

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Pneumonia eosinofílica aguda

Revisão clínica

Acute eosinophilic pneumonia

Clinical review

MARIA AUGUSTA MACHADO*, ADELINA AMORIM*, JOÃO CARLOS WINCK**

RESUMO

A pneumonia eosinofílica aguda (PEA) é uma doença rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por eosinofilia pulmonar marcada, geralmente não associada a aumento dos eosinófilos no sangue periférico. Apresenta-se como um quadro febril agudo, frequentemente grave, associado a infiltrados pulmonares. O lavado broncoalveolar é muito sugestivo do diagnóstico, mas a sua confirmação definitiva baseia-se no estudo histológico do tecido pulmonar. Trata-se de uma doença sem expressão sistémica associada, que responde rapidamente à corticoterapia e que não apresenta recidivas.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (6): 681-688

Palavras-chave: Pneumonia eosinofílica, lavado broncoalveolar, corticosteróides.

ABSTRACT

Acute eosinophilic pneumonia is a rare disease, of unknown etiology, characterized by lung eosinophilia without increase of eosinophils in the peripheral blood. It is an acute febrile illness, often severe, associated with pulmonary infiltrates. High percentage of eosinophils on bronchoalveolar lavage is characteristic of the disease, but definitive confirmation is based on the histology of the lung. Corticosteroid therapy results in immediate improvement and doesn't relapse.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (6): 681-688

Key-words: Eosinophilic pneumonia, bronchoalveolar lavage, corticosteroids.

* Interna Complementar de Pneumologia

** Assistente Hospitalar de Pneumologia

Serviço de Pneumologia do Hospital de São João - Porto

Director: Doutor Martins Coelho

Recebido para publicação: 02.07.11

Aceite para publicação: 02.10.24

INTRODUÇÃO

Apesar da associação entre infiltrados pulmonares e eosinofilia ter sido identificada, pela primeira vez, em 1932, por Loeffler, só em 1969 Liebow e Carrington definiram pela primeira vez, pneumonia eosinofílica, incluindo nesta definição todas as doenças caracterizadas por infiltrados pulmonares com eosinófilos, acompanhadas ou não de eosinofilia no sangue periférico^{1,2}.

Actualmente, as pneumonias eosinofílicas são encaradas como um grupo bastante heterogéneo de doenças, caracterizadas por vários graus de eosinofilia, quer no pulmão, quer no sangue periférico^{2,3,4}.

Embora a sua etiologia permaneça desconhecida na maioria dos casos, parasitas (p.e. *Toxocara filaria*), fungos (p.e. *Aspergillus fumigatus*), fármacos (p.e. penicilina, ácido aminosalicílico, nitrofurantoína, clorpropamida, sulfonamidas), agentes químicos e doenças vasculares do colagénio têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos¹.

O lavado broncoalveolar (LBA) contribuiu de forma decisiva para o seu diagnóstico e classificação e permitiu, igualmente, a descoberta de formas não acompanhadas de eosinofilia periférica proeminente. É o caso da PEA, que foi descrita pela primeira vez em 1989 por Allen e col., tendo, desde então, surgido um cada vez maior número de casos relatados na literatura⁵.

EPIDEMIOLOGIA

Trata-se de uma doença cuja incidência e prevalência são desconhecidas. Até ao momento, só são conhecidos casos de PEA em indivíduos de raça caucasiana e, embora se encontrem algumas diferenças regionais, não parece existir evidência de que a PEA predomine numa determinada área geográfica.

Esta patologia surge em indivíduos de ambos os sexos e de qualquer idade, geralmente sem antece-

dentes patológicos prévios^{1,5}. No entanto, existem casos relatados de indivíduos com leucemia mielóide crónica sob terapêutica citostática ou com insuficiência respiratória pós-operatória que apresentaram um quadro clínico semelhante⁶. Também a associação entre esta entidade e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, pelo Herpes Vírus e pelo *Aspergillus* foi descrita^{6,7}. A relação com asma ou atopia não tem sido observada¹.

ETIOPATOGENIA

A etiologia desta doença é igualmente desconhecida. Contudo, têm sido descritos alguns casos em que foi possível a identificação de um presumível agente etiológico, nomeadamente fármacos (cloroquina, aspirina, antidepressivos, carbamazepina), substâncias químicas (tricloroetano) e infecção pelos fungos *Trichosporon* e *Trichoderma*^{8,9,10,11,12}. Da mesma forma, uma associação entre PEA e o início do hábito de fumar foi também constatada por vários autores^{3,13,14}.

A sua patogénese está também mal esclarecida. Badesch e col. propõem tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade aguda a um antigénio inalatório não identificado num indivíduo saudável, suportando esta teoria no seu início agudo e dramática resposta aos corticosteróides¹.

A diminuição marcada da eosinofilia pulmonar e periférica com a terapêutica esteróide, associada à melhoria clínica e radiológica, apoia a hipótese de um papel patogénico dos eosinófilos. No entanto, ainda se discute se actuarão como iniciadores da doença ou se serão uma manifestação secundária da mesma.

Boyce, apoiando-se na existência de marcada eosinofilia no LBA, mas não no sangue periférico, sugere que esta síndrome representa um fenómeno de sequestração aguda de eosinófilos, em que estes são retirados da corrente sanguínea e rapidamente conduzidos para o pulmão⁴. Neste recrutamento maciço poderão intervir factores quimiotáticos (IL3, IL5, factor estimulador de colónias granulocíticas-

-macrofágicas, etc.) libertados no pulmão, sendo esta libertação regulada por linfócitos CD4^{1,3,15}.

Allen e col. sugerem que os eosinófilos poderão ser apenas moduladores inespecíficos da inflamação e não os causadores directos da lesão pulmonar; no entanto, sabe-se que estas células podem provocar quer reacção inflamatória quer lesão tecidual, tendo sido já demonstrado *in vitro* que são tóxicos para as células do parênquima pulmonar⁵.

Os eosinófilos actuam através da libertação de citocinas, sendo este provavelmente o aspecto central na fisiopatologia da doença^{5, 15,16}. Vários estudos demonstraram a elevação dos níveis de IL5 assim como a activação de eosinófilos no LBA de doentes com PEA^{15,17,18}. Okubo e col. efectuaram a contagem de eosinófilos e o doseamento de citocinas eosinofílicas no LBA e sangue periférico de doentes com PEA e verificaram um aumento da concentração de eosinófilos no LBA e aumento da concentração de IL-5, quer no LBA, quer no sangue periférico. Concluíram que esta citocina tem um papel central na patogenia da doença, actuando, quer como activador selectivo, quer como quimiotáctico para os eosinófilos^{19,20}. O mesmo autor verificou a existência de níveis elevados de CD69, CD54 e HLA-DR expressos nos eosinófilos do LBA, mas não do sangue periférico, e concluiu que aqueles seriam marcadores de activação²⁰.

Tem sido demonstrado um aumento do número de citocinas Th2, de neutrófilos, de linfócitos com relação CD4/CD8 aumentada, da proteína eosinofílica cationica, de ICAM-1, de PGE2, mas o seu papel está ainda por esclarecer^{1,21}.

Outras investigações têm sido feitas no sentido de esclarecer a fisiopatologia da PEA, no entanto o seu mecanismo exacto ainda não foi totalmente compreendido.

QUADRO CLÍNICO

A PEA apresenta um início agudo (geralmente com menos de 5 dias de evolução), com desenvol-

vimento de tosse seca e dispneia, frequentemente acompanhadas de febre (habitualmente superior a 37,5°C), mialgias e dor torácica pleurítica. Este quadro evolui rapidamente para insuficiência respiratória hipoxémica, tendo frequentemente necessidade de ventilação mecânica. Esta apresentação aguda, frequentemente grave, pode erradamente sugerir um diagnóstico de pneumonia bacteriana aguda ou mesmo ARDS, levando a um atraso na instituição de terapêutica adequada. Em alguns doentes o quadro clínico apresenta uma evolução de gravidade moderada, não ocorrendo insuficiência respiratória^{2,3,22,23}.

Ao exame objectivo, o doente apresenta febre, frequentemente elevada, taquipneia e taquicardia. A auscultação pulmonar pode ser normal ou revelar crepitações nas bases ou distribuídas difusamente por ambos os campos pulmonares, mas não sibilância^{2,3,22}.

Na avaliação do doente é importante excluir exposições ambientais, infecções, uso de drogas ou envolvimento extrapulmonar.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Radiologicamente, em estádios precoces da doença observa-se um infiltrado intersticial discreto, frequentemente com linhas B de Kerley, sendo a presença destas um orientador diagnóstico importante. Em menos de 48 horas, desenvolvem-se infiltrados alveolares e/ou intersticiais, distribuídos difusamente por ambos os campos pulmonares, com predomínio no eixo broncovascular e septos interlobulares. Estes achados associam-se frequentemente a um contexto clínico de dificuldade respiratória e insuficiência respiratória aguda. É frequentemente observado um derrame pleural de pequeno a médio volume, geralmente bilateral. Nesta doença tipicamente não se observam adenomegalias^{2,24,25}.

O estudo analítico revela uma leucocitose moderada com predomínio de neutrófilos; a percentagem de

eosinófilos no sangue periférico é geralmente normal, embora em alguns casos possa estar ligeiramente aumentada. Também em alguns doentes pode ocorrer um aumento moderado da IgE².

A gasimetria arterial mostra alcalose respiratória associada a hipoxemia, frequentemente grave, por vezes refractária ao oxigénio.

Os exames bacteriológico, micobacteriológico e micológico de expectoração são negativos, mas é importante realizá-los para exclusão de outras causas.

O estudo do derrame pleural, quando este existe, mostra um exsudado com elevada percentagem de eosinófilos e pH alto devido à libertação de conteúdo básico dos grânulos dos eosinófilos e exame microbiológico negativo.

O exame parasitológico de fezes é negativo; no entanto, ele deve ser efectuado inicialmente e repetido em várias ocasiões, devido à eliminação intermitente de parasitas intestinais; se houver alto índice de suspeição e um contexto epidemiológico sugestivo, devem ser também efectuadas serologias para determinados parasitas.

O estudo funcional respiratório, na fase aguda, revela um padrão ventilatório restritivo, com diminuição da capacidade de difusão².

O lavado broncoalveolar (LBA) é um exame fundamental na investigação desta entidade nosológica, pois além de ser muito sugestivo fornece um diagnóstico rápido e seguro, mesmo quando o doente apresenta já insuficiência respiratória considerável; evita assim o recurso à biópsia pulmonar na maioria

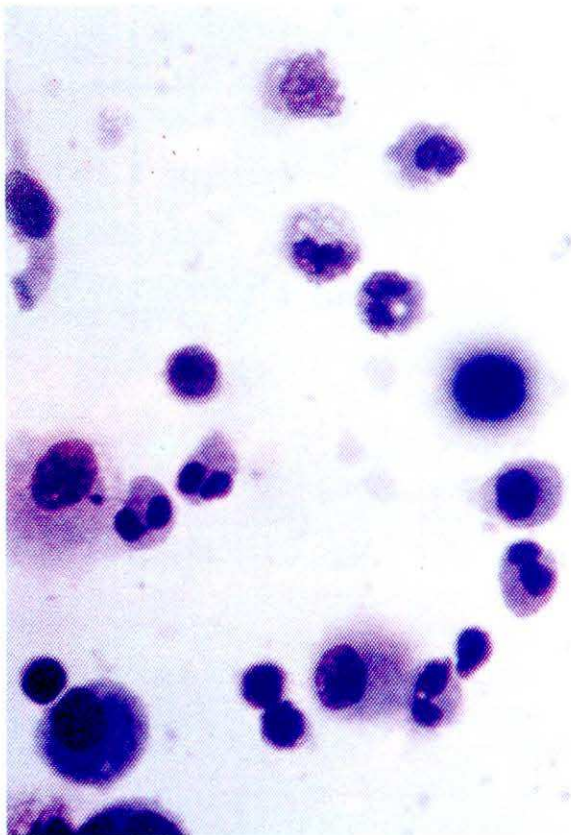


Fig. 1

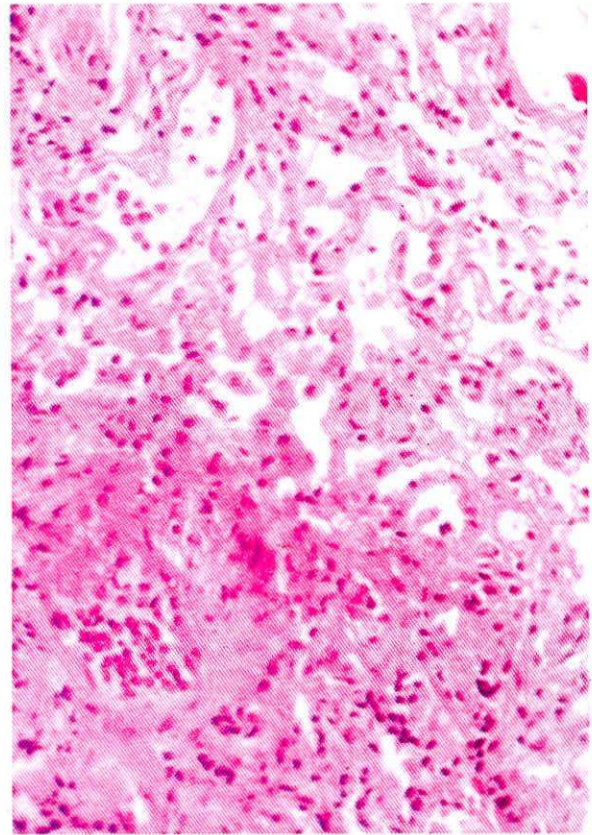


Fig. 2

dos casos, uma vez que na doença pulmonar eosinofílica existe uma boa correlação entre a eosinofilia no LBA e a evidência de alveolite eosinofílica na biópsia. O LBA deve ser sempre enviado para estudo microbiológico, que como é de esperar se apresenta negativo. (Fig. 1) Em contraste com as percentagens de eosinófilos no sangue periférico, o LBA apresenta uma eosinofilia importante, habitualmente com valores compreendidos entre 25 e 50 %. Adicionalmente, em muitos doentes, observam-se percentagens de linfócitos e neutrófilos também elevadas^{1, 25, 26}.

No estudo histopatológico do tecido pulmonar observa-se, quer nos espaços alveolares, quer nas paredes brônquicas, quer no interstício pulmonar (embora neste em menor grau), uma marcada infiltração por eosinófilos, edema, lesões epiteliais e fibrose, mas a estrutura alveolar residual permanece conservada. (Fig. 2) A presença de necrose ou de fenómenos de vasculite não são característicos desta doença²⁷.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Devemos considerar sempre a PEA como um diagnóstico de exclusão. Por isso, é necessária uma pesquisa exaustiva de outras causas de infiltrados pulmonares, sobretudo quando associados a eosinofilia^{1, 2, 3, 28}.

Eosinofilia pulmonar simples (Síndrome de Loeffler)

Esta entidade tem em comum com a PEA a apresentação aguda, o aparecimento de infiltrados alveolares e intersticiais, o aumento do número de eosinófilos no LBA e ausência de recaídas após a cura. Mas, ao contrário da PEA, caracteristicamente está associada a exposição a fármacos ou infecções parasitárias, com início do quadro em poucas horas, a eosinofilia sanguínea é moderada a grave, a

evolução clínica é autolimitada com sintomas respiratórios ligeiros; quando ocorrem, os infiltrados pulmonares predominantemente periféricos, transitórios, com carácter migratório e geralmente não se associam a derrame pleural.

Infecções parasitárias com atingimento pulmonar

O início agudo do quadro clínico e os infiltrados observados na radiografia do tórax associados à eosinofilia pulmonar, são aspectos comuns às duas doenças; mas, nesta doença, a eosinofilia periférica é um achado quase constante e o exame parasitológico de fezes habitualmente confirma este diagnóstico. A maioria dos parasitas associados a este quadro são endémicos em determinadas regiões do globo, pelo que é importante verificar a história de viagens a países de risco.

Reacções de hipersensibilidade a fármacos

Nesta entidade, a eosinofilia pulmonar pode ser marcada e a corticoterapia é geralmente eficaz. Mas habitualmente existe uma história de exposição a fármacos e é frequente o aparecimento de um exantema generalizado associado a eosinofilia sanguínea. A presença de reactividade cutânea e de anticorpos precipitantes também favorece esta hipótese de diagnóstico.

Pneumonias fúngicas

Aspergilose pulmonar invasiva e coccidioidomicose pulmonar podem cursar com um quadro clínico e radiológico semelhante à PEA. Neste caso, é necessário um enquadramento clínico e epidemiológico adequado, nomeadamente a presença de neutropenia marcada e prolongada associada a um quadro com evolução grave, no primeiro caso, e um

contexto epidemiológico e o isolamento do fungo nos diferentes produtos biológicos, no segundo.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A aspergilose broncopulmonar alérgica tem em comum com a PEA a associação de infiltrados pulmonares e eosinofilia e boa resposta à corticoterapia. Por outro lado, aspectos importantes que a diferenciam daquela são a presença de hemoptises, sibilância, história de asma ou atopia, localização preferencial dos infiltrados pulmonares nos lobos superiores, associados a bronquiectasias proximais, aumento marcado da IgE no sangue periférico, evolução crónica com recidivas frequentes após a interrupção do tratamento corticóide e isolamento do fungo em hemoculturas, LBA ou mesmo biópsia transbrônquica.

Pneumonia eosinofílica crónica (PEC)

As duas entidades têm em comum a eosinofilia pulmonar associada a infiltrados e a resposta rápida à terapêutica esteróide. A existência de uma história de asma, de uma apresentação arrastada com sintomas durante várias semanas, com conseqüente atingimento marcado do estado geral, associada a uma eosinofilia periférica muito aumentada, distingue esta doença da PEA. Também o atingimento preferencial do sexo feminino, sobretudo em idades mais avançadas, a recidiva frequente após a suspensão da corticoterapia e o predomínio periférico dos infiltrados pulmonares a diferenciam da PEA.

Síndrome de Churg-Strauss

Esta doença diferencia-se da PEA pela associação frequente com asma brônquica, o seu carácter subagudo, o atingimento extrapulmonar e pela presença de eosinofilia marcada no sangue periférico. O

estudo histológico com a presença de granulomas intersticiais e perivascularares, o aspecto dos infiltrados pulmonares transitórios, migratórios e frequentemente periféricos e a existência de um pH baixo associado a diminuição da concentração de glicose no líquido pleural, são também critérios que a distinguem da PEA.

Síndrome hipereosinofílica idiopática

A marcada quebra do estado geral associada à presença de eosinofilia periférica persistente muito elevada, o atingimento sistémico com envolvimento extrapulmonar frequente e a dependência crónica de esteróides, característicos desta doença, distinguem-na da PEA.

Pneumonia adquirida na comunidade

A apresentação aguda de um quadro febril associado a infiltrados pulmonares leva a que, frequentemente, a primeira hipótese de diagnóstico seja a de pneumonia bacteriana ou vírica. Mas, neste caso, ocorre geralmente neutrofilia ou linfocitose no sangue periférico e há uma boa resposta à antibioterapia instituída. Também é possível isolar o agente causal nas secreções ou hemoculturas numa percentagem considerável de casos.

Síndrome de dificuldade respiratória do adulto

Por vezes as duas entidades têm apresentação clínica e radiológica semelhante, mas nesta doença o LBA revela neutrofilia e geralmente não responde à corticoterapia.

Asma

A presença de eosinófilos na expectoração e, por vezes, no sangue periférico, são aspectos comuns

às duas doenças, mas diferenciam-se nos restantes aspectos clínicos e radiológicos.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

- Doença febril aguda com duração inferior a 5 dias
- Insuficiência respiratória hipoxémica
- Infiltrados difusos alveolares ou alvéolo-intersticiais na radiografia do tórax
- Percentagem de eosinófilos no LBA superior a 25 %
- Ausência de infecção fúngica, parasitária ou de outra origem
- Resposta à corticoterapia rápida e completa
- Ausência de recaída após interrupção da terapêutica esteróide²

TERAPÊUTICA

Embora alguns casos descritos tenham apresentado regressão espontânea, a melhoria clínica rápida, após a instituição da corticoterapia sistémica, sugere que estes poderão, pelo menos, diminuir a morbidade e o tempo de internamento hospitalar. Por isso, deve ser ponderada precocemente a realização de LBA em doentes que apresentem um quadro clínico e radiológico sugestivo desta patologia. A corticoterapia altera a quimiotaxia, aderência, aumenta a apoptose e facilita a *clearance* dos eosinófilos²⁹.

O regime corticóide óptimo ainda não está estabelecido de forma definitiva, mas tem sido aceite um esquema com uma dose inicial de 1 mg/kg de metilprednisolona, via ev, cada 6 horas, com passagem para prednisona 40 a 60 mg por dia, durante 2 a 4 semanas, logo que se observe melhoria e seja possível a administração oral. O desmame realiza-se nas 2 a 4 semanas seguintes. A grande maioria dos doentes responde rapidamente à corticoterapia, com desaparecimento da febre e dos sintomas pulmonares até

48 horas e com resolução completa do infiltrado em 1 a 2 semanas, seguida de normalização da função respiratória. Paralelamente, verifica-se diminuição dramática da eosinofilia no LBA e da eosinofilia periférica, quando existe^{1, 2, 26, 29}.

Apesar da excelente resposta ao tratamento esteróide, ainda não se sabe se este altera a história natural da doença².

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A PEA é uma doença que apresenta bom prognóstico. Embora estejam descritos casos com evolução fatal, eles ocorreram geralmente associados a outras doenças de gravidade não desprezível. Caracteristicamente, esta patologia não apresenta recidiva após a suspensão da corticoterapia^{2, 5, 24}.

BIBLIOGRAFIA

1. BADESCH DB, KING TE, SCHWARZ MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:249-252.
2. ROCHESTER C. L. The eosinophilic pneumonias. In: FISHMAN AP, ELIAS JA, FISHMAN JA, GRIPPI MA, KAISER LR, SENIOR RM editors. *Pulmonary diseases and disorders*, 3rd edition. MC Graw Hill, 1997; vol. 1: 1133-1150.
3. POPE-HARMAN AL, DAVIS WB, ALLEN ED, CHRISTOFORIDIS AJ, ALLEN JN. Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 334-42.
4. BOYCE JA. Eosinophilic lung syndromes. Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Nov 2000, Seattle, Washington. / O'CONNOR DL. Recognizing Eosinophilic Lung Syndromes. *Respiratory Reviews*. Com 2001; vol:6, nº2.
5. ALLEN JN, PACHT ER, GADEK JE, DAVIS WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *New Eng J Med* 1989; 321: 569-574.
6. MAYO J, COLLAZOS J, MARTINEZ E, DIAZ F. Acute eosinophilic pneumonia Acute eosinophilic pneumonia in a patient infected with the HIV. *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (1): 77-9.
7. RICKER D., TAYLOR S., GARTENER J., KURLAND G.

- Fatal pulmonary Aspergillosis as a acute eosinophilic pneumonia in a previously healthy child. *Chest* 1991;100:875-77.
8. COETMEUR D, GUIVARCH G, BRIENS E, LOPES C. Acute eosinophilic pneumonia. possible role of chloroquine. *Rev Mal Respir* 1998; 15(5): 657-60.
 9. BARNES MT, BASCUNANA J, GARCIA B, ALVAREZ-SALA JL. Acute eosinophilic pneumonia associated with antidepressant agents. *Pharm World Sci* 1999; 21(5):241-2.
 10. MIYAZAKI E, SUGISAKI K, SHIGENAGA T, MATSUMOTO T, KITA S, INOBE Y, TSUDA T. A case of acute eosinophilic pneumonia caused by inhalation of *Trichosporon terrestris*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 541-3.
 11. IMOKAWA S, SATO A, HAYAKAWA H, TOYOSHIMA M, TANIGUCHI M, CHIDA K. Possible involvement of an environmental agent in the development of acute eosinophilic pneumonia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:419-22.
 12. IMOKAWA S, SATO A, TANIGUCHI M, IMAMURA M, SHIRAI T, SUDA T, IWATA M, GEMMA H. Two cases of acute eosinophilic pneumonia with precipitating antibody against *Trichosporon cutaneum* and *Trichoderma viride*. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31:352-59.
 13. KELLY KJ, RUFFING R. Acute eosinophilic pneumonia following intentional inhalation of scotchguard. *Ann Allergy* 1993;71:358-61.
 14. TAKI R, SAWADA M, ISOGAI S, TAKANO S, WATANABE A, MIYAKE S, SUSUKI Y, TANONE M, OHDAMA S, SUSUKI T, YOSHIZAWA Y. A possible role of cigarette smoking in the pathogenesis of acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:A 271.
 15. GODDING V, BODART E, DELOS M, SIBILLE Y, GALANTIL, DE COSTER P, JARJOUR N, BUSSE WW. Mechanisms of acute eosinophilic inflammation in a case of acute eosinophilic pneumonia in a 14-year-old girl. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(4): 504-9.
 16. MAENO T, MAENO Y, SANDO Y, TAKAHASHI T, YARITA H, TSUKAGOSHI M, SUGA T, KURABAYASHI M, NAGAI R. Nuclear hypersegmentation precedes the increase in blood eosinophils in acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 2000; 39(2): 157-9.
 17. ALLEN JN, LIAO Z, WEWERS MD, ALTENBERGER EA, MOORE SA, ALLEN ED. Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in BAL in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1366-1374.
 18. YAMAGUCHI S, OKUBO Y, HOSSAIN M, FUJIMOTO K, HONDA T, KUBU K, SEKIGUCHI M, TAKATSU K. IL-5 predominant in BAL and peripheral blood in a patient with acute eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 1995; 34: 65-68.
 19. OKUBO Y, HORIE S, HACHIYA T, MOMOSE T, TSUKADAIRA S, SUSUKI J, ISOBE M, SEKIGUCHI M. Predominant implication of il-5 in acute eosinophilic pneumonia: comparison with chronic eosinophilic pneumonia. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116 (1): 76-80.
 20. OKUBO Y, HOSSAIN M, KAI R, SATO E, HONDA T, SEKIGUCHI M, ITOH S, TAKATSU K. Adhesion molecules on eosinophils in acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1259-62.
 21. OSHIKAWA K, KUROIWA K, TOKUNAGA T, KATO T, HAGIHARA SI, TOMINAGA SI, SUGIYAMA Y. Acute eosinophilic pneumonia with increased soluble st2 in serum and bronchoalveolar lavage fluid. *Respir Med* 2001; 95(6): 532-3.
 22. TANIGUCHI H, KADOTA J, FUJII T, MATSUBARA Y, KATOH S, MUKAE H, MATSUKURA S, KOHNO S. Activation of lymphocytes and increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 217-20.
 23. BUDDHARAJU VL, SARACENO JL, ROSEN JM, SPIVAK SD, SMITH TC, ILVES R, KILLAM DA, MCKENA BJ. Acute eosinophilic pneumonia associated with shock. *Crit Care Med* 1999; 27(9): 2014-6.
 24. KING MA, POPE-HARMAN AL, ALLEN JN, CHRISTOFORIDIS GA, CHRISTOFORIDIS AJ. Acute Eosinophilic Pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997; 203 (3): 715-9.
 25. DEJAEGHER P, DERVEUAX L, DUBOIS P, DEMEDTS M. Eosinophilic pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates. *Chest* 1983; 84: 637-8.
 26. DEJAEGHER P, DEMEDTS M. BAL in eosinophilic pneumonia before and during corticosteroid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 631-2.
 27. TAZELAAR HD, LINZ LJ, COLBY TV, MYERS JL, LEMPER AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (1): 296-302.
 28. BUCHHEIT J, EID N, RODGERS G, FEGER T, YAKOUB O. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 716-718.
 29. ALTMAN LC, HILL JS, HAIRFIELD WM, MULLARKEY MF. Effects of corticosteroids on eosinophilic chemotaxis and adherence. *J Clin Invest* 1981; 67: 28-36.