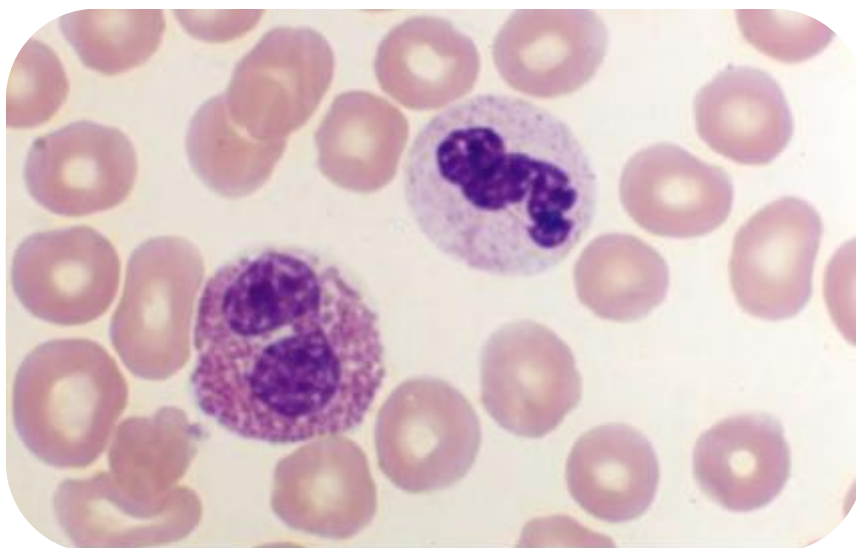


Manejo de la eosinofilia en pediatría



Autores:

Bárbara Banacloche Campillo, Silvia López

Fecha elaboración: Septiembre 2018

Nivel de aplicación: R1



La eosinofilia es el aumento del número total de eosinófilos por encima de 500/ μ l (valores normales 350 - 700/ μ l). Se denomina leve cuando los valores están entre 500 y 1500 eosinófilos totales (por μ l), moderada entre 1500 y 5000 y grave por encima de 5000.

El aumento del porcentaje de eosinófilos sin incremento del número total (eosinofilia relativa) no debe ser considerado de forma práctica, ya que puede encontrarse en el contexto de una leucopenia fisiológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La eosinofilia primaria e idiopática son raras, la más frecuente es la secundaria.

La incidencia de eosinofilia es de un 4%.

ETIOLOGÍA

Según el mecanismo fisiopatológico, podemos clasificar la eosinofilia en primaria, secundaria o idiopática.

Primaria

Generalmente, aparece en el contexto de neoplasias hematológicas donde los eosinófilos forman parte del clon neoplásico. Esto ocurre en:

- Leucemia eosinofílica crónica.
- Leucemia mieloide aguda.
- Leucemia linfoide aguda de células B.
- Mastocitosis sistémica*.
- Síndrome hipereosinofílico primario asociado a FIP1L1/PDGFR α .

Secundarias o reactivas

Es la más frecuente. La principal causa en la edad pediátrica es la infección por parásitos.

- Enfermedades alérgicas (dermatitis atópica/eccema, asma y trastornos alérgicos estacionales, como rinitis alérgica): generalmente es leve (<1500/ μ l) y se resuelve con el control de la condición subyacente.
- Fármacos que inducen eosinofilia: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, quinolonas, antiinflamatorios no esteroideos, ranitidina, antiepilépticos y omeprazol.
- Enfermedades infecciosas: virus (VIH), hongos y parásitos.
Parásitos (ANEXO 1). Es la causa más común, sobre todo en pacientes que proceden del trópico. En fases iniciales, la eosinofilia suele ser importante y, posteriormente, disminuye e incluso los valores vuelven a la normalidad. Por ello, la ausencia de eosinofilia no descarta una parasitosis.

- Enfermedades dermatológicas (no alérgicas), como el síndrome de Wells o celulitis eosinofílica (dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia).
- Enfermedades gastrointestinales:
 - Enfermedad gastrointestinal eosinofílica primaria: esofagitis eosinofílica primaria, gastritis eosinofílica primaria y colitis eosinofílica primaria.
 - Pancreatitis crónica.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Celiacía.
- Vasculitis: Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg – Strauss) y Poliarteritis nodosa.
- Enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso sistémico, fascitis eosinofílica (enfermedad de Shulman) y artritis reumatoide.
- Enfermedades pulmonares: neumonías eosinofílicas agudas y crónicas (incluido el síndrome de Löffler).
- Neoplasias (hematológicas y no hematológicas, donde los eosinófilos no son parte del clon neoplásico):
 - Tumores sólidos: en estos casos, la eosinofilia reactiva ocurre con una prevalencia de 0,5 - 7%. A menudo se asocia con enfermedad metastásica.
 - Enfermedades linfoproliferativas:
 - En el linfoma de Hodgkin la prevalencia de la eosinofilia es del 15% y en el linfoma no Hodgkin varía del 2% al 20%, con mayor prevalencia en linfomas de células T que de células B.
 - Puede ocurrir en la leucemia linfoblástica aguda, pero es poco común.
 - La eosinofilia periférica moderada también puede acompañar a la leucemia mieloide crónica.
 - Mastocitosis sistémica*.
- Síndrome hipereosinofílico variante linfocítica: expansión clonal de células T en la sangre periférica con una eosinofilia secundaria reactiva sin que exista una enfermedad linfoproliferativa evidente. En la actualidad, no hay unos criterios de consenso y el diagnóstico se basa en la demostración de una población anormal de células T por citometría de flujo. Las manifestaciones de este síndrome son típicamente cutáneas, aunque puede haber afectación orgánica.
- Otras causas:
 - Enfermedad tromboembólica: durante la fase aguda se produce una eosinofilia transitoria. Esto es debido a una mayor producción de IL-5 por las células T activadas en la superficie de los émbolos.
 - Alteraciones inmunes: síndrome de hiper IgE.
 - Enfermedad de injerto contra huésped (aguda o crónica, sobre todo en esta última) tras trasplante de células madre hematopoyéticas.
 - Síndrome de Gleich (episodios de angioedema con eosinofilia).

**La eosinofilia puede ser clonal, mediada por citoquinas o ambos*

Idiopática

La **hipereosinofilia** es una eosinofilia igual o mayor de $1500/\mu\text{l}$ (con o sin daño tisular). Mientras que el **síndrome hipereosinofílico** se refiere a una hipereosinofilia durante al menos 6 meses, sin causa parasitaria, alérgica u otra identificada y en el que existe lesión tisular de un órgano diana (pulmón, corazón, piel y tejido nervioso) asociado a la eosinofilia. Su diagnóstico se realiza por exclusión. Afecta predominantemente a varones (ya que el gen de fusión FIP1L1 - PDGFRA se produce casi exclusivamente en ellos). Las complicaciones tromboembólicas son comunes en este síndrome.

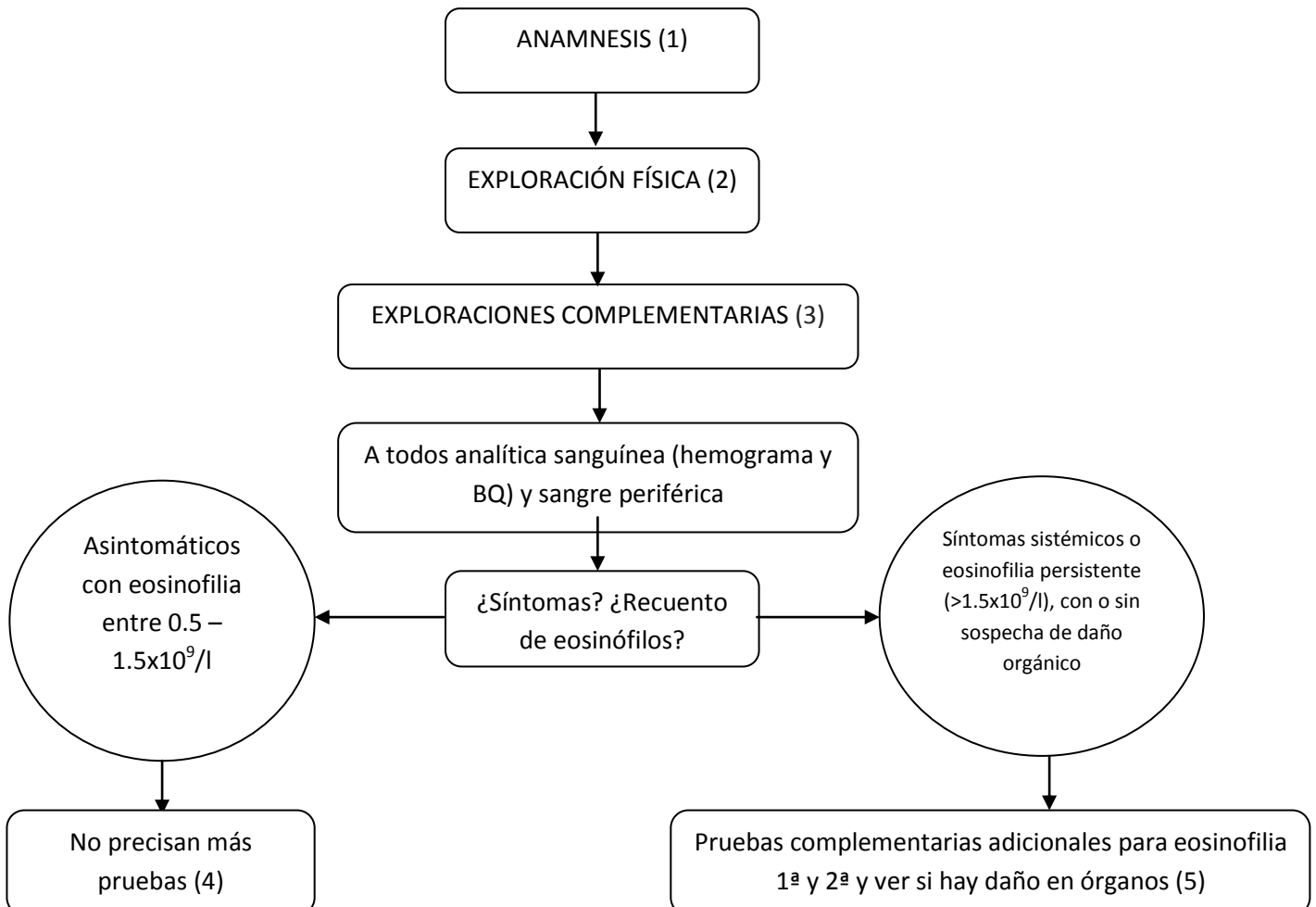
CLÍNICA

La eosinofilia leve en sí misma no produce síntomas, pero si es $>1500/\mu\text{L}$ pueden producir lesiones orgánicas. Si bien puede afectarse cualquier órgano, en general los más afectados son el corazón, los pulmones, la piel y el sistema nervioso.

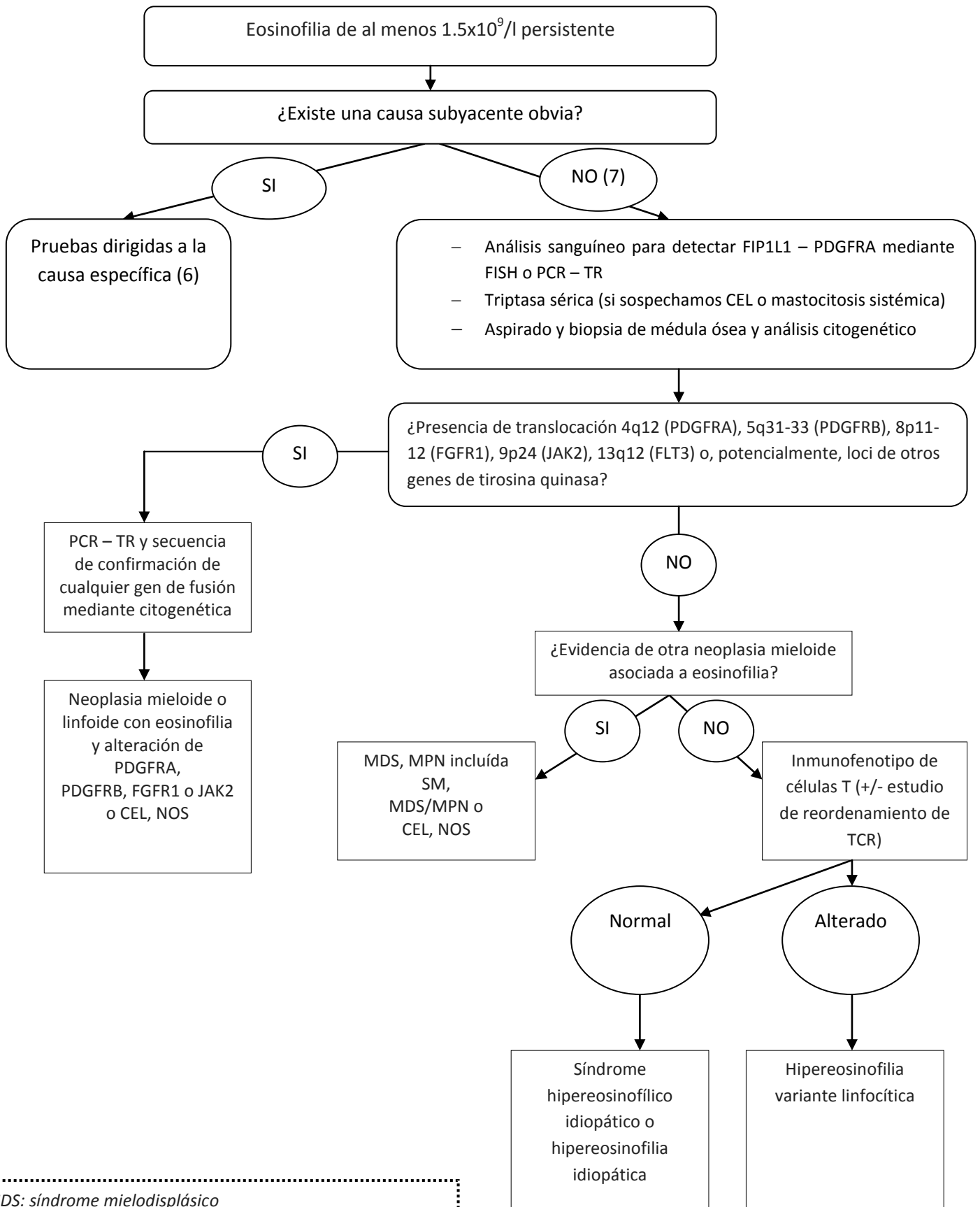
A veces, los pacientes con eosinofilia importante, como en la leucemia eosinofílica, presentan complicaciones derivadas de la hiperleucocitosis.

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA EOSINOFILIA

La evaluación de la eosinofilia se centra en la investigación de una posible causa subyacente y evaluar un posible daño orgánico o disfunción orgánica asociada a los eosinófilos.



Algoritmo diagnóstico para una posible neoplasia hematológica con eosinofilia clonal.



MDS: síndrome mielodisplásico
MDS/MPN: neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa
CEL, NOS: leucemia eosinofílica crónica
SM: mastocitosis sistémica

(1) ANAMNESIS

- Antecedentes de eosinofilia.
- Medicación habitual.
- Historia de trastornos alérgicos, como asma, eccema, urticaria.
- Rash o adenopatías.
- Antecedentes de viajes internacionales.
- Picaduras de insectos y contacto con vectores.
- Síntomas constitucionales, incluyendo fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso, prurito, mialgias.
- Anamnesis por aparatos en busca de síntomas respiratorios, cardiacos, digestivos, hematológicos, nefrológicos y neurológicos.

(2) EXPLORACIÓN FÍSICA

- Exploración general por aparatos.
- Búsqueda específica de signos como edema migratorio, angioedema, urticaria, eccema o adenopatías.

(3) PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todos los casos:

- Hemograma para verificar el recuento de eosinófilos.
- Sangre periférica para mostrar una causa alternativa para la eosinofilia, como una enfermedad parasitaria o una neoplasia hematológica subyacente.
- Bioquímica con función renal y hepática, perfil óseo, lactato deshidrogenasa, PCR.
- Vitamina B12, ya que una elevación en sus niveles puede sugerir un trastorno mieloide.

(4) En pacientes asintomáticos con eosinofilia leve o moderada no es necesaria la realización de más pruebas.

(5) Sin embargo, en pacientes con síntomas sistémicos o con eosinofilia persistente ($>1.5 \times 10^9/l$), con o sin sospecha de daño orgánico, hay que llevar a cabo una serie de pruebas complementarias para ver si se trata de una eosinofilia primaria o secundaria.

(6) Las pruebas diagnósticas para eosinofilia secundaria se deben realizar según la sospecha diagnóstica en función de los datos obtenidos en la anamnesis, la exploración física y la analítica sanguínea:

- Ante sospecha de etiología alérgica: IgE en suero, test IgE para alérgenos específicos y prick test.
- Ante sospecha de enfermedad dermatológica no alérgica: biopsia de piel.

- Ante sospecha de causa infecciosa:
 - Visión al microscopio de heces frescas para huevos, quistes y parásitos.
 - Serología de parásitos (Strongyloidiasis, esquistosomiasis, filariasis, toxocariasis cuando sea apropiado).
 - Considerar la necesidad de realizar pruebas para detección de VIH o HTLV-1 en pacientes con infecciones oportunistas.
- Ante sospecha de causa gastrointestinal:
 - Endoscopia.
 - Amilasa en suero.
 - Anticuerpos relacionados con enfermedad celiaca.
- Ante sospecha de enfermedad del tejido conectivo:
 - ANA o ADNds.
 - CCP (anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico).
- Ante sospecha de vasculitis:
 - ANCA.
 - Serología para VHB, VHC, VIH, CMV y parvovirus B19.
- Ante sospecha de enfermedad respiratoria:
 - Prueba de imagen.
 - Broncoscopia.
- Ante sospecha de linfoma, neoplasia no hematológica o mastocitosis sistémica:
 - Prueba de imagen y biopsia cutánea.
 - Inmunofenotipo de células T y estudios de reordenamientos en receptores de células T.
- Ante sospecha de otras causas:
 - Pruebas para enfermedad ateroembólica.
 - Ig y niveles de esterasa C1 (si el diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Gleich).

(7) Si con estas pruebas seguimos sin conocer la causa subyacente y existe una eosinofilia de al menos $1.5 \times 10^9/l$, debe sospecharse una neoplasia hematológica con eosinofilia clonal.

Primero realizar un análisis de sangre periférica para la detección de FIP1L1 - PDGFRA mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa transcripción inversa (RT-PCR).

Triptasa sérica → indicada si el diagnóstico diferencial incluye leucemia eosinofílica crónica (CEL) o mastocitosis sistémica.

Aspirado y biopsia de médula ósea, análisis citogenético → En ausencia de causa subyacente identificable y FIP1L1 – PDGFRA negativo

Si la triptasa sérica está elevada, sospechar mastocitosis sistémica y realizar un análisis molecular para KIT mediante aspirado de médula ósea. Sin embargo, la triptasa sérica también se eleva en pacientes con CEL con FIP1L1-PDGFRA, ya que pueden tener aumento de mastocitos en médula ósea. Debido a la sensibilidad de CEL a imatinib, es muy importante que tales casos no sean diagnosticados erróneamente como mastocitosis sistémica.

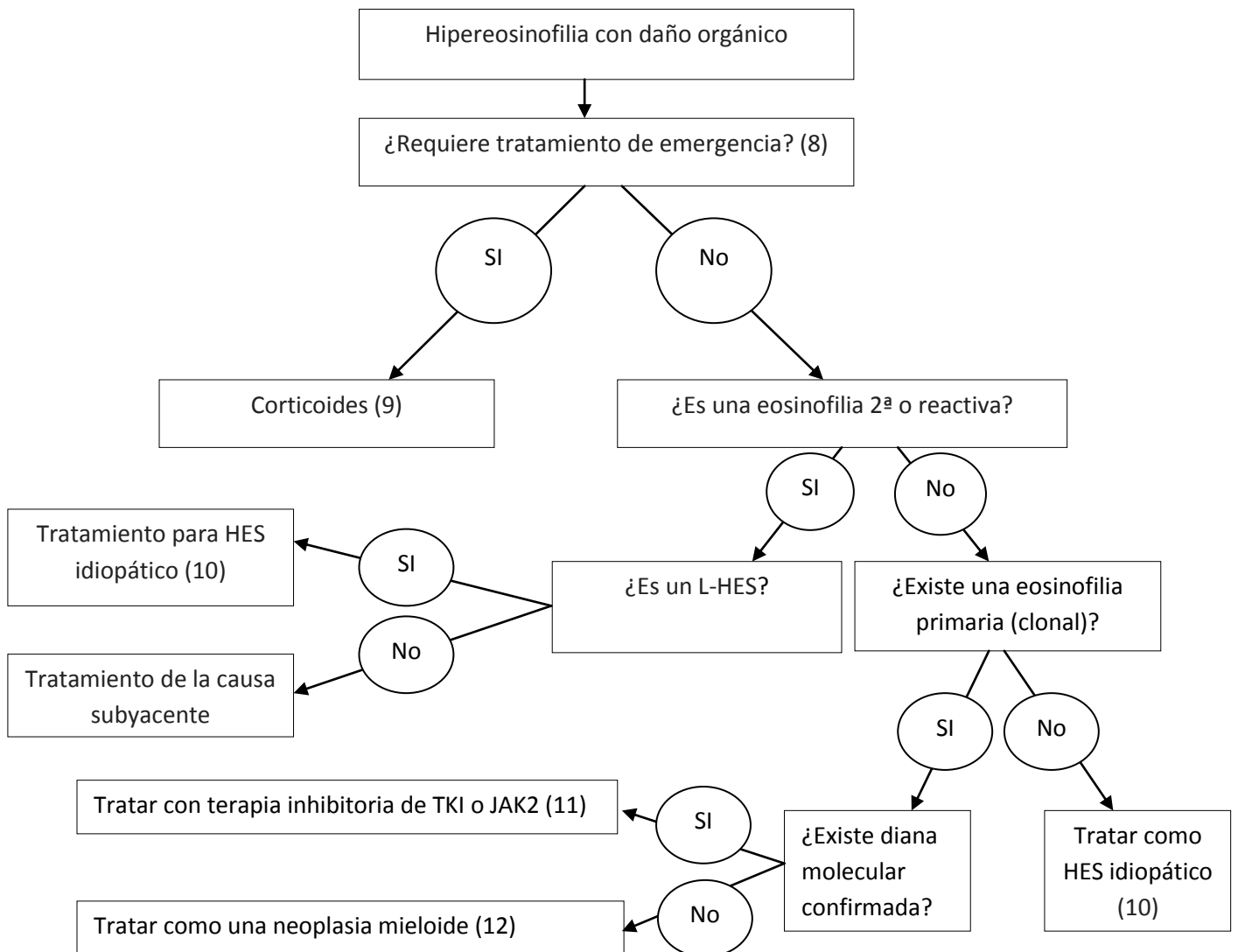
TRATAMIENTO

En pacientes asintomáticos, no hay consenso sobre el recuento absoluto de eosinófilos para el que se considera necesario iniciar el tratamiento (ya que el recuento absoluto de eosinófilos no se correlaciona con el grado o riesgo de daño orgánico).

En ausencia de daño orgánico, tampoco hay evidencias que indiquen cuándo o si el tratamiento debe ser iniciado.

El tratamiento de la eosinofilia secundaria debe ser el de la causa subyacente.

En paciente con daño orgánico, el tratamiento de emergencia, el de la eosinofilia primaria (clonal) y el del síndrome hipereosinofílico se muestran a continuación:



(8) Casos que requieren tratamiento emergente: recuento de eosinófilos degranulados de $1 \times 10^9/l$ (ya que el daño cardíaco se correlaciona con estas cifras) y/o disfunción orgánica, particularmente cardíaca o pulmonar, que pone en peligro la vida.

(9) Si daño orgánico con riesgo para la vida → 1 mg/kg/día de metilprednisolona IV.

No peligro para la vida → prednisolona VO a 0.5 - 1mg/kg/día e 1 - 2 semanas.

Si eosinofilia grave → considerar la asociación de alopurinol.

(10) Corticoides → primera línea de tratamiento.

Fármacos inmunomoduladores y mielosupresores → si no hay respuesta a corticoides, como terapia adyuvante ahorradora de esteroides o que requieren corticoesteroides por un tiempo prolongado.

Alemtuzumab (Ac anti – CD52) → para pacientes con síndrome hipereosinofílico grave que no responde a otros tratamientos. También si hay disfunción cardíaca o cerebral.

(11) Eosinofilia clonal con FIP1L1 – PDGFRA → imatinib a bajas dosis (100mg/día).

Reordenamiento PDGFRA o gen de fusión ETV6-ABL1 → imatinib (400mg/día).

ETV6-FLT3 → sunitinib o sorafenib.

PCM1-JAK2 u otros reordenamientos de JAK2 → Ruxolitinib puede ser efectivo.

(12) Puede tratarse como un HES idiopático. Algunos pacientes pueden responder a imatinib, aunque con más dosis y respuesta más lenta (se puede realizar una prueba para comprobar respuesta administrando imatinib 400 mg/día durante 4 a 6 semanas).

CONCLUSIONES

- Para considerar eosinofilia hay que tener en cuenta el recuento total de eosinófilos por encima de 500/ μ l, no el porcentaje de eosinófilos.
- La causa más frecuente de eosinofilia es la secundaria o reactiva, particularmente por parásitos.
- En cuanto a la evaluación de la eosinofilia, lo fundamental es encontrar la causa subyacente y ver si hay daño y/o disfunción orgánico.
- A todos los pacientes con eosinofilia hay que realizarles una anamnesis y exploración física, así como una analítica sanguínea con hemograma y bioquímica y una sangre periférica.
 - En pacientes asintomáticos con eosinofilia leve o moderada no habrá que realizar más pruebas.
 - Si los paciente tienen síntomas sistémicos o eosinofilia persistente ($>1.5 \times 10^9/l$), con o sin sospecha de daño orgánico hay que seguir realizando pruebas para poder clasificar la eosinofilia.
- En el tratamiento, lo principal es identificar pacientes que necesitan un tratamiento urgente y administrarles corticoesteroides a altas dosis. En el resto del pacientes, es fundamental localizar a aquellos que tienen reordenamiento FIP1L1 – PDGFRA, ya que responden muy bien a Imatinib.

ANEXO I. Enfermedades infecciosas asociadas a eosinofilia

Sesión sobre Helmintosis y eosinofilia, autóctonas e importadas:

http://www.serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2015/02/Sesi%C3%B3n-R3_Ana-C.-F%C3%A9lix_HELMINTOSIS-Y-EOSINOFILIA.pdf

Causa	Típico de	Clínica	Diagnóstico
Strongiloidiasis (strongiloides stercoralis)	Viaje al trópico: Sur, Sureste y América Central, áreas rurales de Europa, África subsahariana, Sur de Asia y Sudeste Asiático	Piel: erupción eritematosa, pruriginosa papular localizada en el sitio de penetración en la piel; o erupción que migra rápidamente (larva migrans cutánea); o generalizada. GI: dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea, vómitos. Pulmón: tos, sibilancias, disnea, hemoptisis. Suele ser asintomático. Un aumento del recuento absoluto de eosinófilos puede ser la única característica	Serología (ELISA): es sensible y específica, pero da falsos negativos en inmunocomprometidos En casos raros, microscopía de esputo o del líquido de lavado broncoalveolar puede ser útil
Anquilostoma (Ancylostoma duodenale y Necator americanus)	Viaje a áreas endémicas (sobretudo, áreas rurales tropicales y subtropicales de Asia, África subsahariana y América Latina)	A menudo asintomático. Los síntomas normalmente solo se presentan en inmigrantes con infección raras; La neumonía de Löfller puede ocurrir en viajeros. GI: diarrea, vómitos, dolor abdominal, deficiencia de hierro, desnutrición.	Visión de heces fresca al microscopio para visualizar huevos (si es negativo debe repetirse)
Filariasis (Loa loa, Wuchereria bancrofti, Mansonella perstans, Brugia malayi, onchocerca spp.)	Viaje a una zona endémica (trópico)	Prurito intenso y/o depósitos corneales (onchocerca spp.) Inflamación subcutánea transitorias (Loa loa) Linfedema (W. bancrofti o B. malayi) La eosinofilia puede ser la única característica.	Serología de filaria (ELISA). Frotis sanguíneo día/noche para microfilarias Biopsia de piel y examen en lámpara de hendidura (Onchocerca vólculo)
Toxocariasis (Toxocara canis o cati)		Contacto con perros o gatos domésticos. Suele ser asintomático; puede causar fiebre y anorexia. Rara vez causa hepatitis y neumonitis, síntomas oculares, neurológicos y cardíacos.	Serología (ELISA)
Triquinosis (Trichinella spp.)		Ingestión de carne de cerdo poco hecha Puede ser asintomático o causar fiebre, dolor de cabeza, vómitos y diarrea. Musculoesquelético: miositis, debilidad, edema. Puede afectar al músculo cardíaco y a los músculos respiratorios o, raramente, pulmones y SNC	
Ascariasis (Ascaris lumbricoides)	Viaje al área endémica (trópico), más frecuente en niños	GI (raro): colangitis, ictericia obstructiva, perforación del conducto biliar, obstrucción intestinal Pulmón: tos, sibilancias, disnea, hemoptisis.	Visualización de heces frescas al microscopio para visualizar huevos y larvas. La ecografía puede demostrar ascariasis pancreática o hepatobiliar

<p>Esquistosomiasis (Schistosoma spp.)</p>	<p>Viaje a áreas endémicas (típicamente África subsahariana, pero rara en América del Sur y el este de Asia), con historia de baño en agua dulce</p>	<p>Síntomas agudos: dermatitis localizada, fiebre, mialgia, dolor de cabeza, tos seca, diarrea y dolor abdominal.</p> <p><i>S. mansoni</i>: <i>hepatoesplenomegalia e hipertensión portal</i>.</p> <p><i>S. haematobium</i>: <i>hematuria genitourinaria, carcinoma de células escamosas, uropatía obstructiva</i>.</p> <p>Rara vez síntomas neurológicos por huevos en el cerebro o en médula espinal.</p> <p>La eosinofilia puede ser la única manifestación.</p>	<p>Microscopía de orina y heces frescas (baja sensibilidad en enfermedad en infección temprana)</p> <p>Serología</p> <p>Ecografía o tomografía computarizada abdominal</p>
<p>Aspergilosis invasiva y aspergilosis broncopulmonar alérgica (Aspergillus spp.)</p>		<p>Antecedentes de asma o fibrosis quística.</p> <p>Pulmón: tos, sibilancias, fiebre, disnea, expectoración de tapones de moco marrón, hemoptisis, consolidación lobar.</p> <p>Amplia gama de otros síntomas en la aspergilosis invasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.</p>	<p>TC pulmonar: bronquiectasias o infiltrados pulmonares en ABPA; Nódulos de cavitados rodeados de infiltrados en vidrio esmerilado o consolidación lobar en aspergilosis invasiva</p> <p>ABPA: prick test + a antígenos de aspergillus y presencia en plasma de anticuerpos contra Aspergillus spp, niveles de IgE total en plasma</p> <p>Aspergilosis invasiva: cultivo de hongos en muestras respiratorias; Biopsia de tejido teñida con metenammina de plata</p>
<p>Coccidioidomicosis (Coccidioides spp.)</p>	<p>Viaje a zonas desérticas, especialmente en norte América y América central.</p>	<p>Puede ser asintomático.</p> <p>Síntomas de neumonía, seguidos de artralgia prolongada, fiebre, eritema nodoso.</p>	<p>Serología</p> <p>Cultivo de muestras respiratorias, biopsia pulmonar, PCR</p>
<p>Sarna (Sarcoptes scabiei)</p>		<p>Erupción generalizada, intensamente pruriginosa, sobre todo por la noche. Pápulas eritematosas. Otros miembros de la familia pueden verse afectados</p>	<p>Examen dermatoscópico.</p>
<p>Fasciolosis (Fasciola hepática)</p>		<p>Relacionado con ingestión de berros</p> <p>GI: dolor en el cuadrante superior derecho, vómitos, ictericia (puede ser leve inicialmente, con extrema eosinofilia)</p>	<p>Serología</p> <p>La ecografía abdominal o la TC</p>

BIBLIOGRAFÍA

- Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *British Journal of Haematology*. 2017; 176: 553 – 572
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *American Society of Hematology*. 2015
- Posada AU, Sánchez M. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la eosinofilia. A propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014; 16: 39 – 43
- Martínez – Ojinaga E, Gutiérrez AM, Molina M. Patología eosinofílica en la infancia. *An Pediatr Contin*. 2013; 11 (1): 30 – 37
- Ferreras – Antolín L, Rivera M, Aguilar C, Blan P, Núñez E. Enfermedades emergentes: eosinofilia en el niño migrante. *Acta Pediatr Esp*. 2016; 74 (8): 176 – 182
- Montoya FJ, Sendra M. Eosinofilia. *AMF*. 2016; 12 (7): 398 – 406
- Bailón NC, Huerta JG, Gutiérrez JA. Diagnóstico diferencial de la eosinofilia periférica y nuevas opciones de tratamiento. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2012; 21 (2): 63 – 71
- Huerta J. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2014; 7 (2): 67 – 74