

Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar asociada a vapeo (EPAV): ¿qué podemos encontrar?

Radiologic patterns in vaping-associated lung disease: what could we find?

Felipe Aluja-Jaramillo, M.D.¹, Michael Beal, M.D.², Fernando R. Gutiérrez, M.D.³, Sanjeev Bhalla, M.D.⁴

1. Departamento de Radiología. Hospital Universitario San Ignacio – Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

2. Cardiothoracic Imaging Section, Radiology Department. Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University in St. Louis. USA

3. Cardiothoracic Imaging Section, Radiology Department. Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University in St. Louis. USA

4. Cardiothoracic Imaging Section, Radiology Department. Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University in St. Louis. USA

AUTOR RESPONSABLE:

Felipe Aluja-Jaramillo, M.D. falujaj@husi.org.co

Resumen

Múltiples sustancias y agentes encontrados en el ambiente son conocidos por su relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar aguda o subaguda y recientemente los cigarrillos electrónicos han demostrado ser causantes de enfermedad pulmonar conocida como enfermedad pulmonar asociada a vapeo (EPAV). La sintomatología es variable y las imágenes diagnósticas, especialmente la tomografía computada multidetector de tórax, juega un papel clave para el abordaje diagnóstico. Hasta el momento se han encontrado cuatro posibles patrones radiológicos asociados a EPAV: 1. daño alveolar difuso, 2. neumonía de organización, 3. neumonía eosinofílica aguda y 4. hemorragia alveolar. Otros patrones han sido referidos en la literatura, sin embargo, su relación con la EPAV no ha sido del todo establecida

Palabras clave (DeCs): vapeo; tomografía computarizada multidetector; lesión pulmonar aguda, macrófagos alveolares

Abstract

Multiple substances and agents found in the environment are known for their relationship with the development of acute or subacute lung disease and recently electronic cigarettes have been shown to cause lung disease known as vaping product use-associated lung injury (EVALI). The symptomatology is variable, so imaging, specially multidetector computed tomography, plays a role in the diagnostic approach. So far, four possible radiological patterns associated with EVALI have been found: 1. diffuse alveolar damage, 2. organizational pneumonia, 3. acute eosinophilic pneumonia and 4. alveolar hemorrhage. Other patterns

have been referred in the literature, however, their relationship with the EVALI has not been fully established.

Key Words (MESH): vaping; multidetector computed tomography; acute lung injury, macrophages, alveolar

Objetivos y puntos clave

- El uso de cigarrillos electrónicos como alternativa al uso convencional del tabaco ha condicionado la aparición de una nueva entidad conocida como EPAV, con sintomatología clínica inespecífica y hallazgos radiológicos controversiales.
- Debemos estar familiarizados con las características clínicas y radiológicas de la EPAV para hacer un diagnóstico acertado en los episodios agudos.
- Es relevante recalcar que un seguimiento a largo plazo de estos pacientes permitirá definir la asociación entre este factor de riesgo con el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas.

Introducción

Múltiples sustancias y agentes encontrados en el ambiente son conocidos por su relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar aguda o subaguda por inhalación.⁽¹⁾ Los cigarrillos electrónicos aparecieron en China en 2003⁽²⁾ y desde su introducción a Estados Unidos en el año 2006⁽³⁾ los fumadores han migrado del tabaco convencional a estos dispositivos en gran parte porque son usados como métodos para cesar de fumar^(4,5), lo que demostró un incremento en la prevalencia de consumo entre adolescentes de Estados Unidos pasando de 1,5% en 2011 a 20,8% en 2018.^(6,7) Los fabricantes de estos dispositivos los ofrecen como alternativas más seguras al uso de tabaco y aunque los hacen parecer similares su mecanismo de acción es diferente.⁽⁵⁾ Los cigarrillos electrónicos basan su funcionamiento en calentar sustancias que se inhalan como vapores y no en quemar productos como se hace en el consumo de tabaco. El uso de cigarrillos electrónicos permite la administración de sustancias como tabaco, marihuana o tetrahidrocannabinol (THC), glicerina, propilenglicol, formaldehído, acetaldehído y saborizantes.^(1,5,8) Los efectos de

los cigarrillos electrónicos a corto plazo son similares a los efectos del tabaco.⁽⁹⁾ Desde 2012 se han descrito casos asociando el uso de cigarrillos electrónicos con enfermedad pulmonar⁽¹⁰⁾, sin embargo un pico de casos de enfermedad pulmonar asociada a vapeo (EPAV) ha incrementado desde agosto de 2019 según el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).⁽¹¹⁾ El componente encontrado en 48 de 51 lavados broncoalveolares fue el acetato de vitamina E⁽¹¹⁾ contenido en productos con THC, sin embargo, estos pacientes tienen en común el uso de múltiples tipos de tabaco y cannabinoides⁽¹²⁾, lo que explica por qué hay un pequeño grupo de pacientes con EPAV que no reportaron su uso.⁽⁸⁾

La sintomatología referida por los pacientes con EPAV simula una entidad viral característicamente de inicio gradual y progresivo. Disnea, dolor torácico, fiebre, náuseas, diarrea y vómito son los síntomas más frecuentes.^(2,8) El sistema más afectado es el respiratorio (95%) seguido del sistema gastrointestinal (77%) y sintomatología constitucional referida por un alto porcentaje de pacientes (85%).⁽¹¹⁾ Aproximadamente un 78% de casos ocurren en pacientes jóvenes (menores de 35 años) con una media de 24 años.^(8,11,13,14) Hasta el momento el diagnóstico de EPAV es por exclusión, debiendo excluir de manera inicial etiología infecciosa.⁽¹⁵⁾ El antecedente de vapeo en los 90 días previos al inicio de la sintomatología es clave para establecer la sospecha diagnóstica.⁽¹⁴⁾

Layden et al.⁽¹⁶⁾ propusieron cuatro criterios que se deben cumplir para el diagnóstico de EPAV:

1. Antecedente de vapeo en los últimos 90 días.
2. Anormalidades en la radiografía de tórax o tomografía de tórax.
3. Ausencia de infección pulmonar.
4. Sin evidencia de otras posibles causas.

Kalininskiy et al. propusieron un algoritmo diagnóstico para esta entidad.⁽¹⁷⁾

Los hallazgos radiológicos son claves para establecer el diagnóstico en conjunto con la sospecha clínica y los antecedentes del paciente. Si la radiografía de tórax solicitada inicialmente no es clara, se requiere completar el estudio mediante tomografía computarizada multidetector (TCMD).⁽¹⁴⁾ Nuestro objetivo es revisar las características radiológicas descritas en pacientes con EPAV, los patrones asociados y controversiales que se han descrito en la actualidad, y plantear los interrogantes a futuro desde el punto de vista clínico y radiológico de la EPAV.

Fisiopatología de la EPAV: ¿qué se sabe hasta el momento?

La concentración de partículas aspiradas mediante los cigarrillos electrónicos es similar o incluso más alta que la concentración de partículas aspiradas mediante los cigarrillos convencionales.^(14,18) Los pacientes que inhalan los compuestos de los cigarrillos electrónicos presentan alteraciones transitorias en el endotelio similares a las encontradas en pacientes fumadores.^(14,19) Así mismo, factores adicionales como la biodisponibilidad del óxido nítrico y los marcadores séricos de inflamación se encuentran elevados en estos pacientes.⁽¹⁴⁾

Butt y colaboradores⁽²⁰⁾ describieron los hallazgos en biopsias pulmonares en once pacientes con diagnóstico “confirmado” y siete pacientes con diagnóstico “probable” de EPAV. Los autores describen que en las muestras estudiadas encontraron daño agudo pulmonar con neumonitis fibrinosa aguda, daño alveolar difuso o neumonía de organización que usualmente tenía una disposición broncocéntrica y acompañada de bronquiolitis.⁽²⁰⁾ La presencia de macrófagos espumosos y neumocitos vacuolizados en el contexto clínico apropiado son el hallazgo más sugestivo de EPAV.⁽²⁰⁾ En esta serie de casos no hubo hallazgos histopatológicos de neumonía lipoidea exógena.⁽²⁰⁾

Patrones radiológicos asociados a EPAV

El daño alveolar difuso, la neumonía de organización, la neumonía eosinofílica aguda y la hemorragia pulmonar difusa son los patrones encontrados en EPAV.⁽¹⁴⁾ Los dos patrones definidos como confirmados son: daño alveolar difuso y neumonía de organización, teniendo en cuenta que ambos patrones pueden sobreagregarse y por ende encontrar hallazgos de ambos en un solo paciente.⁽¹⁴⁾ Una rápida mejoría se ha reportado en los patrones mencionados posteriores a la administración de corticoesteroides.⁽²¹⁾

Patrones asociados

Daño alveolar difuso (DAD)

Los pacientes con daño alveolar difuso suelen requerir soporte ventilatorio e incluso el uso de membranas extracorpóreas. Los hallazgos de DAD reflejan la severidad del compromiso pulmonar. En la fase inicial, exudativa, hay pérdida de volumen, áreas de vidrio esmerilado y consolidación de predominio basal bilateral⁽¹⁴⁾ (Figura 1). Posteriormente, en la fase de organización, la pérdida de volumen en conjunto

con las bronquiectasias y cambios de reticulación se acentúan.⁽¹⁴⁾

Neumonía de organización

Como se mencionó, la neumonía de organización (NO) en conjunto con el daño alveolar difuso son dos patrones encontrados en el daño pulmonar agudo.⁽¹⁴⁾ En general, los hallazgos descritos de NO son variables, desde nódulos hasta opacidades difusas en vidrio esmerilado.^(14,22)

En la radiografía de tórax se aprecian opacidades difusas de predominio central respetando la silueta cardíaca y el espacio subpleural así como líneas B de Kerley por engrosamiento de septos interlobulillares.⁽¹⁴⁾ En TCMD, se identifican áreas de “vidrio esmerilado” distribuidas de manera difusa y simétrica en ambos parénquimas pulmonares, con incipientes áreas de consolidación del parénquima pulmonar.⁽¹⁴⁾ Una de las principales características en TCMD son las áreas de respeto subpleural (*subpleural sparing*) tanto en población adulta como pediátrica.^(10,14) (Figura 2). Así mismo, las áreas de respeto del intersticio peribroncovascular y lobular han sido descritas⁽¹⁴⁾ (Figura 3). El signo del halo reverso, signo del atol y patrón en “empedrado” han sido hallazgos descritos en estos pacientes.^(10,14)

Neumonía eosinofílica aguda

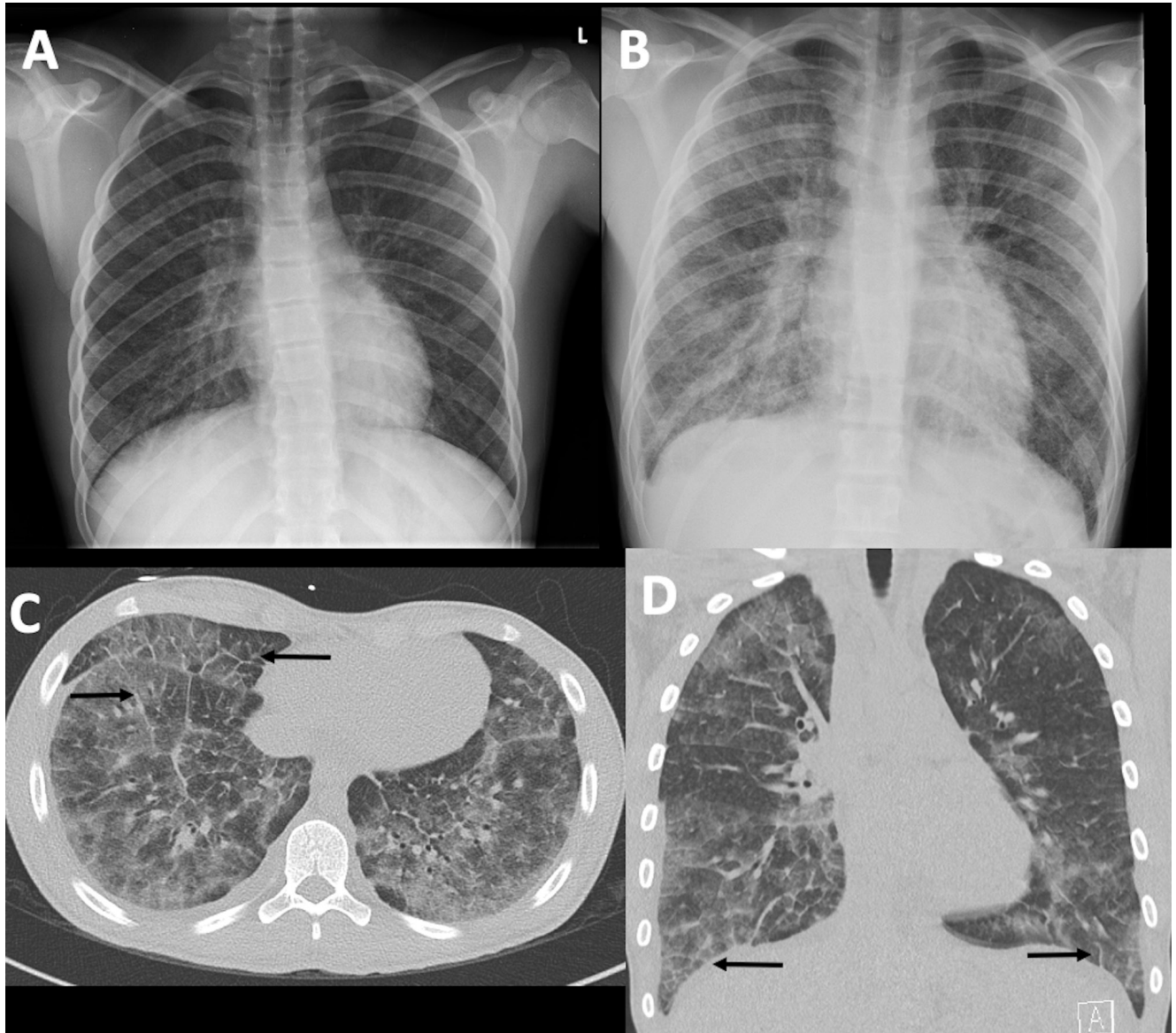
La neumonía eosinofílica aguda es una combinación de DAD con presencia de eosinófilos en los alveolos y en el intersticio.⁽²³⁾ La desgranulación de los eosinófilos en estas localizaciones condiciona un aumento de la permeabilidad vascular con edema alveolar e intersticial.⁽²⁴⁾ En general los pacientes con neumonía eosinofílica aguda no presentan aumento de los eosinófilos en sangre periférica.⁽²³⁾ Para confirmar el diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda se deben cumplir los siguientes criterios:

1. picos febriles menores de 5 días de evolución,
2. progresión de la enfermedad a falla respiratoria hipoxémica,
3. lavado broncoalveolar con eosinofilia mayor al 25%,
4. anormalidades en los estudios imagenológicos.
5. respuesta a la terapia con corticoesteroides, y,
6. ausencia de enfermedades infecciosas subyacentes.⁽²⁵⁾

La neumonía eosinofílica aguda se manifiesta en TCMD como parches de “vidrio esmerilado” bilaterales y simétricos, ocasionalmente consolidación o ambas, hallazgos que igualmente pueden simular DAD y

Figura 1.

Enfermedad pulmonar asociada a vapeo. (A) Radiografía de tórax obtenida al ingreso, proyección posteroanterior, demuestra algunas opacidades intersticiales bilaterales de predominio parahiliar. (B) Radiografía de tórax obtenida en la unidad de cuidado intensivo. Hay incremento de las opacidades intersticiales bilaterales con áreas de consolidación del parénquima pulmonar de predominio en el pulmón derecho. (C) Tomografía computarizada multidetector en ventana para pulmón en lóbulos inferiores y (D) reconstrucción coronal. Engrosamiento liso de septos interlobulillares (flechas), opacidades en "vidrio esmerilado" en los diferentes segmentos pulmonares.



NO.^(14,23,26) Hallazgos asociados como derrame pleural y engrosamiento liso de septos interlobulillares, correspondientes a sobrecarga de líquidos, hacen más probable el diagnóstico de neumonía eosinofílica aguda.^(14,23,26)

Hemorragia pulmonar difusa

La hemorragia pulmonar difusa ha sido descrita en pacientes con EPAV.^(26,27) Disnea, fiebre, tos y ocasionalmente hemoptisis son los síntomas clásicos de la presentación de la hemorragia pulmonar difusa.^(14,26) La presencia de sangre en el lavado broncoalveolar

es diagnóstico. En radiografía de tórax el hallazgo descrito es de opacidades unilaterales o bilaterales, usualmente más asimétrico en relación con los patrones de DAD y NO.^(14,26)

Nódulos centrilobulillares, áreas de "vidrio esmerilado", consolidación o combinación de estos con zonas de respeto subpleural son los hallazgos encontrados en TCMD^(14,26) (Figura 4). El engrosamiento de septos interlobulillares se hace notorio de manera progresiva a medida que hay degradación de los productos hemáticos.⁽¹⁴⁾

Figura 2.

Enfermedad pulmonar asociada a vapeo. Tomografía computarizada multidetector en ventana para pulmón (A) a nivel de la carina y (B) en lóbulos inferiores. Áreas de "vidrio esmerilado" de distribución peribroncovascular en "parches" configurando patrón de neumonía de organización.

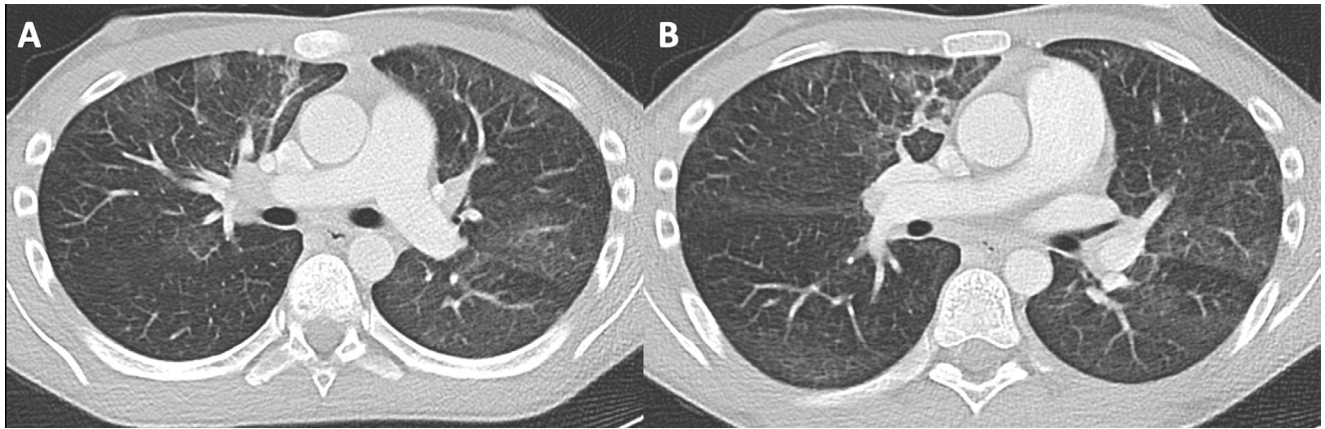
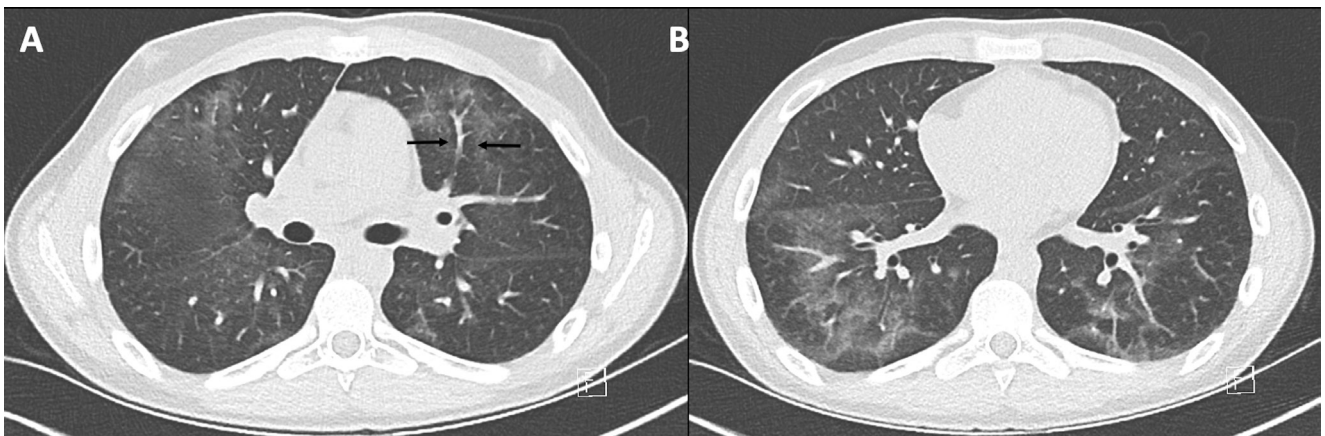


Figura 3.

Enfermedad pulmonar asociada a vapeo. Tomografía computarizada multidetector en ventana para pulmón (A) a nivel de la carina y (B) en lóbulos inferiores. Áreas de "vidrio esmerilado" de distribución peribroncovascular en "parches" configurando patrón de neumonía de organización. Hay área de respeto del intersticio peribroncovascular (flechas).



Patrones controversiales

Neumonía lipoidea

La neumonía lipoidea es una reacción inflamatoria a sustancias lipídicas aspiradas o inhaladas.⁽²⁸⁾ En tres de los casos reportados de neumonía lipoidea relacionados con EPAV se encontró material lipídico en los componentes saborizantes del material inhalado.^(26,28-31) Se reportaron casos de vitamina E, un componente lipídico, en los lavados broncoalveolares de pacientes con EPAV.^(11,14)

EN TCMD se observan áreas de "vidrio esmerilado", consolidación, patrón en "empedrado" o una combinación de cualquiera de ellos con presencia de áreas con atenuación similar a la grasa (< -30 UH).⁽²⁶⁾ Se debe tener en cuenta que los casos agudos de neumonía lipoidea pueden no presentar estas áreas de menor atenuación del parénquima pulmonar. El

diagnóstico puede ser confirmado mediante la identificación de macrófagos espumosos en el lavado broncoalveolar.^(26,29)

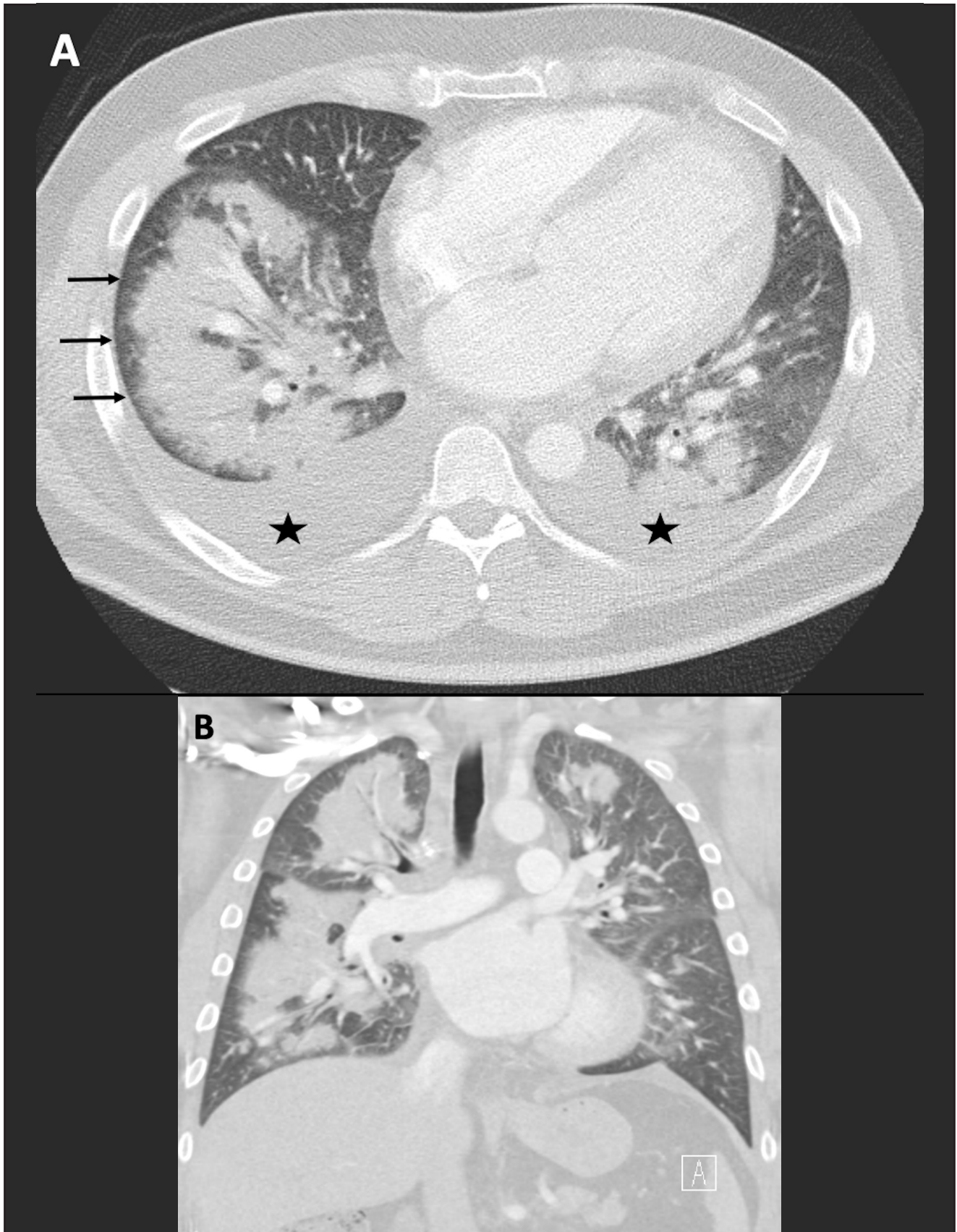
Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar que se desarrolla por la inhalación de sustancias orgánicas que se depositan en los alveolos y generan una respuesta de hipersensibilidad tipo III.⁽³²⁾ Se clasifica en: agudo, subagudo y crónico⁽³²⁾, sin embargo, hay autores que sugieren simplificar la clasificación en agudo y crónico.⁽³³⁾ Suspender la exposición al antígeno desencadenante puede generar mejoría de la enfermedad.

Muy pocos casos de neumonitis por hipersensibilidad han sido descritos en casos de EPAV^(34,35) y ninguno de ellos fue confirmado mediante histopa-

Figura 4.

Enfermedad pulmonar asociada a vapeo. Tomografía computarizada multidetector, corte axial, en ventana para pulmón (A) y reconstrucción coronal (B). Áreas de consolidación distribuidas en ambos parénquimas pulmonares con zonas de respeto subpleural (*subpleural sparing*) (flechas). Hay derrame pleural bilateral (asteriscos). El resultado del lavado broncoalveolar demostró hemorragia alveolar.



tología.⁽²⁶⁾ Los pacientes mejoraron posterior a la suspensión de la inhalación del antígeno.^(34,35) El no contar con confirmación histopatológica en estos casos no permite tener certeza en la relación entre EPAV y neumonitis por hipersensibilidad, por lo que no podemos considerarlo como un patrón asociado.⁽¹⁴⁾

En casos de EPAV podemos encontrar patrones de neumonitis por hipersensibilidad en fase aguda identificando áreas de “vidrio esmerilado” de predominio en lóbulos superiores y medios, con algunos nódulos centrilobulillares mal definidos y áreas de atrapamiento de aire.^(14,26)

Neumonía intersticial de células gigantes

La neumonía intersticial de células gigantes es una enfermedad considerada exposicional, rara, secundaria a la exposición a metales pesados^(36,37) especialmente tungsteno y cobalto.⁽³⁸⁾

Aunque hasta el momento no se ha encontrado una asociación directa entre EPAV, sin embargo, se asume, por el contenido de trazas de cobalto en los cigarrillos electrónicos, que existe un riesgo de desarrollar esta condición.⁽²⁶⁾

Otros

La variedad de compuestos utilizados en los cigarrillos electrónicos podría condicionar una amplia gama de posibles manifestaciones radiológicas de la EPAV que irán apareciendo con el paso del tiempo. Algunas posibles manifestaciones descritas en la literatura, sin una clara relación con el cigarrillo electrónico, son la bronquiolitis respiratoria y la bronquiolitis obliterante.^(26,39) Esta última es el hallazgo frecuentemente encontrado en pacientes con “pulmón del trabajador de palomitas de maíz” relacionado con el uso de diacetil como saborizante. Patrones usualmente asociados al consumo de tabaco o cigarrillo convencional histiocitosis de células de Langerhans o neumonía intersticial descamativa no han sido descritos hasta el momento, así como tampoco su asociación con cambios de enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o incluso cáncer. No hay tampoco datos de fibrosis pulmonar asociada a vapeo.

Futuro de la EPAV desde el punto de vista del radiólogo

Hasta el momento estamos empezando a entender cómo funciona la EPAV. Hay mecanismos aún no claros de enfermedad, de la inducción de inflamación pulmonar y el daño endotelial.⁽¹⁴⁾ Algunos estudios

han encontrado una relación similar o incluso mayor entre el consumo de cigarrillo convencional y cigarrillo electrónico con el desarrollo de infarto agudo de miocardio.^(14,40) Aún queda mucho por describir, especialmente los cambios en la morfología y función pulmonar con el uso crónico de cigarrillos electrónicos y su posible efecto deletéreo sobre el pulmón. Un seguimiento a largo plazo de estos pacientes permitirá definir la asociación entre este factor de riesgo con el desarrollo de enfermedades pulmonares.

Conclusiones

La masificación del uso de cigarrillos electrónicos como alternativa al uso convencional del tabaco ha condicionado la aparición de una nueva entidad. El antecedente de vapeo junto con los hallazgos imagenológicos son clave para hacer el diagnóstico. Se deben reconocer los patrones radiológicos asociados y aquellos patrones reportados como controversiales en esta entidad. Sin embargo, los datos que tenemos hasta el momento son limitados y no permiten determinar el compromiso pulmonar de estos pacientes a largo plazo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Referencias

1. Christiani DC. Vaping-Induced Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2020; 5:382(10):960-962.
2. Jiménez-Ruiz CA, García-Rueda M, Signes-Costa J. Enfermedad pulmonar grave asociada a vapeo: primer aviso. *Arch Bronconeumol* 2019; Article in press.
3. Carlos WG, Crotty Alexander LE, Gross JE et al. Vaping-associated Pulmonary Illness (VAPI). *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7):P13-P14.
4. Aftab G, Ahmad M, Frenia D. Vaping-associated Lung Injury. *Cureus* 2019; 11(11):e6216.
5. Moore K, Young J II, Ryan MF. Bilateral Pneumonia and Pleural Effusions Subsequent to Electronic Cigarette Use. *Open Journal of Emergency Medicine* 2015; 3:18-22.
6. Cullen KA. Notes from the Field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students — United States, 2011–2018. *Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67.
7. Drabkin MJ, Heyligers B. Vaping-associated pulmonary disease (VAPD): An unusual pattern of CT findings. *Radiol Case Rep* 2019; 15(2):154-155.
8. Ali M, Khan K, Buch M et al. A Case Series of Vaping-Induced Lung Injury in a Community Hospital Setting. *Case Rep Pulmonol* 2020; 2020:9631916.
9. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulos V, Connelly GN, Behrakis PK. Short-Term Pulmonary Effects of Using Electronic Cigarettes: Impact on Respiratory Flow Resistance, Impedance, and Exhaled Nitric Oxide. *Chest* 2012; 141:1400-1406.
10. Artunduaga M, Rao D, Friedman J et al. Pediatric Chest Radiographic and CT Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI). *Radiology* 2020; 00:1-9.
11. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382(8):697-705.
12. Moritz ED, Zapata LB, Lekachvili A et al. Update: characteristics of patients in a national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injuries — United States, October 2019. *Morb Mortal*

- Wkly Rep 2019;68:985-9.
13. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH et al. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury — United States, October 2019. *Am J Transplant* 2019;19:3420-8.
14. Kligerman S, Raptis C, Larsen B et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology* 2020;294(3):491-505.
15. Freathy S, Kondapalli N, Patlolla S, Mora A, Trimmer C. Acute lung injury secondary to e-cigarettes or vaping. *PROC (BAYL UNIV MED CENT)* 2019;0(0):1-2.
16. Layden JE, Ghinai I, Pray I et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2019;6:1-14.
17. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med* 2019;7(12): 1017-1026.
18. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut* 2014;184:523-529.
19. Langham MC, Zhou Y, Chirico EN et al. Effects of age and smoking on endothelial function assessed by quantitative cardiovascular magnetic resonance in the peripheral and central vasculature. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17(1):19.
20. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med* 2019;381(18):1780-1781.
21. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury - United States, October 2019. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(41):919-927.
22. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *RadioGraphics* 2013;33(7):1951-1975.
23. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27(3):617-37.
24. King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, Christoforidis GA, Christoforidis AJ. Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology* 1997;203(3):715-719.
25. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008;133(5):1174-1180.
26. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, Mann H, Sechrist JW, Kanne JP. Imaging Findings of Vaping-Associated Lung Injury. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214: 498-505.
27. Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse alveolar hemorrhage induced by vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018:9724530.
28. Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR* 2010; 194:103-109.
29. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018. bcr-2018-224350.
30. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012;141:1110-1113.
31. Modi S, Sangani R, Alhajhusain A. Acute lipoid pneumonia secondary to e-cigarettes use: an unlikely replacement for cigarettes. *Chest* 2015; 148(suppl):382A.
32. Aluja-Jaramillo F, Acosta L, Gutiérrez FR. Neumonitis por hipersensibilidad y enfermedades del tejido conectivo. En: Ciales-Cortés JL, Gutiérrez FR, editors. *Avances en el diagnóstico por imagen: Tórax 2*. 2nd ed. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2019; pp. 29 - 44.
33. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:680-689.
34. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A. Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics* 2018; 141:e20163927.
35. Atkins G, Drescher F. Acute inhalational lung injury related to the use of electronic nicotine delivery system (ENDS). *Chest* 2015; 148(suppl):83A.
36. Khoor A, Roden AC, Colby TV et al. Giant cell interstitial pneumonia in patients without hard metal exposure: analysis of 3 cases and review of the literature. *Hum Pathol* 2016;50:176-82.
37. Choi JW, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Park JS. Giant cell interstitial pneumonia: high-resolution CT and pathologic findings in four adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(1):268-72.
38. Ohari NP, Sciurba FC, Owens GR, Hodgson MJ, Yousem SA. Giant cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:581-587.
39. Flower M, Nandakumar L, Singh M, Wyld D, Windsor M, Fielding D. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5:e00230.
40. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Dzaye O, Uddin SMI, Benjamin EJ. Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease Among Never and Current Combustible-Cigarette Smokers. *Am J Med* 2019;132(8):949-954.e2.