meses; en general dura de tres a seis meses.

Según los cubanos desde el inicio habrían fenómenos catastrales y bronquitis que se traducirían por tos y expectoración más o menos abundante (dos o tres primeras semanas). Weingarten señala que a los 6 o 7 días de iniciado el proceso se presenta tos seca, improductiva con exacerbación nocturna. Los paroxismos de tos son con frecuencia acompañados de silbidos perceptibles a distancia; el sujeto gradualmente va desarrollando disnea respiratoria que persiste durante los intervalos que separan los accesos de tos; este estado dura varias semanas. En algunos casos se presentan ataques severos de típica asma bronquial, generalmente en las noches (entre la 1 y las 5 a. m.); pero el cansancio, la sensación de sofocación y ansiedad no son tan alarmantes como en el asma genuino.

Durante el día el paciente está relativamente libre de toda molestia.

Después de algunas semanas la temperatura se vuelve moderada, estado subfebril que no se prolonga. El peso se estabiliza: la debilidad general disminuye pero persisten, sobre todo de noche, los paroxismos de tipo asmático y los accesos de tos.

En algunos casos y sobre todo al comienzo del mal se puede encontrar micropoliadenia y aún gruesas adenopatías a nivel del cuello, de la ingle, o de la axila, lo que explica que se le confunda con la enfermedad de Hodgkin. Los signos de bronquitis y la febrícula prolongada, hacen que el cuadro se confunda a veces con la tuberculosis, especialmente si hay imagen pseudo-granúlica pulmonar.

En otras ocasiones la fiebre es más elevada y el estado general está más comprometido, lo que unido a los signos de bronquitis y a la esplenomegalia, hace confundir el cuadro con la fiebre tifoidea.

Signos físicos.—Al examen del aparato respiratorio se puede encontrar hipersonoridad, espiración prolongada, sibilantes y roncales y a veces subcrepitanes en las bases. La expectoración si la hay, es escasa y mucosa. En el examen del esputo se encuentran espirales de Curshman, cristales de Charcot-Leyden y con frecuencia abundantes eosinófilos. Otras veces el esputo es mucopurulento y con la flora común.

Durante el período febril el bazo se encuentra moderadamente aumentado de tamaño (rebasando el reborde costal 3 a 5 cm.), duro y liso.

Cuadro sanguíneo.—Desde el comienzo de la enfermedad se aprecia una leucocitosis intensa y persistente que fluctúa entre 20,000 y 70,000; pero, lo más notable es la eosinofilia masiva que es la responsable de la leucocitosis, los eosinófilos están en la proporción de 50 a 80%, más alta que en cualquier otra enfermedad, excepto la leucemia. Es característico que estos eosinófilos son en su casi totalidad segmentados, es decir, eosinófilos adultos, siendo raras las formas inmaduras, lo que permite diferenciar este síndrome de las leucemias mieloides con intensa reacción eosinófila, en las que se ven formas inmaduras en gran cantidad.

La leucocitosis elevada persiste durante los primeros meses de la enfermedad, coincidiendo con la fiebre y los fenómenos bronquiales. Más tarde cuando la fiebre desaparece la leucocitosis disminuye de manera progresiva hasta llegar a la cifra normal; sin embargo, en la fórmula la eosinofilia se mantiene durante un tiempo mayor, a veces durante algunos meses, regresando a su vez de manera progresiva hacia la cifra normal. Este ciclo regresivo de la fórmula leucocitaria, tiene una duración aproximada de 6 meses a 1 año.

La cifra absoluta de neutrófilos, es normal o ligeramente aumentada, sin embargo, debido al gran aumento de eosinófilos, el porcentaje de los neutrófilos está muy disminuído, lo mismo pasa con los linfocitos. El aumento del porcentaje de los neutrófilos y linfocitos se produce a medida que baja la cifra de los eosinófilos.

Los hematíes son normales en número, forma y volumen. Ocasionalmente puede encontrarse anemia secundaria (4'000,000); en estos casos la hemoglobina disminuye proporcionalmente y el valor globular se mantiene cerca de la unidad. Esta falta de

anemia es de gran valor para el diagnóstico diferencial con las leucemias verdaderas, en las que como es bien sabido, la anemia es intensa y precoz.

La velocidad de sedimentación se encuentra moderadamente acelerada.

No hay ninguna alteración en la composición química de la sangre.

El examen de la orina y de las heces no revela anormalidad.

Hallazgos radiológicos.—Radiológicamente se aprecia desde el comienzo de la enfermedad y coincidiendo con los fenómenos catarrales, una imagen reticular muy marcada, es decir, una verdadera tramitis. Otras veces se aprecia una imagen micronodular: estas manchas tienen un diámetro que varía de 0.2 a 0.5 cm., más densas en su parte central y mal definidas en sus contornos; son más numerosas y generalmente algo más grandes en las vecindades de la región hilar y más manifiestas en las bases que en los vértices; no son confluentes. Ambos pulmones son igualmente afectados y la distribución de las manchas parece seguir la distribución del árbol bronquial.

Según Weingarten, estas manchas rara vez durarían más de cuatro semanas. La radiografía de pacientes en que los síntomas se han hecho crónicos, muestran solamente signos manifiestos bronquiales, iguales a las de la bronquitis catarrales crónicas. Para los cubanos esta imagen reticular o pseudo-granulica persiste durante varios meses, coincidiendo generalmente con el período febril, con los síntomas de bronquitis, con la hiperleucocitosis y la eosinofilia.

A medida que la leucocitosis comienza a disminuir, va desapareciendo progresivamente y de una manera paralela la imagen pulmonar y los signos de bronquitis, de tal manera que en los últimos meses de la enfermedad se aclara la imagen pulmonar, persistiendo sólo la eosinofilia que desaparece posteriormente.

En cuanto a la génesis de estas sombras pulmonares, según los autores últimamente mencionados, es probable que se deba a la infiltración leucocitaria de la trama y del retículo endotelio del pulmón, durante la fase de hiperleucocitosis. La estasis linfática puede jugar un papel en la producción de estas imágenes, dado que en algunos casos se aprecia un aumento moderado de los ganglios traqueobronquiales.

Para Weingarten las manchas pulmonares representarían infiltraciones bronconeumónicas de pequeños o grandes grupos alveolares. Reconoce que es difícil decir, si esto comienza como una inflamación del bronquiolo con edema de la mucosa y cierre de la luz, lo que trae el colapso correspondiente de los alveolos y consecutiva exudación; o como una infiltración alveolar primaria que se extiende por los linfáticos peribronquiales. . . .

En algunos casos la imagen radiológica pulmonar es poco intensa o no existe, casi siempre se trata de enfermos en los que la leucocitosis es discreta (alrededor de 20,000).

Los cubanos concluyen que la imagen de intensa tramitis y la pseudo-granúlica, pueden faltar, no siendo patognomónicas del síndrome.

Lesiones ganglionares.—El sistema linfático ganglionar se afecta en mayor o menor grado en el curso del proceso; siendo estas manifestaciones más frecuentes y ostensibles durante los primeros meses de la enfermedad. Casi siempre existe una micropoliadenitis y en ocasiones se aprecia gruesas adenopatías bien a nivel del cuello, axila o ingle.

Lesiones histopatológicas.—La biopsia ganglionar ofrece un aspecto variable, según el período de la enfermedad. Al comienzo se observa lesiones inflamatorias del ganglio, en las que predomina una hipertrofia folicular bastante apreciable, al mismo tiempo se aprecia una infiltración abundante de células eosinófilas entre los senos linfáticos y a nivel de los cordones medulares. Es característico el que estos eosinófilos sean adultos, en su mayoría segmentados aunque pueden verse algunos bastones y juveniles más raramente.

En el período de estado de la enfermedad, las lesiones inflamatorias ganglionares tienen el aspecto de un linfogranuloma benigno, la hiperplasia folicular es en esta fase discreta o falta por completo, siendo lo más característico la infiltración de células adultas eosinófilas y la hiperplasia del retículo.

Si la biopsia se practica en el período regresivo de la enfermedad, sólo se aprecia en el corte ganglionar una intensa hiperplasia reticular, con esclerosis marcada del tejido conectivo ganglionar; la infiltración a eosinófilos ha desaparecido.

Médula ósea.—En el mielograma se encuentra predominio de la serie eosinófila, generalmente con un porcentaje mayor de las células maduras.

Evolución.—Es característico en este síndrome la evolución prolongada y regresiva hacia la curación, en un período aproximado de uno o dos años.

El orden en que la regresión se realiza es el siguiente: la fiebre y las manifestaciones calarales se mantienen durante un período variable de dos, cuatro o cinco meses, desapareciendo al final de este tiempo. Lo mismo sucede con la leucocitosis, que es muy intensa en el primer período, se atenúa progresivamente, sin embargo, a veces se mantiene algunas semanas después de haber desaparecido la fiebre.

La imagen radiológica pulmonar también se aclara después de tres o cuatro meses de iniciado el proceso. Sin embargo, la eosinofilia sanguínea y medular persiste en algunos casos durante varios meses, no volviendo a la normalidad en la mayoría de los casos, sino después de un año o año y medio.

Durante toda la evolución el estado general del enfermo no se compromete mayormente, aunque al principio existe un adelgazamiento más o menos marcado.

Las observaciones de los médicos cubanos que han seguido a cuatro de sus enfermos por espacio de siete y nueve años, permiten afirmar que esta enfermedad evoluciona hacia la curación definitiva.

Etiología.—Al principio se creyó que se trataba de un estado alérgico, pero el largo curso de la enfermedad (años muchas veces), los hallazgos radiológicos, la esplenomegalia, la ausencia en todos los casos de manifestaciones alérgicas cutáneas o gastrointestinales y la respuesta al tratamiento arsenical no son compatibles con esta hipótesis. Así mismo, la constante y alta leucocitosis con enorme eosinofilia no son frecuentes en los procesos alérgicos.

Los investigadores cubanos creen que la enfermedad es de naturaleza infecciosa. Ellos en cortes de ganglio han encontrado inclusiones nucleares y protoplasmáticas que sugieren la posibilidad de una infección a protozoarios o a virus; sin embargo, debido a la escasez del material examinado no han podido llegar a una conclusión definitiva.

Tratamiento.—Durante largo tiempo sólo fué sintomático, la adrenalina con extracto pituitario producía alivio, la efedrina, yoduro de potasio, cloruro de amonio y codeína alivian los pa-

roxismos de tos, pero sólo temporalmente. El shock proteínico (leche, autohemoterapia) no ha dado resultados.

En 1936, un paciente con Eosinofilia Tropical contrajo una sífilis; sometido a un tratamiento antilúético con neoarsfenamina (0.15, 0.30 y 0.45 grs.), se pudo observar que la leucocitosis de 64,000 bajó a 7,800 y la eosinofilia de 71% a 16%. Los síntomas subjetivos también desaparecieron. Pero es solamente en el año de 1938, que se puede establecer que este hecho no fué mera coincidencia.

Weingarten refiere haber tratado varios casos con neoarsfenamine (serie de 6 ampolletas, una inyección cada 4 días), disuelta en gluconato de calcio al 10%, y asociada con vitamina C, los pacientes no presentaron ninguna reacción; después de la segunda o tercera inyección se observa un aumento discreto de la leucocitosis y eosinofilia; después, bruscamente disminuyen aún antes de completarse la serie. En otros casos, sólo se produce la disminución después del tratamiento empleado.

Los síntomas clínicos generalmente desaparecen después de la tercera inyección.

Otros investigadores han usado el acetilarsan y también el stovarsol con resultados halagadores.

CAPITULO IV

C A S U I S T I C A

HISTORIA CLINICA N° 1*

M. F. C. de 27 años. Natural de Tumbes. Procedencia: La Punta. Raza: blanca. Ocupación: marino. Estado civil: casado.

Enfermedad actual.—Se inicia de manera insidiosa en los primeros días del mes de abril de 1942 (se encontraba en Talara) con tos, fiebre y dolor al pecho con sensación de opresión. En los días que siguen presenta además de los síntomas ya anota-

* Agradecemos a nuestros maestros, Dr. Carlos Monge y Dr. César Merino, el habernos proporcionado los datos referentes a este caso clínico.

dos, astenia marcada, el estado general se compromete algo; razón por la cual es traído al Hospital Naval. El 23 de abril tiene un acceso nocturno de tipo asmático.

Antecedentes familiares.—Sin importancia.

Antecedentes personales.—Sarampión y tos convulsiva en la infancia. En 1935, amigdalectomía.

Examen clínico (2-V-42).—Enfermo en buen estado de nutrición. Facies: ligeramente pálida. Temperatura: subfebril. Discreta polipnea.

El resto del examen es negativo excepto el aparato respiratorio, donde se encuentra a la auscultación estertores sibilantes diseminados. El examen del sistema ganglionar revela micropoliadenia generalizada.

Se solicitan un hemograma y una radiografía de pulmones.

2-V-42. El examen radioscópico y radiográfico del tórax, muestra normalidad de ambos campos pulmonares.

2-V-42. Numeración y fórmula:

Hemáticos: 4'640,000 — Leucocitos: 18,750

Eosinófilos	64.5%	
Basófilos	0.5%	
Neutrófilos	13.5%	} bas. 0.5 seg. 13
Linfocitos	11%	
Monocitos	10%	

Evolución y tratamiento.—Persiste el estado subfebril por espacio de mes y medio, el estado general va mejorando en forma progresiva, pero continúan presentándose accesos de tipo asmático. El tratamiento se hace a base de belladona, también se le administra suero glucosado hipertónico y vitaminas B y C.

A continuación señalamos los resultados de otros exámenes que se han verificado en este paciente y también exponemos en forma seriada los resultados de sus exámenes hematológicos; donde es interesante observar la lentitud de la variación del he-

mograma y como al cabo de tres meses todavía no ha vuelto a la normalidad.

5-V-42. Orina: reacción ácida. Albúmina: vestigios. Otros anormales: no hay. Sedimento: escasos cilindros hialinos, algunos hematíes, escasas células epiteliales planas.

15-V-42. Parásitos en heces: no se encuentran.

16-V-42. Parásitos en heces: se encuentran huevos de ascaris lumbricoides.

25-V-42. Examen de médula ósea.

Cuenta total:

Elementos nucleados	285
Hematíes	85
Leucocitos	200
Relación G.B./G.R.	8/3

<i>Elementos Mieloides</i>	<i>Neut.</i>	<i>Eos.</i>	<i>Bas.</i>
Segmentados	10	22.5	3
Bastones	6.5		
Metamielocitos	9.5	19	
Mielocitos G.	13.5	9	3

Hematíes

Normoblastos	61
Eritroblastos inmaduros	8
„ maduros	16

Linfocitos

Pequeños	5.5
----------------	-----

Elementos tisulares

Células plasmáticas maduras	0.5
-----------------------------------	-----

En resumen, cuadro compatible con una reacción leucomoi-de medular, afectando exclusivamente a la serie eosinófila.

19-8-42. Biopsia de un ganglio.

Resultado:

El ganglio presenta lesiones banales inflamatorias, los senos están un poco dilatados y llenos de células. Hay congestión. No se encuentra eosinofilia y no hay tejido de neoformación.

CUADRO N° 1

ESTUDIO HEMATOLOGICO SERIADO DEL CASO N° 1

Fecha	Hemat.	Leucoclt.	Hemog.	EOSINOFILIA			NEUTROFILOS			Basóf.	Monoc.	Linfoc.
				M	J	B	S	B	S			
2-V-42	4'64	18,570	0	0	0	64	0.5	13	0.5	10.5	11
23-V-42	4'90	20,950	16.1 gr.	4.5	3	9	56	0.5	11.5	0.5	1	14
29-V-42	4'60	15,000	3	3	4.5	54	0	18	1	3	13.6
1-VI-42	4'97	17,400	1	5	8	62	0.5	9.5	0	4.5	9.5
9-VI-42	5'10	15,175	0	0	0	65	0.5	14	0.5	2	18
16-VI-42	5'04	17,300	1.5	3	10	55	2.5	12.5	1	4	10.5
22-VI-42	4'78	21,500	3	3	6	56	1.5	10	1.5	3	15.5
1-VII-42	4'76	17,300	3	3	11	62	0.5	2	0.5	2	16.5
14-VII-42	5'20	18,450	3	2	6	47	1	20.5	1	4.5	15.5
21-VII-42	4'55	16,150	3	3	10	43	3	16	0	2.5	19.5
4-VIII-42	5'03	9,500	0.5	0	4	34	1	27	1.5	6.5	26
11-VIII-42	4'98	8,100	0	1	5	23	2	32	0	8	29
13-VII-42	4'80	10,550	0	0	4	25	2	32	1	5	31

HISTORIA CLINICA N° 2*

H. C. C. de 26 años. Sexo: femenino. Estado civil: soltera. Natural de Chiclayo. Procedencia: Chiclayo. Ocupación: su casa.

Antecedentes familiares.—Sin importancia.

Antecedentes personales.—Viruela en la infancia. En 1937 fiebre continua durante 14 días catalogada como tífica. En 1938 síndrome disenteriforme.

Enfermedad actual.—Se inicia hace tres meses de manera insidiosa; como manifestaciones generales señala: febrícula, anorexia, discreto adelgazamiento; como manifestaciones funcionales: tos improductiva poco exigente, episódicamente dolor discreto en el hipocondrio derecho.

Trae una numeración y fórmula realizada al mes de iniciado el proceso en la que se señala 40% de eosinófilos.

Examen clínico. (24-11-43).

Enferma adelgazada, febril, muy emotiva. El resto del examen sólo permite encontrar una ptosis renal derecha y la manobra de Murphy positiva.

Se solicitan algunos análisis y exámenes complementarios cuyos resultados son los siguientes:

29-8-43. Radiografía de pulmones: nada anormal.

31-8-43. Orina: nada anormal.

31-8-43. Numeración y fórmula:

Hematíes: 4'460,000 — Leucocitos: 14,560

Eosinófilos	54%	} bast. 3 } scg. 28
Neutrófilos	31%	
Monocitos	3%	
Linfocitos	12%	

* Agradecemos al Dr. Héctor Villagarcía, que gentilmente nos ha proporcionado todos los datos referentes a esta historia clínica.

31-8-43. El estado de la enferma no ha variado en nada. Al examen, borborigmo en ambas fosas ilíacas. Se solicitan otros exámenes.

6-9-43. Radiografía de colon: Dolicosigmoides moderado.

6-9-43. Análisis parasitológico y bacteriológico de heces.

Resultado: *Protéus vulgaris*.

La enferma se queja de tener fiebre moderada discontinua, dolor abdominal sin localización precisa, cefalalgia y sensación de tierra en los ojos; además dice que su orina en ocasiones es lechosa "como agua de jabón".

Se comienza el tratamiento con neoarsan asociado a la vitamina C.

Dosis: 0.45 grs. vía endovenosa, dos veces la primera semana y 0.30 grs. dos veces la segunda semana.

A los 15 días vuelve a la consulta: el estado general ha mejorado en forma notable, su peso ha aumentado en 1 kgr., la temperatura no ha pasado de 37°C. Al examen clínico nada especial. Se le ordena continuar con el neoarsan.

Dosis: 0.30 grs. cada seis días.

A los 21 días, regresa a la consulta. Está muy mejor, no ha presentado fiebre ni ningún síntoma funcional.

14-10-43. Examen de orina: nada especial.

14-10-43. Numeración y fórmula:

Hemáticas: 3'950,000 — Leucocitos: 6.500

Eosinófilos	25%	
Neutrófilos	63%	} bas. 4 } seg. 59
Monocitos	4%	
Linfocitos	31%	

Se suprime la medicación arsenical y se le suministra extracto hepático, vitamina B y fierro.

El 14 de noviembre del 43 se le vuelve a ver muy buen estado general, sólo se queja de leves y episódicos dolores epigástricos después de las comidas. Ha seguido aumentando de peso. Al examen clínico nada importante. El examen hematológico

de esta fecha: casi no ha sufrido variación con relación al arriba señalado.

Se vuelve a la terapia con neoarsan 0.30 grs. cada seis días una serie de 6 ampolletas y además se le dá plástulas hematógenas compuestas.

El 16 de diciembre del 43 se le hace un nuevo examen: se siente muy bien, sigue ganando peso, la temperatura ha sido normal, sólo ha tenido cefalalgia un día e insomnio parcial sin causa aparente.

14-12-43. Numeración y fórmula:

Hematies: 4'800,000 — Leucocitos: 8.500

Eosinófilos	4%	
Neutrófilos	64%	bas. 4
Monocitos	5%	seg. 60
Linfocitos	27%	

Se le dá de alta y la enferma regresa a Chiclayo, donde continúa con vitamina B, extracto hepático y se le recomienda que haga una cura con Carbarsona.

Seis meses después se le vé en perfectas condiciones.

HISTORIA CLINICA N° 3*

D. M. de 42 años. Sexo: masculino. Estado civil: casado. Natural de Angaraes. Procedencia: Lima (29 años). Raza: mestiza. Ocupación: enfermero.

Enfermedad actual.—Comienza en el mes de agosto de 1944, con sensación de frío, quebrantamiento general, laxitud y fatigabilidad; a los pocos días se agrega a esto, dolores difusos torácicos y de la región lumbar, que llegan a hacerse insoportables. Casi desde el inicio de su enfermedad presentó manifestaciones catarrales de las vías respiratorias. No hubo fiebre. El

* Agradecemos al Dr. César Merino que gentilmente nos ha facilitado sus trabajos sobre este paciente.

apetito disminuyó y en el primer mes de su enfermedad adelgazó de 4 a 5 Kgrs.

Al mes de estar enfermo un día presenta náuseas acompañadas de vómitos y comprueba alza térmica que llega a 38°C.

Antecedentes personales.—Sarampión y varicela en la infancia. Hace años proceso febril que duró dos meses, se acompañó de dolor al hipocondrio derecho e ictericia, le diagnosticaron hepatitis. En los últimos cinco años ha sufrido de trastornos digestivos, pero desde hace dos años estas molestias han desaparecido en forma espontánea.

Antecedentes familiares.—Sin importancia.

Examen clínico.—Se practica el 14 de setiembre de 1944, al mes de iniciada su enfermedad y cuando la astenia y el compromiso del estado general eran más marcados. El examen de los diversos órganos y aparatos no dió resultados dignos de mención.

Evolución y tratamiento.—Examen radioscópico y radiográfico del tórax (14 de agosto de 1944.

Resultado:

Nódulo escleroso sobre la mitad inferior del campo pulmonar izquierdo, imagen cicatricial de pleuritis del mismo lado. No hay imágenes de proceso activo. En las regiones vecinas a los hilios se observa sobras micronodulares.

7-VIII-44. Numeración y fórmula:

Hemáties: 5'010.00	—	Leucocitos: 28.700
Eosinófilos	78%	{ bas. 13 seg. 65
Basófilos	1%	
Neutrófilos	10%	{ bas. 2 seg. 8
Monocitos	1%	
Linfocitos	10%	

Se solicita entonces un examen de heces en el cual no se encuentra parásitos. Se comienza el tratamiento arsenical (neo-salvarsán endovenosa) con dos ampolletas a la semana, una de 0.15 y otra de 0.30 grs.

18-VIII-44. El paciente se queja de dolor lumbar persistente, astenia marcada, decaimiento general y haber presentado accesos de tos y disnea nocturnos. Al examen se encuentra punta de bazo.

Los exámenes de sangre practicados cada dos días no mostraron variación mayor en relación al previamente citado.

Se sigue con el arsénico: dos ampollas de 0.45 grs., a poner una cada cuatro días, también se le indica glucosa hipertónica, vitamina B y vitamina C, 500 mlgrs. diarios.

4-IX-44. Continúa con las mismas molestias. En el examen clínico se puede palpar el hígado aumentado de tamaño. En sus exámenes hematológicos no ha habido ninguna variación de importancia.

Se continúa el tratamiento arsenical con carbarsone, dando dos comprimidos de 0.25 grs. diarios por espacio de siete días; además glucosa hipertónica, vitamina B y C y levadura de cerveza "Abbot" 12 pastillas diarias.

Regresa a los 15 días, el estado general ha mejorado, el dolor lumbar es más discreto, los fenómenos respiratorios no se han vuelto a presentar, la astenia es menos marcada, sin embargo, sus exámenes hematológicos casi no han sufrido variación. El examen clínico es negativo. El hígado y el bazo ya no se palpan.

Se hacen tres curas más de carbarsone de 7 días, con otros tantos de descanso y se sigue el control hematológico.

Es solamente a partir del 2 de setiembre que se puede ver una moderada reducción de la leucocitosis y de la eosinofilia; las cuales continúan descendiendo en forma progresiva y lenta. El 16 de febrero del 45 su numeración y fórmula es la siguiente:

Hemáticos: 4'270.000. Leucocitos: 8.050. La eosinofilia sólo es de 13%. (Ver cuadro).

En Abril de 1945 el estado general es bueno. Pero refiere que algunos días tiene decaimiento general y dolores difusos generalizados.

CUADRO N° 2

ESTUDIO HEMATOLOGICO SERIADO DEL CASO N° 3

Fecha	Hemat.	Leucocit.	Hemog.	EOSINOFILOS					NEUTROFILOS				
				M	J	B	S	B	S	B	S	Basóf.	Monoc.
7-VIII-44	5'01	28,100	0	0	13	65	2	8	1	1	4	10
9-VIII-44	5'48	29,850	0	0	3	75	3	9	0	0	2	8
11-VIII-44	5'32	31,750	0	0	4	73	2	10	0	0	2	9
14-VIII-44	5'32	32,400	16.9	0	0	8	75	1	8	0	0	3	5
18-VIII-44	5'30	35,800	16.7	0	0	10	73	0	8	0	0	0	9
28-VIII-44	4'93	33,350	16.1	1	0	5	70	0	10	1	1	5	11
4-IX-44	23,350	15.1	0	2	4	73	2	6	1	1	0	12
11-IX-44	5'01	30,900	16.3	0	2	6	61	0	16	0	0	5	10
18-IX-44	4'76	29,850	16.3	0	2	11	60	1	13	1	1	2	10
25-IX-44	4'80	28,300	0	1	3	74	0	5	0	0	3	14
2-X-44	5'22	20,600	16.3	0	0	6	61	2	14	0	0	3	14
16-X-44	5'29	15,000	15.6	0	0	4	48	2	15	0	0	4	21
24-X-44	5'29	9,800	16.2	0	0	0	35	2	28	0	0	4	31
30-X-44	4'81	10,800	15.9	0	0	0	18	4	31	0	0	5	42
6-XI-44	5'09	7,800	16.6	0	0	0	25	4	33	1	1	2	35
1-XII-44	5'13	7,700	16.1	0	0	0	19	2	43	1	1	7	28
27-XII-44	5'21	7,600	16.1	0	0	0	18	2	42	0	0	2	36
16-XII-45	4'27	8,050	15.5	0	0	0	13	4	36.	1	1	4	42

HISTORIA CLINICA N° 4

Caso del Pabellón 3 del Hospital Arzobispo Loayza. Servicio del Profesor Carlos Monge.

F. P. de 42 años. Raza: mestiza. Natural de Paula. Procede de Lima. Domicilio: Las Cruces N° 526.

La enferma viene al consultorio externo del pabellón 4 el 19 de agosto de 1944, refiriendo la siguiente historia:

A fines del mes de junio y a raíz de un enfriamiento presenta escalofrío y fiebre, al día siguiente dolor en los flancos y región lumbar; la fiebre fué moderada y persistió algunos días. El dolor se fué intensificando en forma progresiva hasta hacerse insoportable, adoptando el tipo de dolor continuo en cinturón (epigastrio, flancos y región lumbar).

Además refiere haber tenido sensación de cansancio y astenia marcada. El apetito disminuyó, siendo las digestiones buenas. Su peso bajó en 3 o 4 Kgrs.

Estreñida habitual, hace una deposición cada 2 o 3 días.

Micción y orina normales.

Antecedentes familiares.—Lo único de interés es que el conviviente le ha dicho que es "enfermo de la sangre".

Antecedentes personales.—Menarquía a los 12 años. Catamenia tipo 3/28 algo irregulares en su presentación. Menopausia a los 39 años. Ha tenido 8 embarazos de los cuales 5 han sido partos a término y 3 abortos de los primeros meses.

Sarampión y paludismo en la infancia, bronconeumonía en tres oportunidades, pielitis en noviembre del año pasado, proceso aparentemente venéreo, tratado con dos series de inyecciones en la vena.

Examen clínico (19-VIII-44).

Enferma en buen estado de nutrición. Tipo constitucional pícnico. Facies: nada particular.

Extremidad cefálica.—No se encuentra nada digno de mencionar.

Aparato respiratorio.—Movilidad, expansión y vibraciones vocales normales; a la percusión ligera submatidez de ambas bases, murmullo vesicular normal.

No se ausculta ningún ruido adventicio.

Aparato circulatorio.—Normal. Presión arterial: Mx. 120, Mn. 70.

Abdomen.—Blando, depresible, se palpa cuerda cólica en el lado izquierdo. No hay puntos dolorosos.

Hígado.—De volumen normal.

Bazo.—Ligero aumento a la percusión: no se palpa.

Evolución.—La enferma es hospitalizada en el pabellón 3, cama N^o 55, donde permanece por espacio de 99 días; durante su permanencia en este servicio estuvo apirética, su presión y pulso siempre estuvieron dentro de límites normales, no acusó molestias de ninguna clase, sin embargo, como en sus análisis de sangre mostraba leucocitosis y eosinofilia (ver cuadro N^o 1), se tomaron radiografías de pulmón en forma seriada, pudiendo observar la aparición de una zona de condensación en la base derecha que rápidamente desapareció.

El estudio radiológico seriado nos mostró:

8-IX-44. Imagen de pleuritis apical.

16-IX-44. Se observa una opacificación en el tercio infero-externo del pulmón derecho, a través de la cual se llegan a notar pequeñas imágenes de tipo micronodular.

19-IX-44. Persiste el mismo aspecto radiológico.

16-X-44. La opacificación ha desaparecido, sólo persisten las imágenes micronodulares.

11-XI-44. El aspecto radiográfico es el mismo que el observado en la primera placa.

Se hicieron otros análisis cuyos resultados son:

21-9-44. Orina: nada anormal.

21-9-44. Parásitos en heces: no se encuentra.

3-10-44. Velocidad de sedimentación: 21mm. a la hora.

3-10-44. Reacción de Kahn: positiva débil (+). Wassermann: negativa.

4-10-44. Parásitos en heces: no se encuentra.

4-10-44. Reacción de K.: positiva (++) . W.: (+).

Tratamiento.—En el servicio se hizo un tratamiento con suero glucosado hipertónico y pildoras de Trousseau. Por último el 17 de setiembre se comienza la medicación con neosalvarsán; después de haber colocado las ampollitas de 0.15 y 0.30 grs., se observa una dramática caída de los leucocitos que de 28,300 descienden a 8,400 y los eosinófilos de 78% bajan a 45%. Se le po-

CUADRO N.º 3

ESTUDIO HEMATOLOGICO SERIADO DEL CASO N.º 4

	24 Agos.-1944	29 Agos.-1944	7 Set.-1944	2 Oct.-1944	13 Oct.-1944	23 Oct.-1944	27 Oct.-1944	13 Nov.-1944
Hemáticas	4995000	4865000	4800000	4330000	4150000	4120000	4200000	4160000
Leucocitos	13200	16000	28300	8400	8550	9150	8800	6250
Plaquetas	49400	92300	290500	257000	478120
Hemoglobina	15.1 gr.	14.9 gr.	15.1 gr.	14.6 gr.	14.3 gr.	14.2 gr.	14.3 gr.	14 gr.
Hematoerito	45
Reticulocitos	0.8%	1.4%	0.4%	0.4%	0.8%
Vol. M. glob.	93.3u ³
Hb. M. glob.	31 ^u
Valor glob.	0.95
Coef. Hb. glob.	33.3%
Mielocitos
Metamicelocitos
Nun. b.	2	—	1	3	3	3	1	5
Segment.	11	9	5	25	35	18	25	46
N. en B.	—	6	7	2	—	—	—	—
Segment.	56	68	71	43	33	41	34	12
Basófilos	—	1	—	1	—	—	1	1
Monocitos	1	1	—	2	4	4	4	4
Linfocitos	30	16	17	24	25	34	35	32

nen tres inyecciones más: una de 0.45, otra de 0.60 y la última de 0.75 grs.; el análisis de sangre del día 13 de noviembre, mostraba una cuenta de leucocitos de 6,250 y una eosinofilia de 12%.

COMENTARIO

Historia Clínica Nº 1.

Por la forma de inicio, el estado subfebril prolongado, las manifestaciones respiratorias, el compromiso del estado general, los hallazgos físicos: estertores bronquiales y micropoliadenia; a lo que se agrega la leucocitosis elevada, la eosinofilia marcada, la reacción a tipo leucemoide medular a expensas de los eosinófilos y la evolución prolongada, hacen que este cuadro corresponda netamente al síndrome descrito por Weingarten con el nombre de eosinofilia tropical.

Historia Clínica Nº 2.

En este caso las manifestaciones clínicas son muy semejantes al anterior, así como también los resultados de sus exámenes hematológicos. Además, podemos señalar los resultados maravillosos obtenidos con la terapia arsenical. Por todo esto creemos que se trata de un caso de Eosinofilia Tropical.

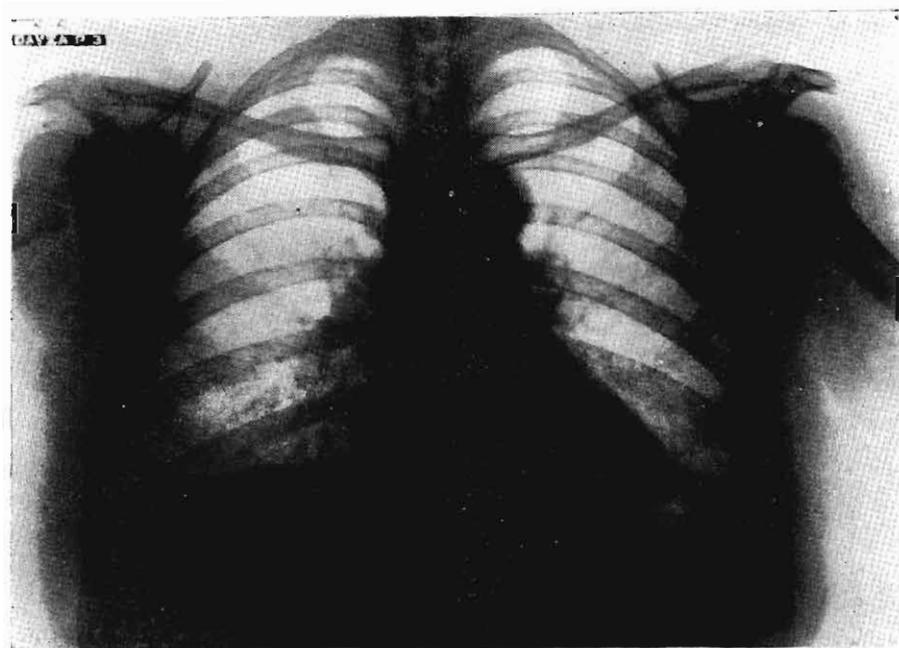
Historia Clínica Nº 3.

Indudablemente es una historia muy parecida a las anteriores: manifestaciones respiratorias, compromiso moderado del estado general, leucocitosis elevada, eosinofilia marcada y persistente y en su examen radiológico se observa sombras micronodulares sobre todo en las regiones vecinas al hilio. Por lo tanto se trata de un caso de Eosinofilia Tropical.

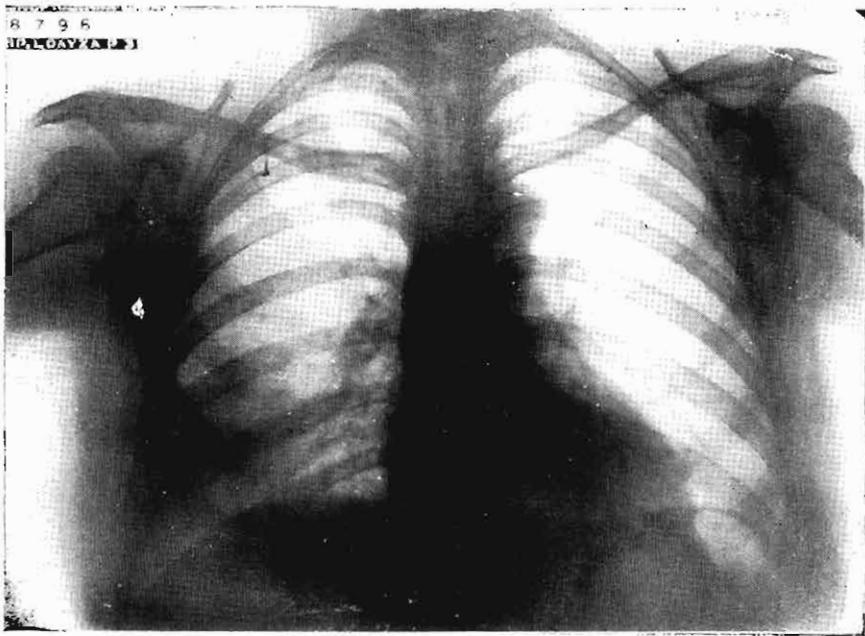
Historia Clínica Nº 4.

En realidad en esta enferma las manifestaciones clínicas y el examen han sido casi negativos; pero la leucocitosis y eosinofilia marcadas, la velocidad de sedimentación acelerada y la in-

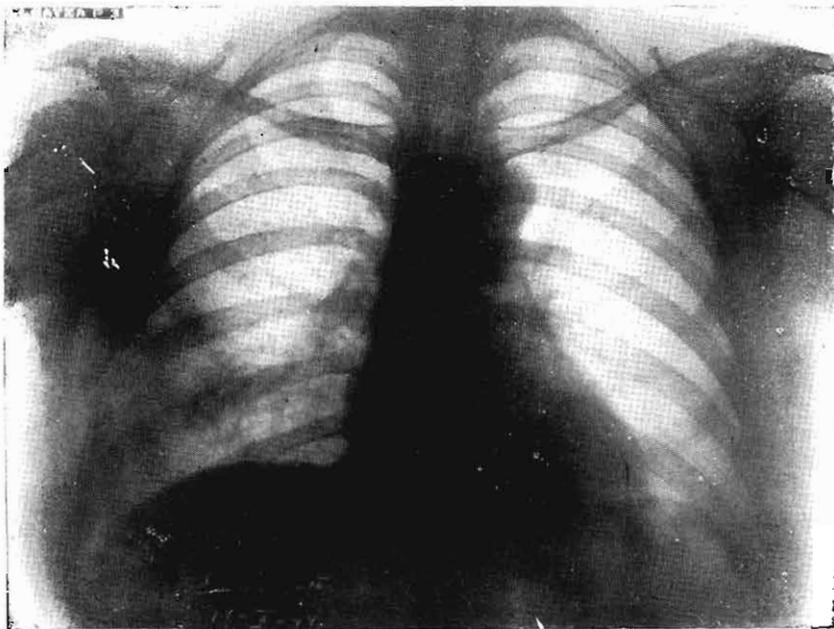
filtración pulmonar fugaz: nos permiten catalogar este caso como un Síndrome de Löeffler. Es conveniente señalar el magnífico resultado obtenido con la medicación arsenical.



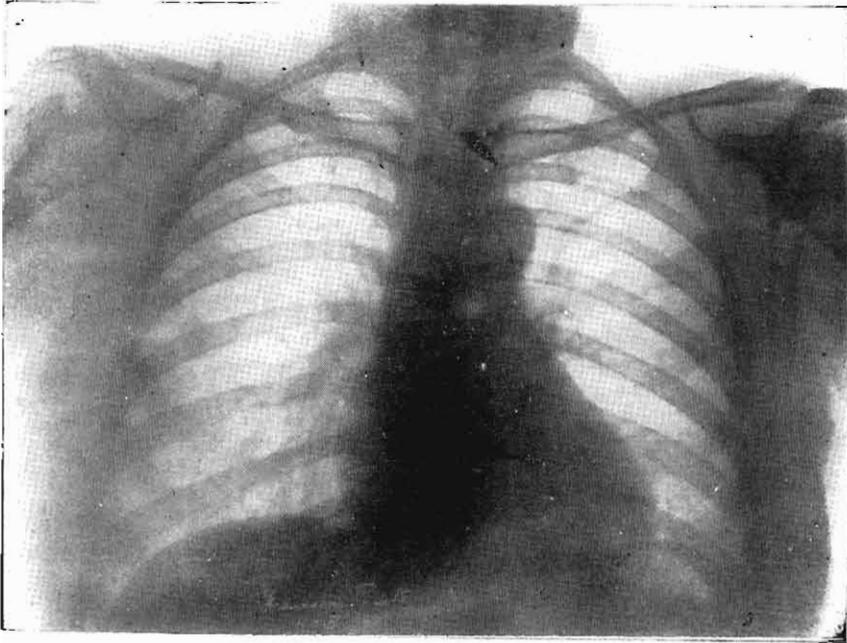
Fecha: 8-IX-44.—Imagen de pleuritis apical ya apagada con algunos nódulos subcorticales.



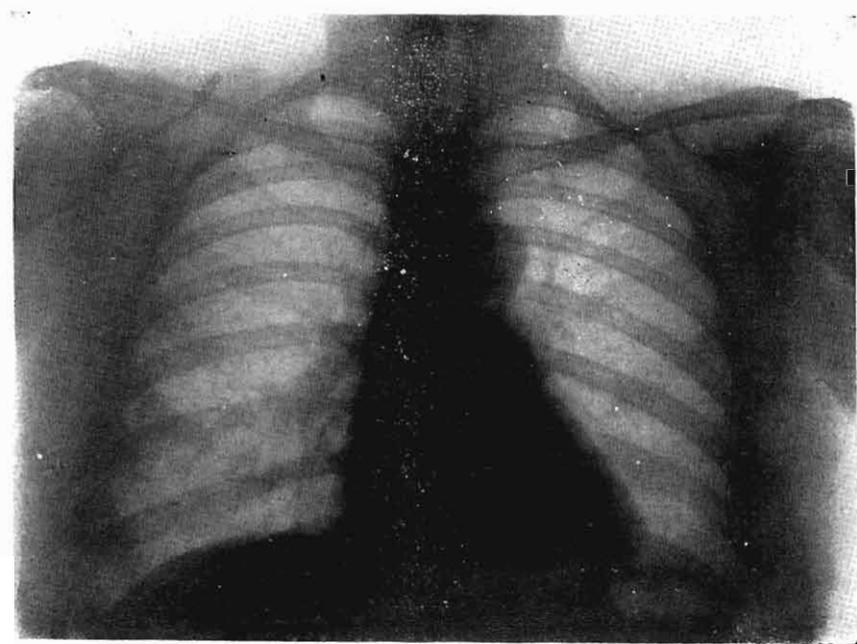
Fecha: 16-IX-44.—Imagen de velo discreto en el tercio infero-externo del pulmón derecho, a través del cual se llegan a notar pequeñas imágenes de tipo nodular.



Fecha: 19-IX-44.—Persisten los signos radiológicos anteriores.



Fecha: 16-X-44.—La imagen de velo ha desaparecido, pero persisten las imágenes micronodulares ya señaladas.



Fecha: 11-XI-44.—El mismo aspecto radiográfico de la primera placa.

DISCUSION

Frente a estos dos síndromes descritos como entidades diferentes, y que sin embargo, tienen una gran semejanza, el espíritu es llamado a meditar si en verdad se trata de dos entidades distintas o si son aspectos clínicos distintos de una misma enfermedad.

Weingarten y Simeons han señalado algunas características para hacer la distinción entre ambos síndromes:

<i>Síndrome de Loeffler</i>	<i>Eosinofilia Tropical</i>
1) Reconocido en europeos.	1) En todas las razas.
2) Climas europeos secos.	2) Trópicos, cerca del mar y atmósferas húmedas.
3) Enfermedad de curso benigno, durando pocos días, alza de temperatura uno o dos días.	3) Ataque febril agudo, durando algunas semanas; luego deviene crónica.
4) Variable y transitoria eosinofilia (hasta de 66%).	4) Variable y persistente eosinofilia (hasta de 89%).
5) No presenta esplenomegalia.	5) Esplenomegalia en la fase aguda.
6) Opacidades variables en el pulmón pero que siempre se resuelven prontamente.	6) Moteado diseminado de ambos pulmones en la segunda semana de enfermedad; después de la fase aguda bronquitis crónica.
7) Convalecencia rápida y espontánea.	7) Crónica a menos que se trate con arsénico.

Pero esta distinción en gran parte es artificial, así en lo que respecta a raza y clima el argumento casi no se puede tomar en

consideración. La esplenomegalia sólo se presenta en el 50% de casos de Eosinofilia Tropical. En cambio, nosotros podemos citar una serie de hechos comunes a ambas enfermedades: inicio febril con manifestaciones respiratorias, discreto compromiso del estado general, leucocitosis alta, eosinofilia marcada, velocidad de sedimentación, moderadamente acelerada, etiología desconocida y patogenia discutida y por último, respuesta favorable y rápida al tratamiento arsenical.

En resumen, nosotros no encontramos sino una característica distintiva que se manifiesta en todos los aspectos sintomatológicos, nos referimos al *tiempo de evolución* y aún esto no es absoluto.

Creemos que esto no es criterio diferencial valdero para considerar estos síndromes como entidades apartes, ya que el factor personal (sujeto) juega un rol de primera clase en la duración de las enfermedades. En nuestra opinión pues, serían formas clínicas diferentes de una misma enfermedad.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

- 1) Se han presentado tres casos que encuadran en la descripción clásica de Eosinofilia Tropical y uno que corresponde al síndrome descrito por Loeffler. Lo que prueba la existencia de estas enfermedades en nuestro medio.
- 2) Del examen detenido de los hechos señalados en la literatura y la observación de nuestros cuatro casos clínicos, podemos concluir que el Síndrome de Loeffler y la Eosinofilia Tropical representan variantes clínicas de una misma enfermedad.
- 3) Es necesario realizar la investigación seriada hematológica y radiológica en todo caso sospechoso, para evitar lamentables errores de diagnóstico.

- 4) Por sus caracteres clínicos, evolución y respuesta al tratamiento esta enfermedad parece ser de tipo infeccioso, cuyo agente etiológico es desconocido en el momento actual.
- 5) El arsénico es inocuo y efectivo en el tratamiento de esta enfermedad, habiendo casos que responden en forma muy rápida y otros que lo hacen muy lentamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HAL DOWNEY: Handbook of Hematology, A. R. Ringoen. (Leucocitos, eosinófilos y eosinofilia). New York, 1938.
- 2.—PROF. DR. VICTOR SCHILLING: El Cuadro Hemático y su interpretación Clínica. Tercera edición, 1936.
- 3.—WINTROBE: Clinical Hematology.
- 4.—NAEGEL: Hematología Clínica.
- 5.—PINEY: Recientes adquisiciones en la Hematología Clínica.
- 6.—VARELA: Hematología Clínica.
- 7.—JOSEPH M. RYAN: Loeffler's Syndrome. Rev. Minnesota-Medicine, Vol. 27, Nº 9.
- 8.—J. WINTHROP PEABODY: Transitory Migratory Pulmonary Infiltrations Associated with Eosinophilia (Loeffler's Syndrome). Diseases of the Chest. Vol. X. Nº 5. 1944.
- 9.—VON MEYENBURG: Resumen de su trabajo publicado en el Schweiz med. Wehnschr., 72: 809 (july 25) 1942. Eosinophilic Pulmonary Infiltration The Journal A. M. A. Vol 121: 626 (feb. 20) 1943.
- 10.—M. KARTAGENER: Resumen de su trabajo publicado en el Schweiz med. Wehnschr., 72: 862 (Aug. 8) 1942. The Journal A. M. A. Vol. 121: 393 (March 13) 1943.
- 11.—APLEY J. and GRANT C. H.: Resumen del trabajo publicado en Lancet, 2: 308. (September 2) 1944. Eosinophilia with Pulmonary Disease on Return from the Tropics. International Medical Digest. Vol. 45, Nº 6. December 1944.
- 12.—BAUMANN H.: Resumen de su trabajo publicado en el Schweiz med. Wehnschr., 74: 326 (Abril 1º) 1944. Eosinophilic Pleurisy with Transitory Eosinophilic Pulmonary Infiltration. International Medical Digest. Vol. 45, Nº 2, August. 1944.
- 13.—HENRY MILLER: Loeffler's Syndrome. The New England, Journal of Medicine. Vol. 232, Nº 1. January 4, 1945.
- 14.—STEWART, JONES and CARLTON: Eosinophilic Infiltration of the Lungs. The New of England. Journal of Medicine. Vol. 231, Nº 10, Sept. 7. 1945.

- 15.—WEINGARTEN H. J.: Tropical Eosinophilia. *Lancet* 1: 103-105, 1943.
- 16.—TEODOSIO VALLEDOR, A. FERNANDEZ B. y J. CORNEJO: La eosinofilia masiva a tipo leucemoide de origen infeccioso y evolución regresiva, como una nueva entidad clínica. *Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría*. Tomo XV N° 12. Diciembre de 1943.
- 17.—HILARIO PEREZ: Interpretación semiológica del granulócito eosinófilo. *El Día Médico*. N° 6. Febrero 5, 1945.
- 18.—Infiltrados Pulmonares Fugaces con Eosinofilia Pasajera. *El Día Médico*. N° 13. Marzo 26, 1945.
- 19.—WESTER J. S.: *Encyclopedic Medico-Chirurgicale. Eosinophilic.*
- 20.—HOLT Mc INTOSH: *A Textbook of Diseases of Infancy and Childhood*. 1940.
- 21.—DEPOSSE JEAN: *Le Syndrome de Loeffler (ombres Radiologiques Pulmonaire- Fugaces ave Eosinophilic Sanguine)* 1939.