



SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA
MADRID-CASTILLA
LA MANCHA



La luz al final del túnel de una eosinofilia



Ponente: Jie Wei Óscar Li Zhu. MIR 2. Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles.
Autores: Jie Wei Óscar Li Zhu. Mariana Cerrato Salas. Christian Aram Tsouroukdissian Alcalá. María Cepeda González. María Concepción Cepeda González. Hospital Universitario de Móstoles.

25 de febrero de 2022
Hospital Infanta Cristina de Parla

Motivo de Consulta: Varón de 76 años que consulta por dolor abdominal

Antecedentes Personales:

- No RAMC

- Vacunado 2 dosis Pfizer (última dosis 01/06/21)

- No fumador. **Exbebedor importante** (1/2 L vino/día, 2 copas coñac/día). - **HTA** en tratamiento con Ramipril. **Hipercolesterolemia** en tratamiento con Lipocomb (Rosuvastatina/Ezetimiba) y dieta. **DM2** en tratamiento con metformina y dieta/ejercicio. **Obesidad**.

1.- Cardiológicos:

- **Doble lesión aórtica** (predominio de Eao severa, Iao severa grado III-IV). Sustitución valvular aórtica por **prótesis biológica** en 2015.

** Último ETT 08/21: VI de dimensiones normales, FEVI conservada. DD tipo I. Prótesis normofuncionante. Dilatación de cavidades derechas, con parámetros funcionales en límite bajo de la normalidad. Sin datos de HTP

** ECG 08/21: BAV de 1er grado, BRD y HBARI.

2.- Neurológicos:

- **Fasciculaciones en MSI** a nivel proximal predominio en bíceps y deltoides, menos acentuado en tríceps. Dado de alta por Neurología.

** EMG (2016): patrón **neurógeno crónico con datos de denervación** como expresión de **lesión axonal** subyacente en territorio C5-C6 bilateral, de predominio izquierdo, en grado moderado, y a nivel de C6-C7 en grado leve.

** RM cervical. **Estenosis degenerativa de canal espinal cervical** en el segmento C3-C6 secundaria a protrusiones discales, más notables en C3-C4 y C4-C5.

3.- Digestivos:

- **Esofagitis eosinofílica** en tratamiento con esomeprazol. Dos episodios de **impactación** esofágica en 2017.

4.- Hematológicos:

- **Trombocitopenia** leve evidenciada en 2 analíticas en 2019, sin episodios de sangrado.

5.- Urológicos:

- **STUI de vaciado** en tratamiento con Omnic (alta Urología en julio 2021, seguimiento por MAP). Último PSA 1.15 (16/07/20).

- **Colicos renoureterales** de repetición.

Antecedentes Quirúrgicos: Desviación tabique nasal. Hernia inguinal izquierda.

Tratamiento actual:

Metformina 850 mg (0-1-1/2-0), AAS 100 mg (0-1-0-0), paracetamol 1gr, ramipril 10 mg (1-0-0-0), sertralina 50 mg (1-0-0-0), tamsulosina 0.4 mg (0-0-1-0), esomeprazol 40 mg (1-0-0).

Enfermedad Actual:

Varón de 76 años de edad derivado por su Médico de Atención Primaria a consulta de Medicina interna por cuadro de **dolor abdominal**, de **3-4 semanas de evolución**, de **localización periumblical que aumenta con la respiración profunda**, sin náuseas ni vómitos. Además, refiere **aumentar discretamente tras las comidas**, con sensación de **hinchazón abdominal**, sin relacionarse con la deposición y acompañado de **pérdida de apetito con pérdida de peso no cuantificado**.

No otra clínica asociada. No dolor a ningún nivel, salvo leve sensación de **parestias en muslo izquierdo**, no fiebre, no otra clínica asociada. No prurito. No sudoración.

El paciente es **cazador**, con salidas habituales al campo, con ingesta de los productos del mismo (berros, higos, moras, se hace infusiones naturales...)

Exploración Física:

Buen estado general, bien hidratado, nutrido y perfundido, eupnéico. *No adenopatías cervicales ni axilares*, AC: rítmica, no soplos, AP: murmullo vesicular conservado. Abdomen: RHA conservados, blando, depresible, globuloso, **hepatomegalia a expensas de LHI**, sin datos de ascitis. MMII: no edemas.



Analítica General

- Hemograma: **Hb 11.6** (13.5-17.5). Hematocrito 36,4%. VCM normal. Leucocitos 8740. (**Eosinófilos 2420, 25%**). Plaquetas 242000 (150.000-450.000).
- Coagulación: TP 16.1, AP 75% (VN: >60%), INR 1.22 (0,9-1,25), APTT 27,9 (26-33 seg)
- Bioquímica: Glucosa 124. Creatinina 0.7. eFG >90. Ácido Úrico 4.7. Calcio 9.1. Ca corregido 9.5. Proteínas totales 7.9. Albumina 3.6. Colesterol 80. **LDH 177** (140-280).
- Hepático: Bilirrubina 0.5 (0,2-1,1). **GOT 39** ↑ (7-37). **GPT 48** ↑(7-40). **GGT 440** ↑(11-50). **Fosfatasa Alcalina 650** ↑ (40-130).
- **Ferritina 953** (↑)
- Inmunoglobulinas: **IgG 2380 mg/dL** ↑ (700-1600), **IgA 677 mg/dL** ↑ (70-400), IgM 73 mg/dL (40-230).
- Complemento: C3 163 (N), C4 26.5 (N).

En resumen:

Eosinofilia + Colestasis Disociada + Hiperferritinemia + Aumento IgG e IgA.

Pruebas de Imagen



Ecografía Abdominal (Agosto/21):

Sin signos de patología aguda intraabdominal.

- Hígado de parénquima homogéneo, con granulomas calcificados. Sin lesiones Biliar normal
 - Riñones normales.
 - Bazo normal
- Páncreas no visualizado



Pruebas de Imagen



TC Abdominopélvico con CIV (Agosto/21):

- Conclusión: **Afectación Hepática difusa con conglomerados de adenopatías sospechosas**
 - **Hepatomegalia** con afectación **parcheada difusa**, con **imágenes hipodensas sugestivas de malignidad** con patrón por alteración de la perfusión
- No trombosis portal. Arterias hepáticas permeables.
- Conglomerado de **adenopatías** en **hilio hepático** (la mayor de 4.2 cm) y retroperitoneales, sobre todo alrededor de **tronco celiaco**.
- Adenopatías **ángulos cardiofrénicos** bilaterales.



Pruebas Complementarias

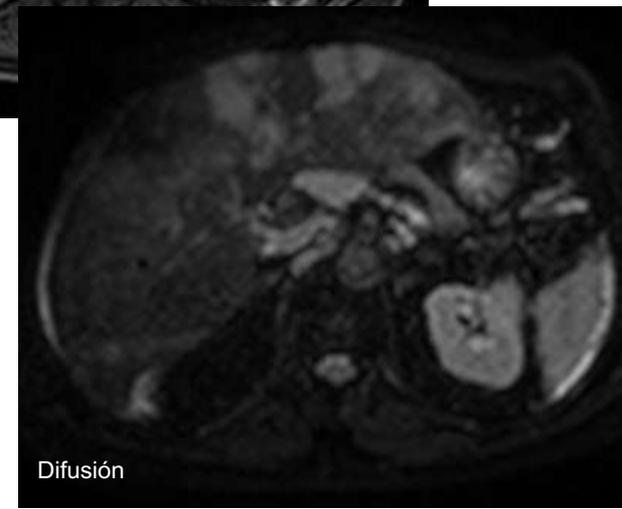
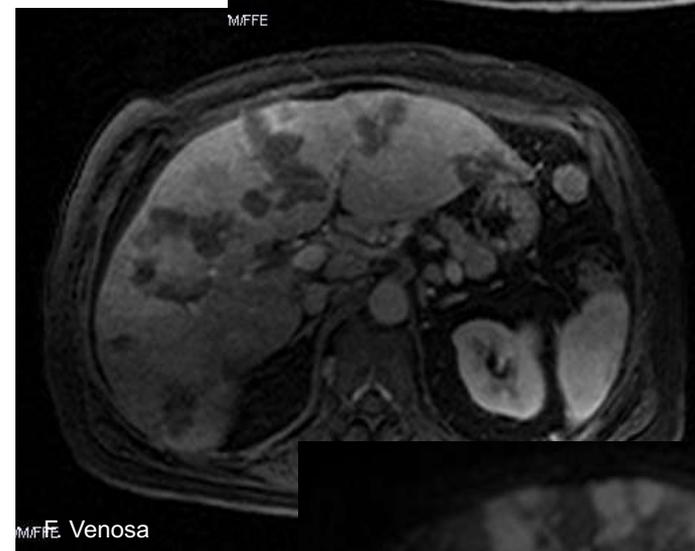
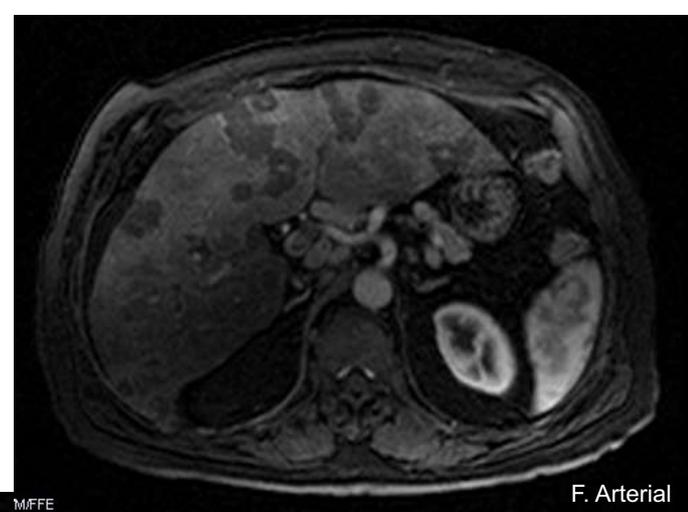
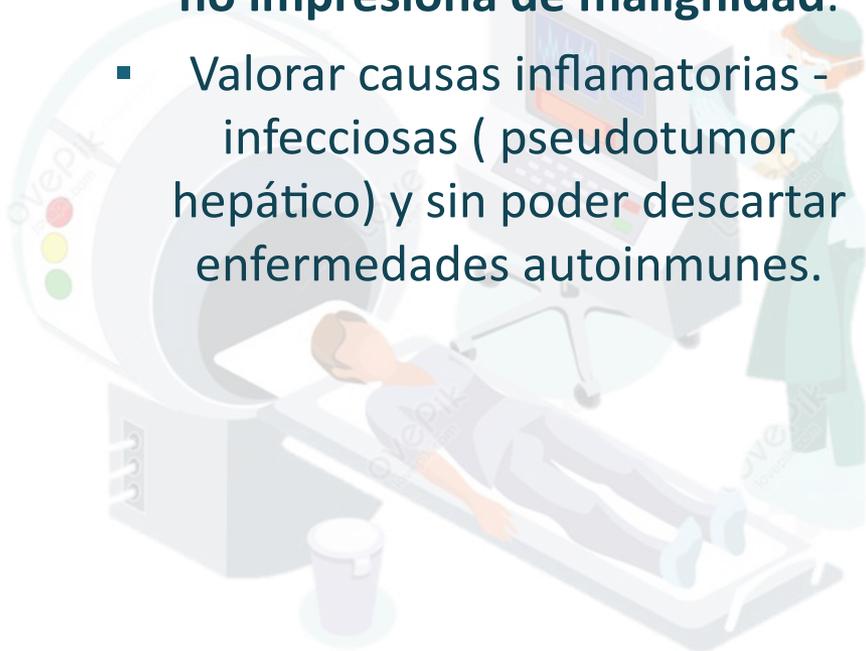
Pruebas de Imagen: TC Abdominal



Pruebas de Imagen: RMN Hepática

RMN hepática (Sept/21):

- **Afectación hepática difusa que no impresiona de malignidad.**
- Valorar causas inflamatorias - infecciosas (pseudotumor hepático) y sin poder descartar enfermedades autoinmunes.



- Varón 76 años
- **Dolor abdominal** de semanas, empeora con inspiración profunda y tras las comidas. Parestesias.
 - **Pérdida de apetito y pérdida ponderal**
 - Cazador
 - EF: **Hepatomegalia** LHI + masa palpable epigástrica
 - AS: **Eosinofilia** + Colestasis Disociada + Hiperferritinemia + Aumento IgG e IgA.
- Imagen: **Lesiones hepáticas + Adenopatías** en hilio hepático, Tronco celiaco y ángulos cardiofrénicos

¿Por dónde empezamos?

Estudio ambulante: Causa Infecciosa

Causa infecciosa:

1. Virus: VHA. VHE.
2. Bacterias: abscesos (BGN, estreptococos...)
3. Hongos
4. Parásitos:
 - Protozoos:
 - *** Abscesos por *E. Hystolytica* (Amebiasis extraintestinal).
 - Helmintos
 - *** Trematodos: **Fasciola hepática.**
 - Esquistosomiasis
 - *** Cestodos: Equinococosis
 - *** Nematodos: Toxocariasis. Ascariasis.
 - Estrongilodiasis.

“El paciente es **cazador**, con salidas habituales al campo, con ingesta de los productos del mismo (berros, higos, moras, se hace infusiones naturales...)”

Fasciola Hepática



- Huevos en heces (no detectables en fase aguda)
- Huevos en aspirado duodenal
- Trematodos adultos en árbol biliar (CPRE)
- Serología (ELISA) → PCR (no disponible)

Estudio ambulatorio: ¿Causa Infecciosa?



Consultas Externas



INGRESO



← 3 sem →

Inicio
Síntomas

4. Endoscopia Digestiva alta: Aspirado duodenal

- *Duodenitis eosinofílica, gastritis crónica y mucosa esofágica íntegra*
- *Estudio parásitos negativo.*

NEGATIVE



1. Estudio parasitológico por Serología, incluida Fasciola: Negativo

2. Serología para virus hepatotropos, VEB, CMV, parvovirus y toxoplasma negativos.

3. Parásitos en heces x3: Negativo.
PCR en heces Strongyloides: Negativa.

NEGATIVE

5. Biopsia hepática para estudio de masas hepáticas visualizadas en la TC:

- *Anatomía Patológica: formaciones granulomatosas y acúmulos de eosinófilos, sin datos de vasculitis ni malignidad.*
- *Estudio microbiológico de las mismas siendo normal.*

NEGATIVE

Ingreso hospitalario: Ascitis

Bioquímica: Transudado. GASA >1.1 (HTp)

- Líquido ambarino-turbio
 - Glucosa: 139
 - Proteínas LA: 4.2
 - Albúmina LA: 1.8
 - LDH LA: 92
 - Leucocitos 500. PMN 20% (100cel), Linfocitos 80%. Hematíes 500.
 - Amilasa 13 / ADA normal.
- Albúmina Suero: 3.1
Proteínas Suero: 7.2
- GASA: 1.3
- Microbiología: Bacterias y hongos Neg

Diagnóstica y Evacuadora



Anatomía Patológica:

- **Bloque celular:** Inflamación con PMN, linfocitos y eosinófilos. No células sugerentes de malignidad.

Ingreso hospitalario



INGRESO



- Se completa estudio analítico
- TTO diurético

6. PET/TC: ¿MTX?

- Cómo información adicional la **captación metabólica de las adenopatías y lesiones hepáticas de manera difusa.**
- Líquido libre intraabdominal sin alteraciones metabólicas

Parestesias...



No es
Oro
todo lo que
Reluce



AP de Esofagitis eosinofílica

Ahora.. Parestesias en muslo izquierdo

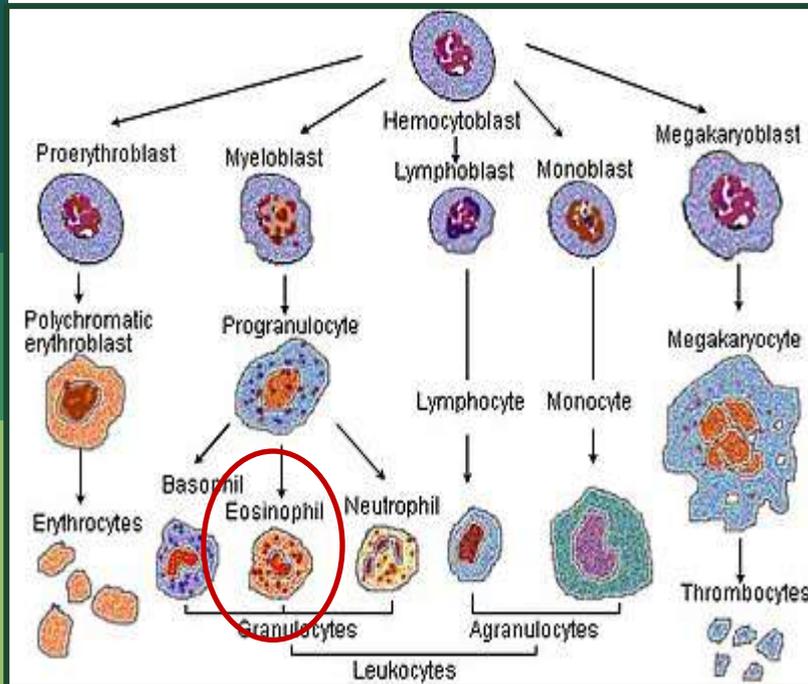
“Fasciculaciones en MSI Dado de alta por Neurología.

** EMG: patrón **neurógeno crónico** con datos de denervación como expresión de **lesión axonal** subyacente en territorio C5-C6 bilateral, de predominio izquierdo.

** RM cervical. Estenosis degenerativa de canal espinal cervical en el segmento C3-C6 secundaria a protrusiones discales”



Causas Eosinofilia



Eosinophil-associated diseases and disorders

✗ Allergic disorders

Asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis

Drug hypersensitivity (eg, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS], eosinophilia-myalgia syndrome, interstitial nephritis, eosinophilic hepatitis)

✗ Infectious diseases

Helminths (eg, strongyloidiasis, trichinellosis, filariasis, toxocariasis, schistosomiasis, hookworm)

Ectoparasites (eg, scabies, myiasis)

Protozoans (eg, isosporiasis, sarcocystis myositis)

Fungi (eg, coccidiomycosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, histoplasmosis)

Viral (eg, HIV)

Neoplastic disorders

Primary hypereosinophilic syndromes (eg, *FIP1L1-PDGFR α* , *-PDGFR β* , *-FGFR1* rearrangement)

Acute or chronic eosinophilic leukemia

Other myeloid neoplasms (eg, chronic myeloid leukemia, systemic mastocytosis)

Lymphoid malignancies (eg, B cell lymphoma, B or T lymphoblastic leukemia/lymphoma, adult T cell leukemia/lymphoma, cutaneous T cell lymphoma/Sézary syndrome)

Solid tumors (eg, adenocarcinoma, squamous carcinoma)

Immunologic disorders

Immunodeficiencies (eg, DOCK8 deficiency, hyper-IgE syndrome, Omenn syndrome)

Autoimmune and idiopathic disorders (eg, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, IgG4 disease, other connective tissue disorders)

Eosinophilic disorders

Idiopathic hypereosinophilic syndrome

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome)

Eosinophilic gastrointestinal disorders

Miscellaneous

✗ Radiation exposure

✗ Cholesterol emboli

✗ Hypoadrenalism

✗ IL-2 therapy

Causas Eosinofilia

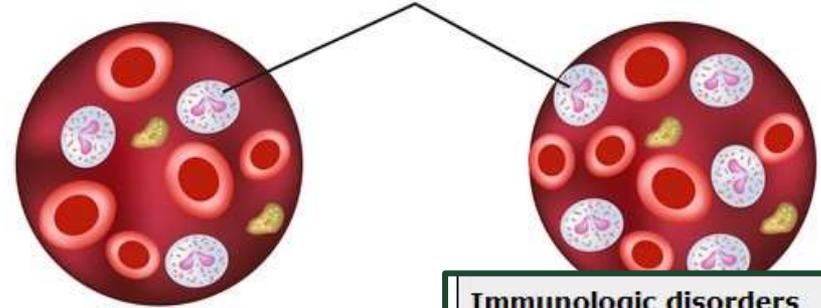
Allergic disorders

Asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis

Drug hypersensitivity (eg, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [DRESS], eosinophilia-myalgia syndrome, interstitial nephritis, eosinophilic hepatitis)

- No clínica compatible
- No antecedentes farmacológicos
- Marcadores citolisis (LDH, GPT, GOT) anormalmente anormales.

Eosinophil



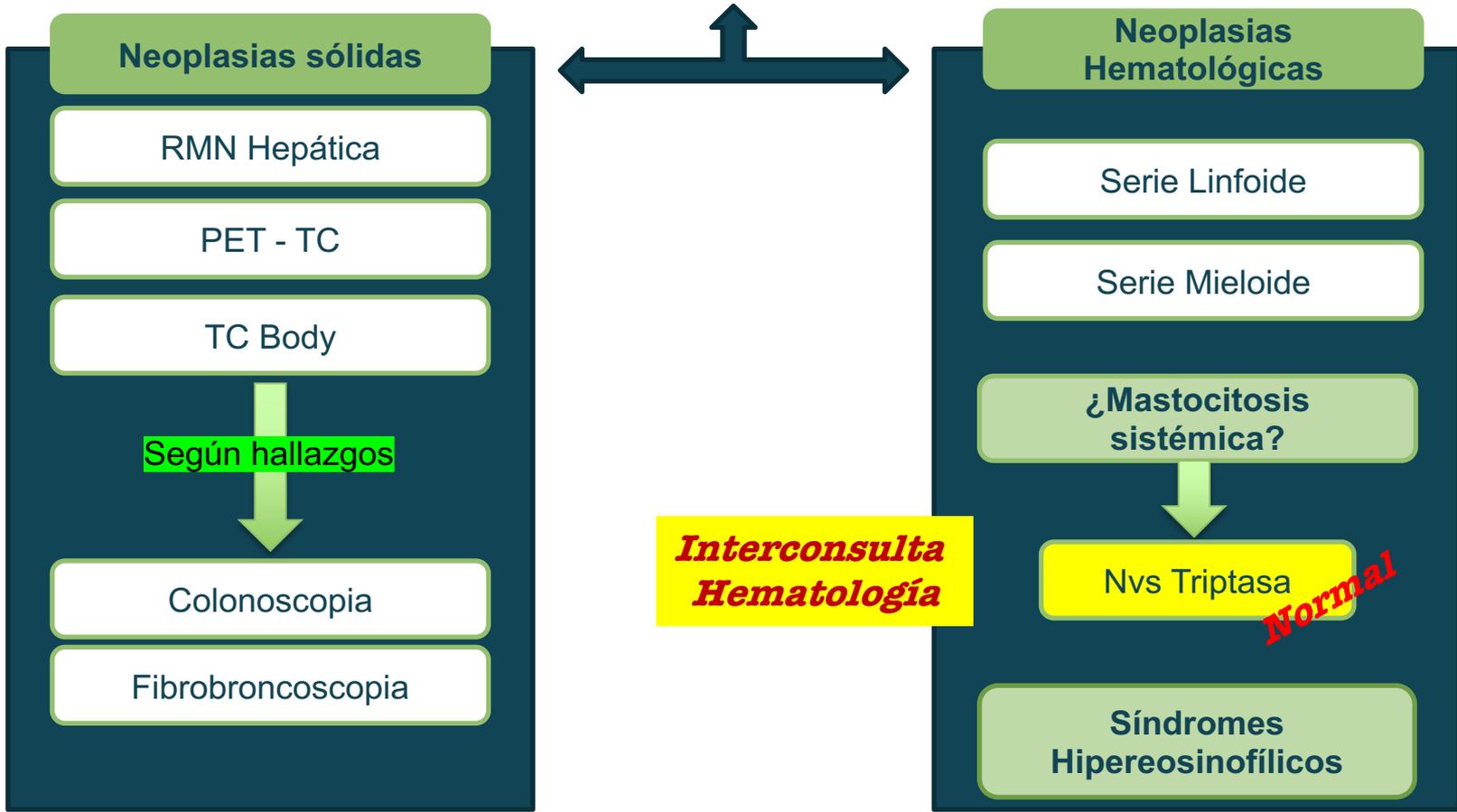
Immunologic disorders

Immunodeficiencies (eg, DOCK8 deficiency, hyper-IgE syndrome, Omenn syndrome)

Autoimmune and idiopathic disorders (eg, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, IgG4 disease, other connective tissue disorders)

- No leucopenia. ¿Linfopenia?
- **Sd Hiper IgE:** ↑ Infecciones. Trno hereditario. IgE **Normal**
- **Sarcoidosis:**
 - Ca normal. ¿Vit D? ¿ECA? **Normales**
 - ¿Adenopatías perihiliares?. **X**
 - Granulomas ¿no caseosos?.
- **Vasculitis/ Enf AI:**
 - FR, ANA, ANCAs ... **Normal**
 - ¿Biopsia?
- **IgG4:** IgG 2380 → ¿Subtipos IgG?

Neoplasias hematológicas	Linfoma de Hodgkin Leucemia mieloide aguda M4 con inv (16) Linfoma linfoblástico T con t (8;13) Leucemia linfoblástica aguda B con t (5;14) Leucemia mieloide crónica Síndrome de Sézary
Neoplasias no hematológicas	Carcinomas escamosos (pene, nasofaringe, etc.) Cáncer de pulmón indiferenciado de células grandes Carcinoma de células transicionales de vejiga Cáncer de colon Adenocarcinoma gástrico



Neoplasias sólidas

RMN Hepática

PET - TC

TC Body

Según hallazgos

Colonoscopia

Fibrobroncoscopia

Neoplasias Hematológicas

Serie Linfoide

Serie Mieloide

¿Mastocitosis sistémica?

Nvs Triptasa

Normal

Síndromes Hipereosinofílicos

Interconsultación Hematología

Neoplasias Hematológicas

Serie Linfoide

LAL-B

(SP: Blastos hipervacuoados PAS- y tinción rojo al aceite +). t(8;14).

Hepatomega
Adenopatías
Sangrado encías

Hepatomeg infiltr
Sd constitucional
Leuc con neutr,
eosinofilia..

Sd Sézary:

Leucemización de LNH-T cutáneo
(micosis fungoide).
SP: Cels Sézary >10% 

Linfoma Hodgkin Cel Mixta: SLP
origen B. VEB.

Linfoma NH Linfoblastico T:
Gente joven (20), masa mediatinica

Serie Mieloide

LAM M4 (mielomonocítica),
variante M4Eo. Inv (16)

LMC:

Frotis: Cels mieloides dif estadios.
Eosinofilos, basófilos...
MO hiper celular mieloides/eritroide
10:1. Blastos <5%. T (9;22) MO.

Leucemia Eo Crónica (LEC):

Aumento Eosinofilos en SP y MO.
Alt Cr: reordenamiento 4q12 que
origina el producto de
fusión *FIP1L1/PDGFR* (*SHE*).

Frotis +/-
citometría de
flujo SP +/-
MO

Según
entidad:
Citogenética

Bx adenopatía:
Cels Reed-
Sternberg
MO: Sólo si
capta PET-TC

¿?

Úrico N
LDH N,
beta-2-
microglo
bulina
(3,23)
VSG?

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento de fibroblastos
(por yuxtaposición de los genes)

En nuestro caso:

- Frotis SP
- Citometría de flujo SP
(derivado a centro externo)

Ingreso hospitalario



INGRESO



- Se completa estudio analítico
- Tto deplectivo

6. PET/TC: ¿MTX?

- Cómo información adicional la captación metabólica de las adenopatías y lesiones hepáticas de manera difusa.
- Líquido libre intraabdominal sin alteraciones metabólicas

Parestesias...



Biopsia de Médula Ósea:

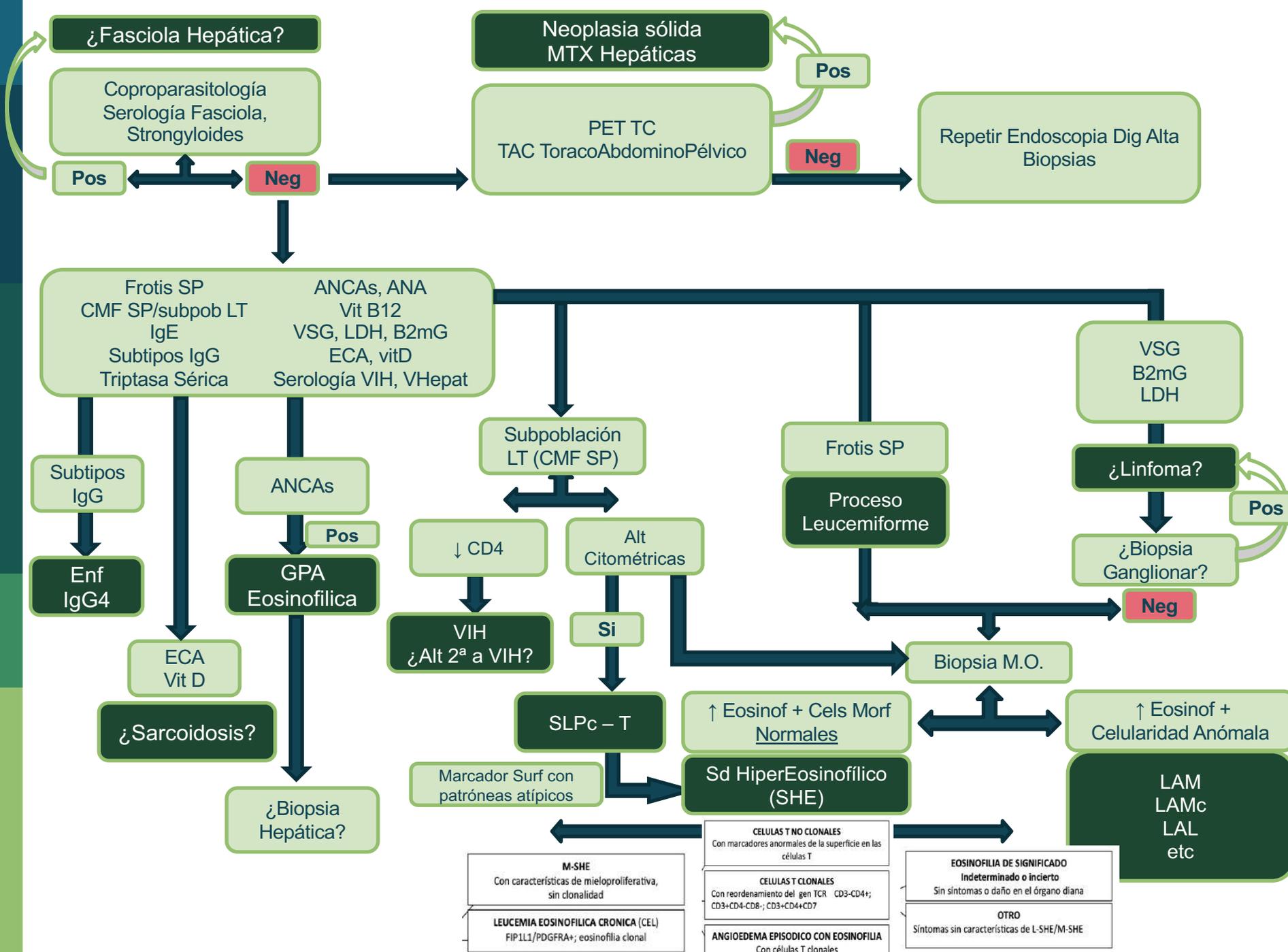
- **Citomorfoloía:** muy abundantes eosinófilos sin datos de atipia morfológica aparente.
- **AP:** Biopsia de médula ósea con eosinofilia y linfocitosis T CD4+.
- **CMF:** A excepción de la eosinofilia, no se detecta ninguna alteración de origen central por CMF.
- Biología Molecular:
 - Clonalidad TCR: pdte

■ **Frotis de Sangre Periférica:** Sin alteraciones reseñables.

■ CMF en Sangre Periférica:

- Detecta una alteración del ratio CD4/CD8. La población T CD3+CD4 como la CD3+CD8 analizada no presenta alteraciones fenotípicas asociadas a proceso SLPC-T.
- No clonalidad T por BM.





M-SHE Con características de mieloproliferativa, sin clonalidad	CELULAS T NO CLONALES Con marcadores anormales de la superficie en las células T	EOSINOFILIA DE SIGNIFICADO Indeterminado o incierto Sin síntomas o daño en el órgano diana
LEUCEMIA EOSINOFILICA CRONICA (CEL) FIP1L1/PDGFRA+; eosinofilia clonal	CELULAS T CLONALES Con reordenamiento del gen TCR CD3-CD4+; CD3+CD4-CD8-; CD3+CD4+CD7	OTRO Sintomas sin características de L-SHE/M-SHE
	ANGIOEDEMA EPISODICO CON EOSINOFILIA Con células T clonales	

Diagnóstico Final

¿SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO PRIMARIO?

- Ante la sospecha de, **síndrome hipereosinofílico** se inició **prednisona** (dosis de 1 mg/kg)
- Con descenso rápido de la eosinofilia y de las lesiones hepáticas.
- Semanas más tarde



Revisión Ambulante



INGRESO



- Se completa estudio analítico
- Tto deplectivo

Biopsia de Médula Ósea:

- **Citomorfoloía:** muy abundantes eosinófilos sin datos de atipia morfológica aparente.
- AP: Biopsia de médula ósea con **eosinofilia y linfocitosis T CD4+**.
- CMF: A excepción de la eosinofilia, no se detecta ninguna alteración de origen central por CMF.
- Biología Molecular:
 - **Se confirma Clonalidad TCR**

6. PET/TC: ¿MTX?

- Cómo información adicional la **captación metabólica de las adenopatías y lesiones hepáticas de manera difusa.**
- Líquido libre intraabdominal sin alteraciones metabólicas

Parestesias...



■ **Frotis de Sangre Periférica:** Sin alteraciones reseñables.

■ CMF en Sangre Periférica:

- Detecta una alteración del ratio CD4/CD8. La población T CD3+CD4 como la CD3+CD8 analizada no presenta alteraciones fenotípicas asociadas a proceso SLPc-T.
- **No clonalidad T** por BM.



Sd Hipereosinofílico (SHE)

Definición:

- **Eosinofilia** en sangre periférica $> 1.500/\text{mcL}$ ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$) que persiste ≥ 6 meses,
- Con manifestaciones de **compromiso o disfunción orgánica** directamente relacionada con la eosinofilia
- **Sin** parasitosis, alergias u otras causas secundarias de eosinofilia.

Etiología: desconocida, varias teorías:

- Proliferación eosinofílica clonal como resultado de un **defecto molecular primario** a nivel de las células madre hematopoyéticas y/o **defectos en la señal** sobre receptores que median la eosinofilo-poyesis.
- **Sobrepoducción de citoquinas** eosinofilo-poyéticas como la IL-5.
- Anormalidades funcionales en las citoquinas eosinofilo-poyéticas relacionadas al incremento en la actividad de los eosinófilos.
- **Defectos en la actividad supresiva** de la eosinofilo-poyesis o en la sobrevida o activación.

Diagnóstico:

Frotis SP y Médula Ósea

Valorar morfología, citotóxica estándar, hibridación fluorescente *in situ*, inmunocitometría de flujo y la evaluación de la clonalidad de células T.

Análisis citogenético para la traslocación de 4q12,5q,31-q 33 o 8p11-13, para detectar evidencia histopatológica hacia la serie mieloide aguda o crónica o trastorno mieloproliferativo

Característica	Variante mieloproliferativa	Variante linfoproliferativa
Genética	Reordenamiento de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , o <i>PCM1-JAK2</i>	Población clonal de linfocitos T con fenotipo aberrante
Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio	Anemia Aumento de las concentraciones séricas de vitamina B12 Fibrosis endomiocárdica Eosinófilos hipogranulosos o vacuolados Mielofibrosis Esplenomegalia Trombocitopenia	Angioedema Inmunocomplejos circulantes (a veces, con enfermedad del suero) Hipergammaglobulinemia (en especial IgE) Anomalías de la piel
Mayor riesgo de trastorno futuro	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide aguda	Linfoma de linfocitos T
Respuesta a fármacos	Imatinib y otros inhibidores de tirosina cinasa	Corticosteroides

Discusión/Conclusiones

El diagnóstico supone un gran reto: no siempre se identifican etiologías clásicas (parásitos, alergias, medicamentos, GPA eosinofílica, etc).

No basta con llegar al diagnóstico de eosinofilia clonal, sino que es de vital importancia evaluar el posible daño tisular

Tratamiento	- Afectación Orgánica: GC a dosis altas y pauta descendente → ¿Fracaso?: citotóxicos o terapia inmunomoduladora con interferón alfa3 y/o algunos anticuerpos monoclonales anti-IL5 (Mepolizumab) → Trasplante alogénico de MO
	- No disfunción orgánica: Monitorización (el tratamiento en estos paciente aún tiene escasos estudios y el tratamiento corticoideo muchos efectos secundarios, reservándolos en caso de presentar síntomas.

Dada la escasa prevalencia del SHE, los estudios son limitados y la evidencia de las opciones terapéuticas debe evaluarse en ensayos clínico aleatorizados a futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorena Cerutti. Síndrome Hipereosinofílico. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2018;49(1):24-42.
2. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N et al. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):190.
3. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(6):1397.
4. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. Haematologica. 2007;92(9):1173.
5. Chen YY, Khoury P, Ware JM et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(4):1195.

Muchas Gracias

