

Neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam

Luis Alberto Pazos-Area, Cristina Ramos-Hernández, Marta Núñez-Fernández, Almudena González-Montaos, José Alberto Fernández-Villar

Departamento de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Neumo Vigo I+i. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo (Pontevedra), España

Recibido: 19/01/2021
Aceptado: 22/02/2022
En línea: 30/04/2022

Citar como: Pazos-Area LA, Ramos-Hernández C, Núñez-Fernández M, González-Montaos A, Fernández-Villar JA. Neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a6.

Cite this as: Pazos-Area LA, Ramos-Hernández C, Núñez-Fernández M, González-Montaos A, Fernández-Villar JA. Chronic eosinophilic pneumonia secondary to levetiracetam. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a6.

Autor para correspondencia: Luis Alberto Pazos-Area. luispazos33@hotmail.com

Palabras clave

- Eosinofilia
- Levetiracetam
- Eosinofilia pulmonar
- Neumonía eosinofílica crónica

Keywords

- Eosinophilia
- Levetiracetam
- Pulmonary eosinophilia
- Chronic eosinophilic pneumonia

Resumen

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y/o de laboratorio, por lo que es necesario un conocimiento exhaustivo de los criterios diagnósticos de cada una. La neumonía eosinofílica crónica idiopática es la más común de las neumonías eosinofílicas en áreas no tropicales donde la infección parasitaria es baja. En caso de identificarse una causa clara, la más frecuente es la secundaria a fármacos y/o tóxicos. Se presenta el caso de un varón de 21 años diagnosticado de neumonía eosinofílica crónica secundaria a tratamiento con levetiracetam, fármaco por lo general seguro y ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual. Resulta fundamental una búsqueda de la etiología de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, ya que la identificación de una posible causa permitiría la retirada del agente causal y el inicio de corticoterapia evitando así la morbimortalidad asociada.

Abstract

Eosinophilic pulmonary diseases constitute a very heterogeneous group of diseases that share clinical manifestations, radiological and/or laboratory findings. Therefore, it is necessary to know the diagnostic criteria for each disease. Chronic idiopathic eosinophilic pneumonia is the most common eosinophilic pneumonia in non-tropical areas where parasitic infections is low. If a clear cause is identified, the most frequent is secondary to drugs and/or toxins. We present the case of a 21-year-old man diagnosed with chronic eosinophilic pneumonia secondary to treatment with levetiracetam, a generally safe and widely accepted drug in routine clinical practice. A search for the etiology of eosinophilic pulmonary diseases is essential, because identifying a possible cause would allow the withdrawal of the causative agent and to start corticosteroid therapy, so we could prevent the associated morbidity and mortality.

Puntos destacados

- La eosinofilia en sangre periférica y las eosinofili pulmonares suponen todo un reto diagnóstico. Existen muy pocos casos en la literatura sobre neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam. Una retirada precoz del agente causal puede disminuir la morbimortalidad asociada.

de pulmón», marcada eosinofilia periférica y eosinofilia pulmonar; todo ello compatible con diagnóstico de NEC¹. Este cuadro se resolvió tras la retirada de levetiracetam y el inicio de corticoterapia.

Existen muy pocos casos descritos similares al que presentamos, siendo el levetiracetam un antiepiléptico con un buen perfil de seguridad y bien tolerado, especialmente a nivel pulmonar, con el que, hasta el momento, se han descrito muy pocos efectos adversos conocidos².

Introducción

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de neumonía eosinofílica crónica (NEC) secundaria a tratamiento con levetiracetam.

El paciente presentó clínica de tos seca, disnea progresiva con desaturación importante, radiología descrita como patrón en «negativo de edema agudo

Caso clínico

Historia clínica y exploración física

Varón de 21 años, exfumador ocasional de tabaco y cannabis, sin antecedentes de patología pulmonar previa, que ingresó por cuadro de tos seca, disnea,

astenia, anorexia y sudoración nocturna de 3 semanas de evolución, junto con fiebre máxima de 38 °C. Negaba dolor torácico u otra sintomatología.

La exploración física fue anodina, con auscultación pulmonar normal y saturación de oxígeno basal de 95%, descendiendo hasta 92% con el esfuerzo.

Como único hecho destacable, el paciente había sido diagnosticado un año antes de «probables crisis epilépticas generalizadas», iniciándose tratamiento con levetiracetam con buena tolerancia y ausencia de nuevas crisis.

Pruebas complementarias

Al comienzo de la sintomatología, al paciente se le había realizado una analítica de control en su centro de atención primaria que mostraba $2,34 \times 10^9/L$ ($0,1-0,6 \times 10^9/L$) eosinófilos en sangre periférica. Un año antes, el paciente había iniciado tratamiento con levetiracetam, habiéndose realizado a las pocas semanas del inicio de dicho tratamiento un hemograma que ya mostraba eosinofilia periférica de $0,63 \times 10^9/L$ ($0,1-0,6 \times 10^9/L$).



Figura 1. RX de tórax realizada el día del ingreso. Infiltrados bilaterales de predominio periférico en patrón negativo del edema agudo de pulmón.

El paciente acudió al servicio de Urgencias por la sintomatología citada previamente, realizándose un hemograma que presentó leucocitosis, neutrofilia y eosinofilia de $3,08 \times 10^9/L$, así como radiología (figura 1) con infiltrados bilaterales en vértices y de predominio periférico compatible con patrón en «negativo de edema agudo de pulmón». Se decidió ingreso para estabilización clínica y completar el estudio.

Al ingreso se realizó una nueva analítica que mostró eosinofilia periférica de $5,45 \times 10^9/L$ ($0,1-0,6 \times 10^9/L$) y tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar con opacidades en todos los lóbulos pulmonares con áreas en vidrio deslustrado en ambos lóbulos superiores (LLSS) y de predominio subpleural en lóbulos inferiores (LLII) (figura 2). Asimismo, el informe del TAC aconsejaba llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre NEC, neumonía organizada y vasculitis necrotizantes.

Se solicitaron cultivos de esputo para micobacterias, virus, hongos y gram, Mantoux, IGRA, serologías de VIH, VHB, VHC, estudio de neumonías atípicas, proteinograma y estudio de autoinmunidad (ANA, ANCA, AntiDNA, B2-microglobulina, IgA, IgG, IgE, IgM), así como estudio alergológico (phadiatop), búsqueda de parásitos en heces y serología de *Strongyloides stercoralis*. Todos los resultados estaban dentro de la normalidad.

Se realizaron pruebas de función pulmonar que mostraron un patrón restrictivo con alteración leve de la difusión (DLCO), así como broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) mostrando un 30% de eosinófilos. Los cultivos microbiológicos obtenidos del BAL resultaron negativos.

Diagnóstico diferencial

La eosinofilia en sangre periférica se define cuando el número de eosinófilos es mayor de $0,5 \times 10^9/L$ y la hipereosinofilia cuando el número de eosinófilos en sangre es mayor de $1,5 \times 10^9/L$ en dos exámenes durante al menos un intervalo de tiempo de un mes. La eosinofilia alveolar se define por la existencia de al menos un 25% de eosinófilos en el BAL y suele ser mayor del 40%¹.

Existen diversas patologías que pueden cursar con eosinofilia periférica, tales como enfermedades parasitarias, reacciones alérgicas, enfermedades autoinmunes o enfermedades pulmonares. Entre ellas, las principales causas incluyen: la exposición a drogas o toxinas, la neumonía eosinofílica crónica idiopática, la neumonía eosinofílica aguda secundaria a drogas o tabaquismo, o, en

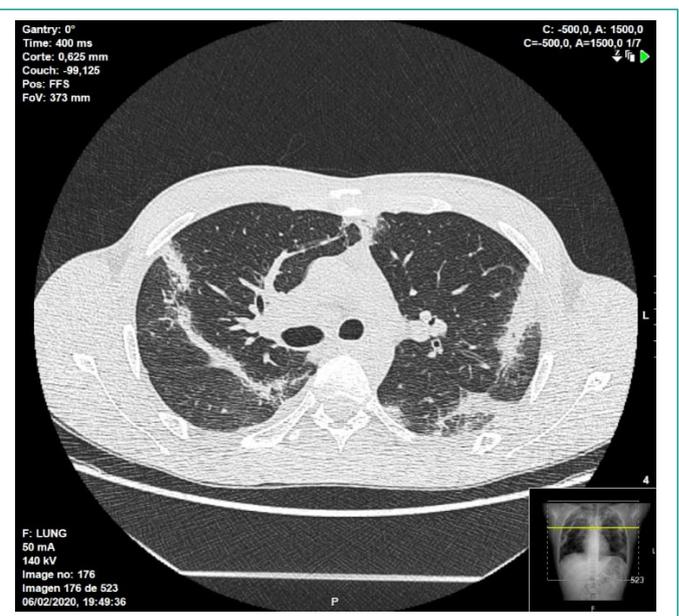
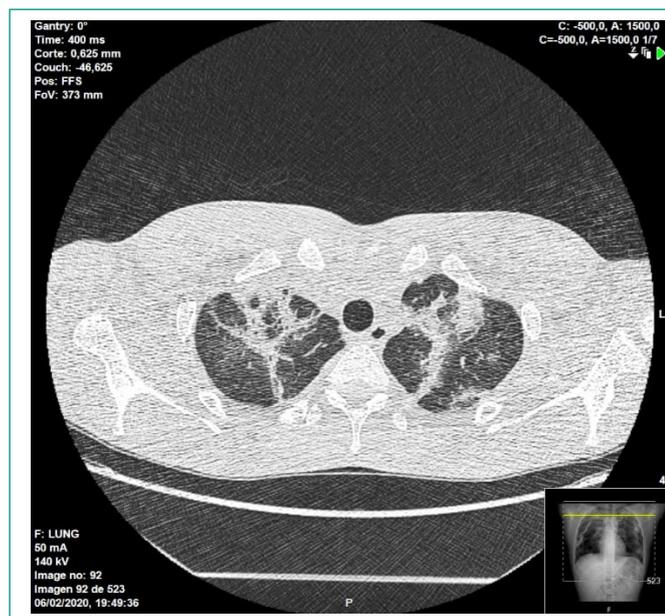


Figura 2. TAC pulmonar realizado el día del ingreso. Múltiples opacidades elongadas en todos los lóbulos pulmonares con áreas en vidrio deslustrado (signo del atolón) en ambos LLSS y de predominio subpleural en los LLII.

el contexto de una enfermedad sistémica, la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís³.

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas se definen como un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas caracterizadas por la infiltración de eosinófilos a nivel del intersticio pulmonar y los espacios alveolares con respecto a la arquitectura pulmonar⁴.

Nuestro paciente es residente en España, sin historial de viajes recientes o síntomas que sugieran infección parasitaria. No había historia de pérdida de peso, linfadenopatías o cualquier otra anomalía en el recuento sanguíneo (excepto eosinofilia) que sugiera malignidad subyacente. Llevaba más de un año sin fumar y el levetiracetam fue el único fármaco que había tomado. Se realizó una búsqueda activa de enfermedad sistémica subyacente con un adecuado cribado en el estudio de autoinmunidad, que resultó negativo.

Por lo tanto, el paciente presentó clínica respiratoria, radiología compatible, eosinofilia periférica y eosinofilia pulmonar del 30%, todo ello en clara relación temporal con el inicio del tratamiento anticonvulsivante. Por tanto, cumplía con todos los criterios diagnósticos de NEC secundaria a levetiracetam.

Tratamiento

Se decidió suspender el tratamiento con levetiracetam, sin necesidad de iniciar tratamiento con otro fármaco anticonvulsivante. Se inició tratamiento con metilprednisolona endovenosa a dosis de 0,5 mg/kg/día, continuando dicha dosis durante 2 semanas hasta comprobar la resolución completa de los síntomas y de los infiltrados pulmonares, y se descendió progresivamente la dosis hasta su suspensión tras 8 semanas de tratamiento.

Además precisó soporte respiratorio, incluso con gafas nasales de alto flujo (GNAF), durante un corto período de tiempo.

Evolución y seguimiento

El paciente permaneció ingresado durante 11 días, mostrando mejoría clínica, analítica y radiológica progresiva con corticoterapia intensiva, oxigenoterapia y retirada del posible agente causal.

Se le dio el alta estando asintomático, presentando eosinofilia periférica de $0,57 \times 10^9/L$ ($0,1-0,6 \times 10^9/L$) y mejoría radiológica con desaparición del patrón «en negativo de edema agudo de pulmón» (figura 3).



Figura 3. RX de tórax al alta. Mejoría radiológica con disminución de tamaño y densidad de las opacidades pulmonares bilaterales.

Durante los 3 meses siguientes, ya finalizado el tratamiento corticoideo y retirado el levetiracetam, el paciente no presentó sintomatología clínica similar a la presentada con anterioridad. Se realizó un hemograma de control que presentaba $0,35 \times 10^9/L$ ($0,1-0,6 \times 10^9/L$) eosinófilos en sangre periférica y una radiografía de control que continuaba mostrando ausencia de infiltrados pulmonares.

Discusión y conclusiones

Con la presentación de este caso clínico constatamos que es indispensable la realización de una correcta y exhaustiva historia clínica cuando se presenta un paciente con datos de eosinofilia en sangre periférica. Es importante sospechar inicialmente que los fármacos u otras drogas hayan podido ser los agentes inductores⁵.

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten asimismo manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y/o de laboratorio. Por ello, conviene sospechar este diagnóstico, así como tener un conocimiento exhaustivo de cada una⁴.

Hasta la actualidad solo se habían publicado en la literatura dos casos de NEC secundaria a levetiracetam⁶, y la mayoría de las reacciones adversas a este fármaco se habían presentado como reacciones cutáneas o en forma de síndrome de DRESS⁷.

Por lo tanto, casos como el descrito resultan muy llamativos, no solo por su escasa frecuencia, sino porque pueden llegar a modificar el perfil de seguridad de un fármaco ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual⁸. Además, el reconocimiento precoz permitirá retirar el fármaco o el agente causal e iniciar corticoterapia y/o tratamiento dirigido, disminuyendo la posible morbimortalidad asociada.

Bibliografía

1. Arnedillo Muñoz A, Hidalgo Molina A. Enfermedades pulmonares eosinofílicas. 2018. Manual Separ Neumología y Cirugía Torácica. Ec-Europe. ISBN 978-84-09-01621-1.
2. Newsome SD, Xue LY, Jennings T, Castaneda GY. Levetiracetam-Induced Diffuse Interstitial Lung Disease. *J Child Neurol*. 2007; 22(5): 628-30. <https://doi.org/10.1177/0883073807302602>.
3. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3): 535-56. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.015>.
4. Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 397-403. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S157882>.
5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 607-612.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.019>.
6. Fagan A, Fuld J, Soon E. Levetiracetam-induced eosinophilic pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2016219121. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-219121>.
7. Taweese PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, Dunic I. Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 7863815. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7863815>.
8. Dar WR, Sofi N, Latief M, Dar IA, Kasana BA. Levetiracetam induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome. *Indian J Dermatol*. 2016; 61(2): 235. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.177777>.