



Síndrome hipereosinofílico idiopático

Barcelona 6 de junio de 2014

Caso clínico



Varón de 34 años de edad sin antecedentes patológicos de interés.

Motivo de consulta

- Epigastralgia y dolor precordial opresivo irradiado a brazo izquierdo, acompañado de vegetatismo.

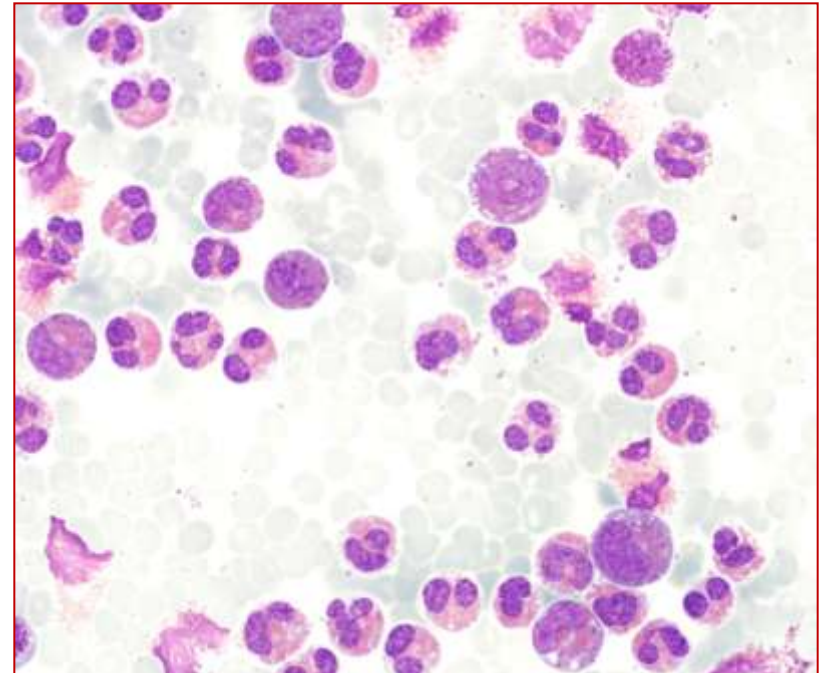
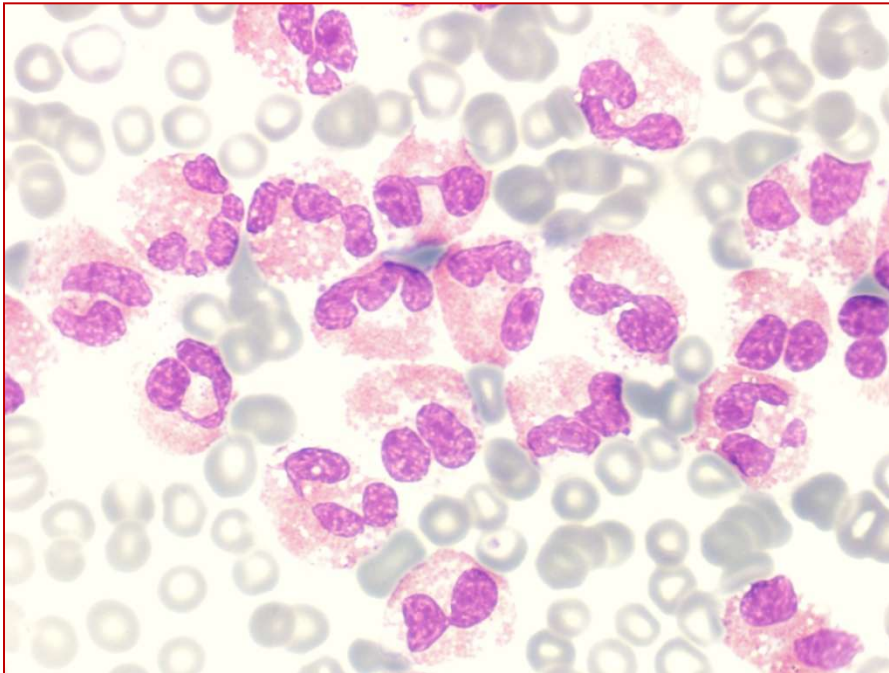
Exploración física

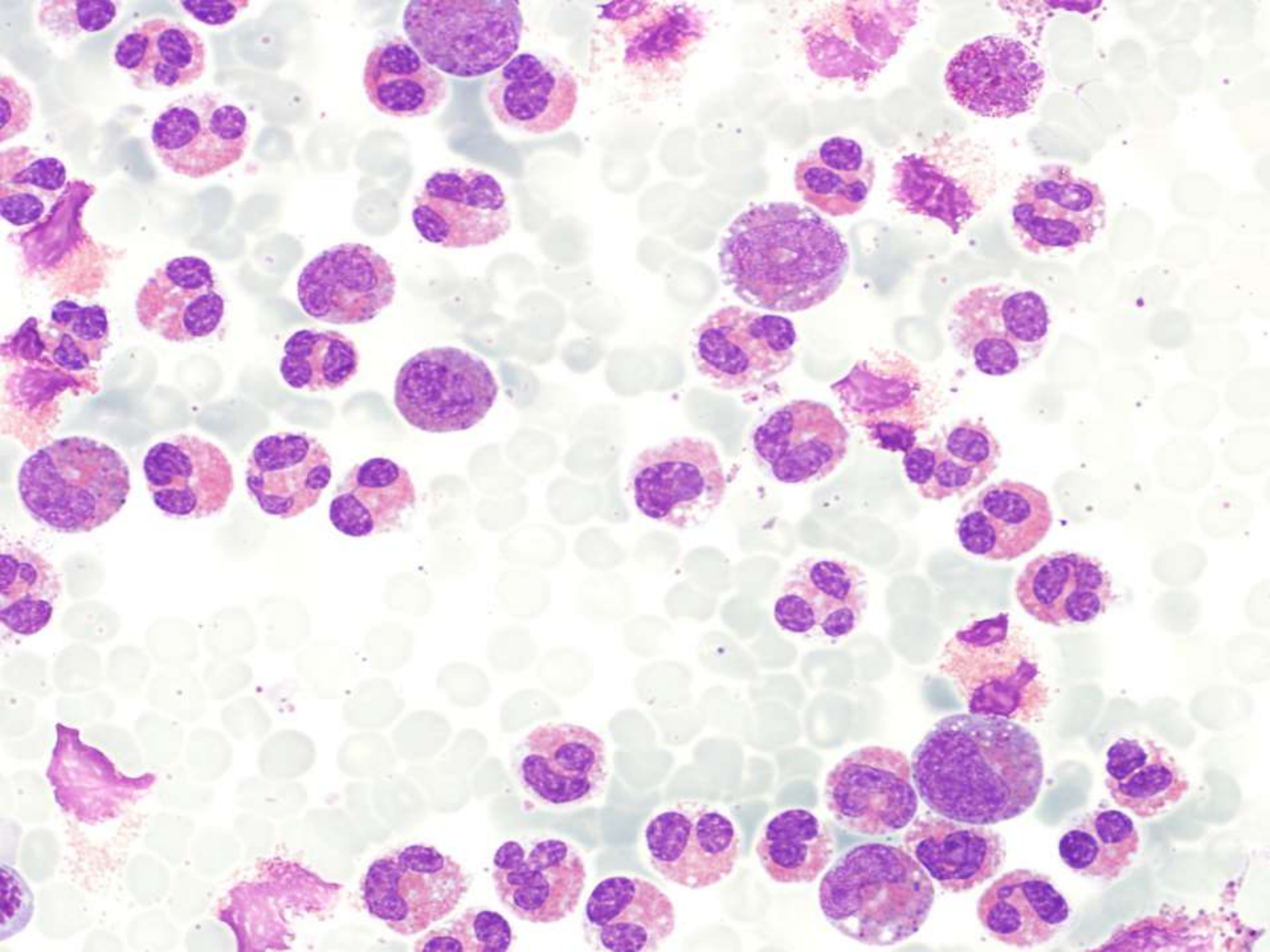
- ECOG 2-3, T^a axilar 38.5°C, TA 130/90.
- Lesiones purpúricas palpables en palmas y plantas.
- Auscultación cardíaca: soplo sistólico paraesternal izquierdo.
- Auscultación respiratoria: subcrepitantes bibasales.
- Esplenomegalia de 4 cm.

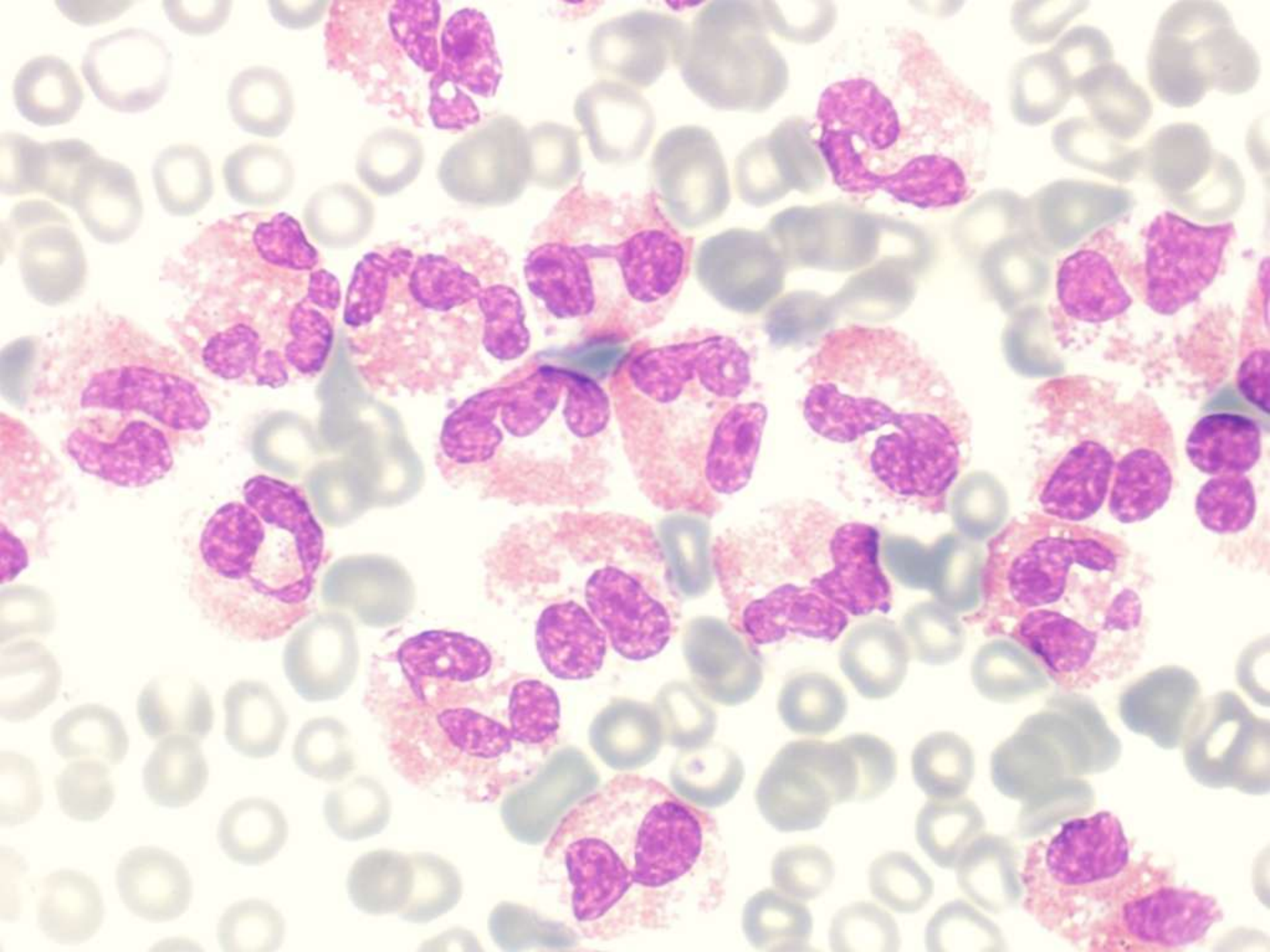
Exploraciones complementarias I



Hemograma: leucocitos $258 \times 10^9/L$ (3% neutrófilos, 3% linfocitos, 94% eosinófilos), hemoglobina 163 g/L, VCM 89 fL, plaquetas $141 \times 10^9/L$. VSG 1 mm 1^a hora.







Exploraciones complementarias II



- **Bioquímica sérica**: glucosa 7.9 mmol/L, urea 6.8 mmol/L, creatinina 74 μ mol/L, Na 134 mmol/L, K 4.6 mmol/L, proteínas totales 49 g/L, bilirrubina 10.7 μ mol/L, AST 44 U/L, ALT 165 U/L, FA 184 U/L, GGT 335 U/L, LDH 636 U/L, PCR 86 mg/L.
- **Marcadores tumorales**: alfa-fetoproteína 1,9 ng/mL (0.6-6.7), beta-HCG < 0.5 mUI/mL (<5), CA.125 249 U/mL (0,5-35), PSA 0,13 ng/mL (0-3), CA-15.3 28 U/mL (0.5-30).
- **Estudio inmunológico**: IgG 493 mg/dL, IgA 105 mg/dL, IgM 146 mg/dL, IgE 37 UI/mL (<100 UI/mL), dosificación del complemento normal. ANA y anticuerpos antitissulares negativos.

Exploraciones complementarias III

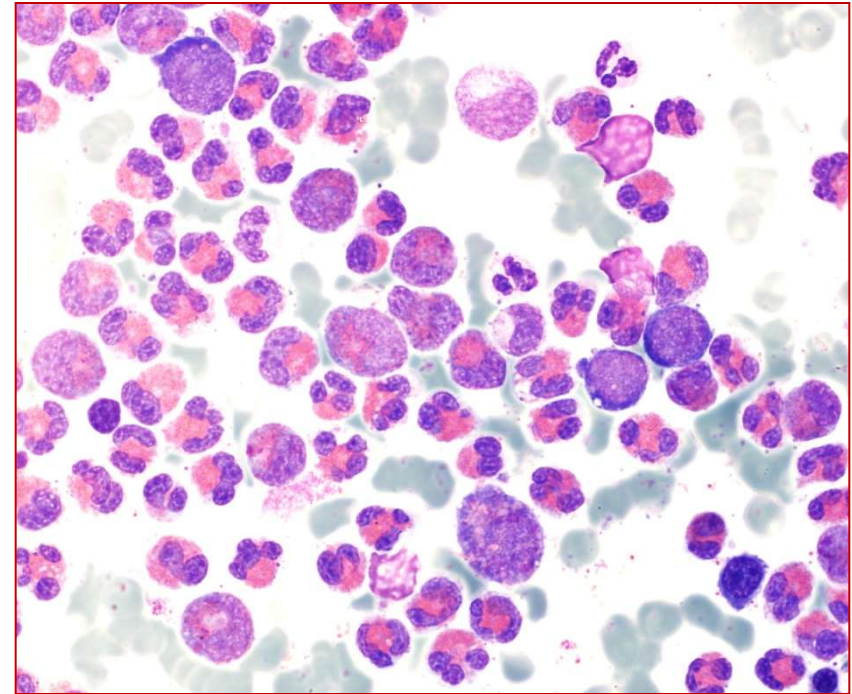
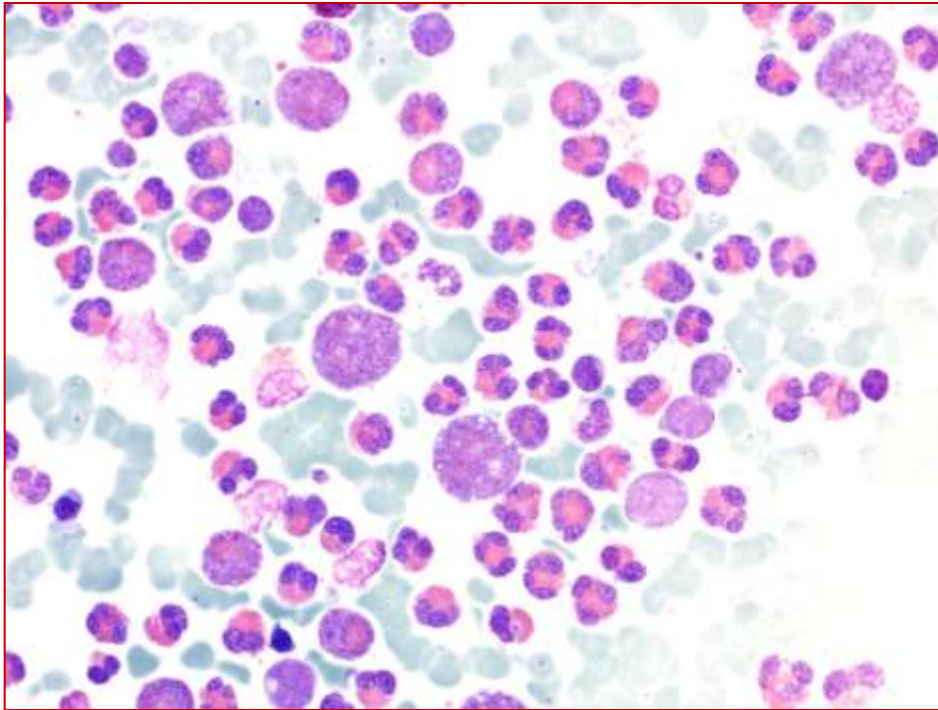


- **Rx de tórax:** patrón intersticial bilateral de predominio hilar.
- **ECG:** descenso el segmento ST en V5-V6.
- **Ecocardiograma:** ventrículo izquierdo sin dilatación ni hipertrofia, con una función global conservada (FE 56%), sin evidencia de vegetaciones valvulares ni fibrosis. Insuficiencia mitral y tricuspídea mínima. Derrame pericárdico ligero en fondo de saco posterior, sin compromiso hemodinámico.

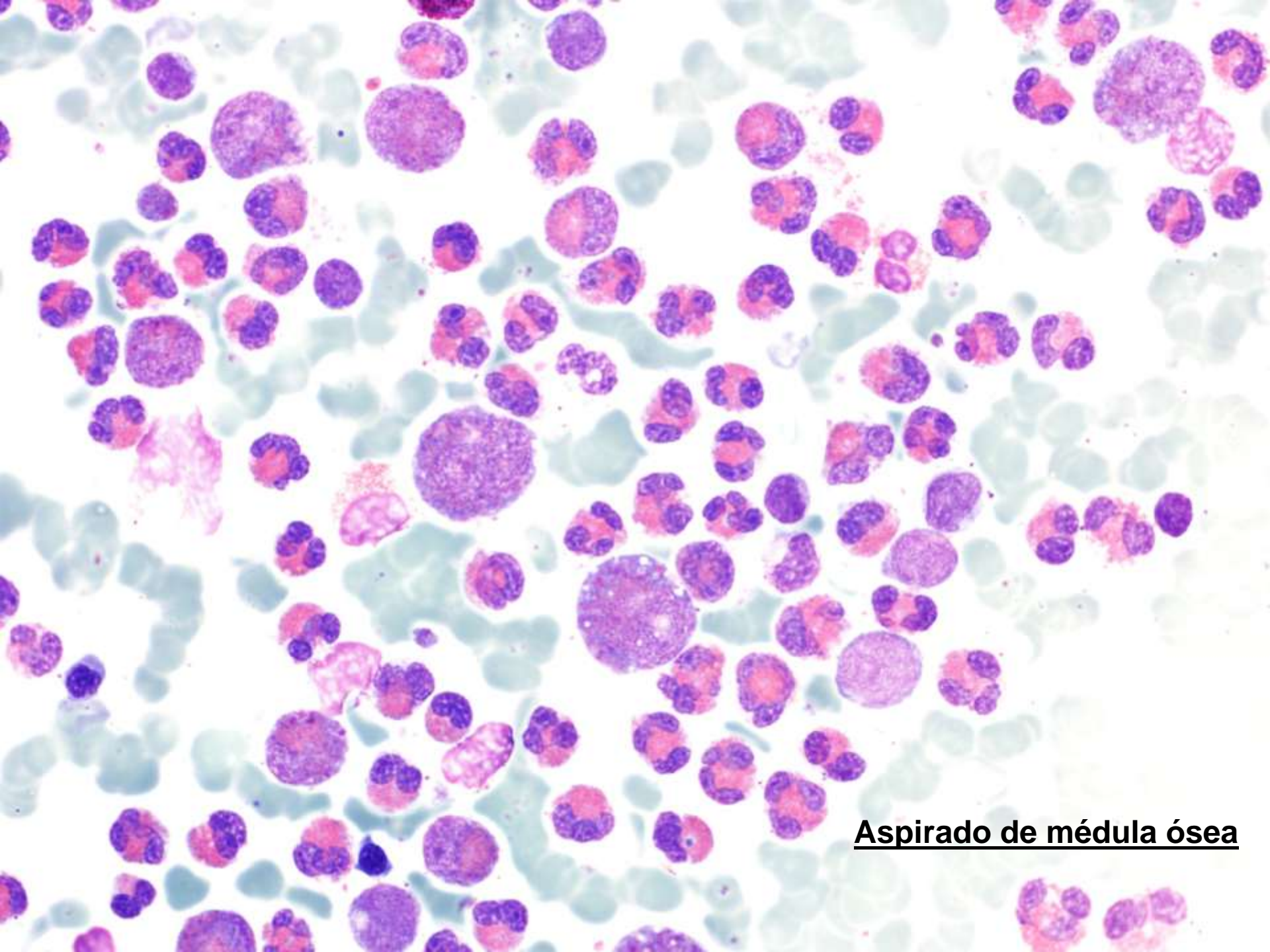
Exploraciones complementarias III



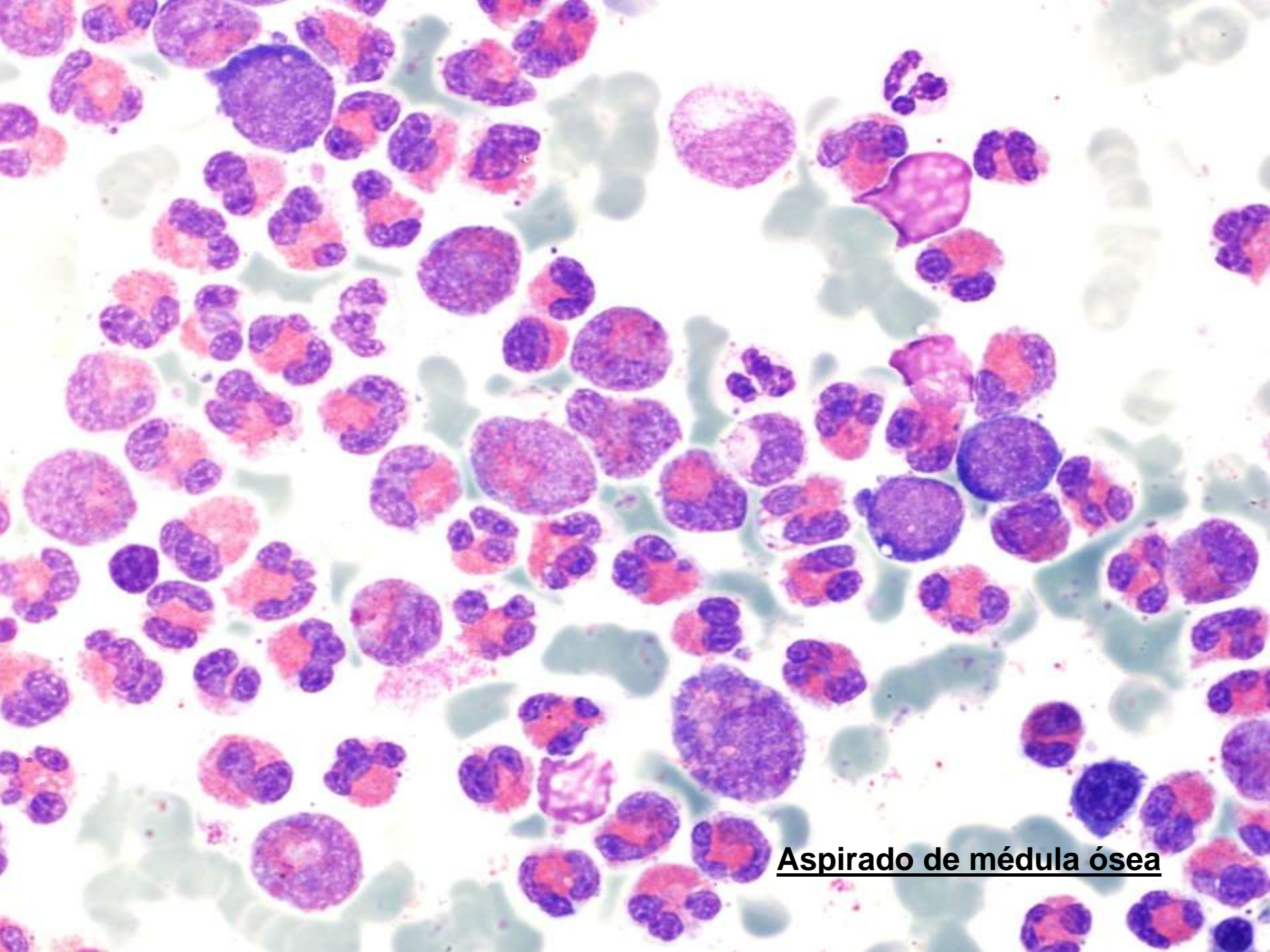
- Aspirado de médula ósea



- Estudio citogenético: 46,XY[25]
- Biología molecular: ausencia del gen de fusión BCR/ABL1.

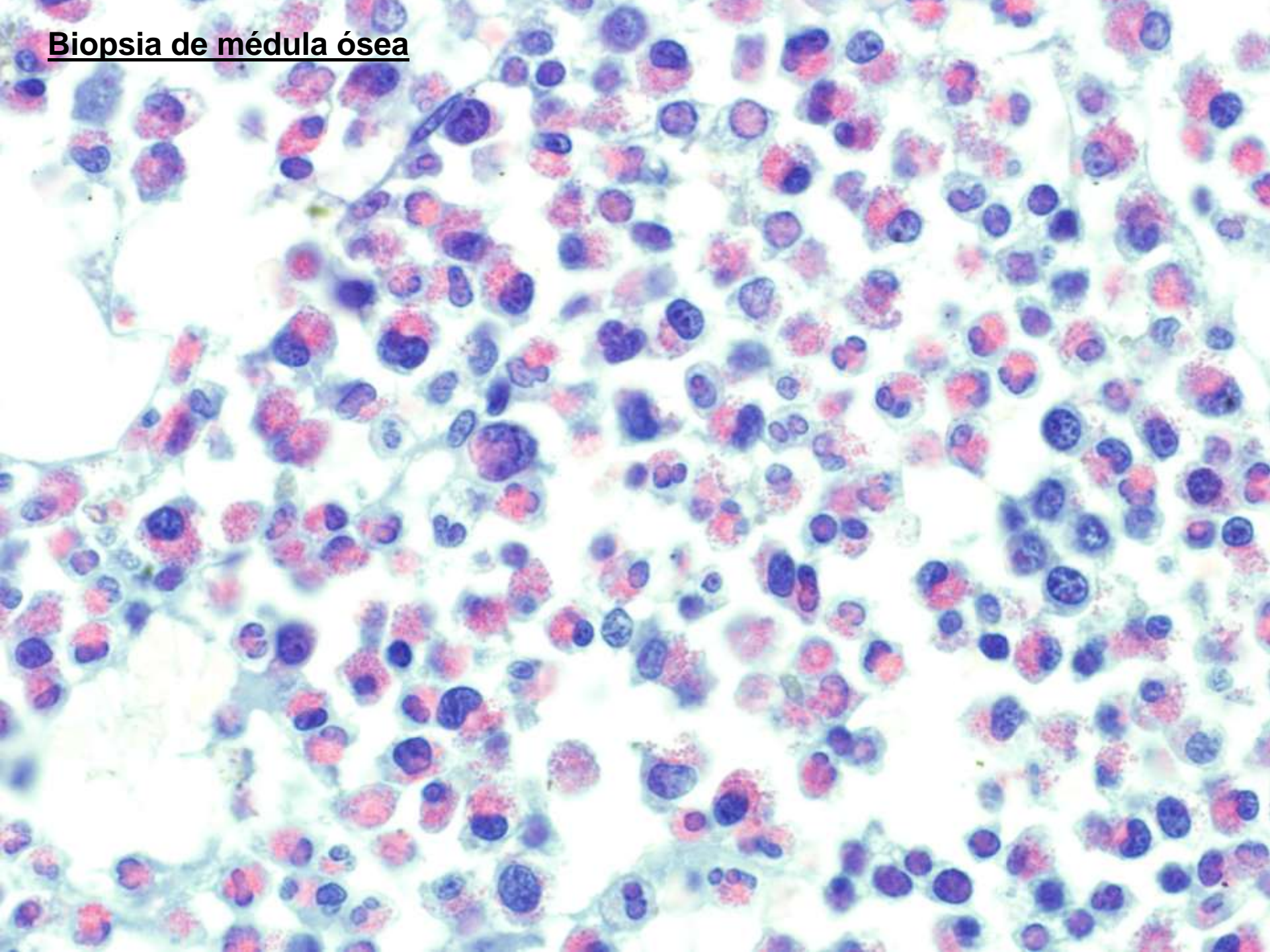


Aspirado de médula ósea



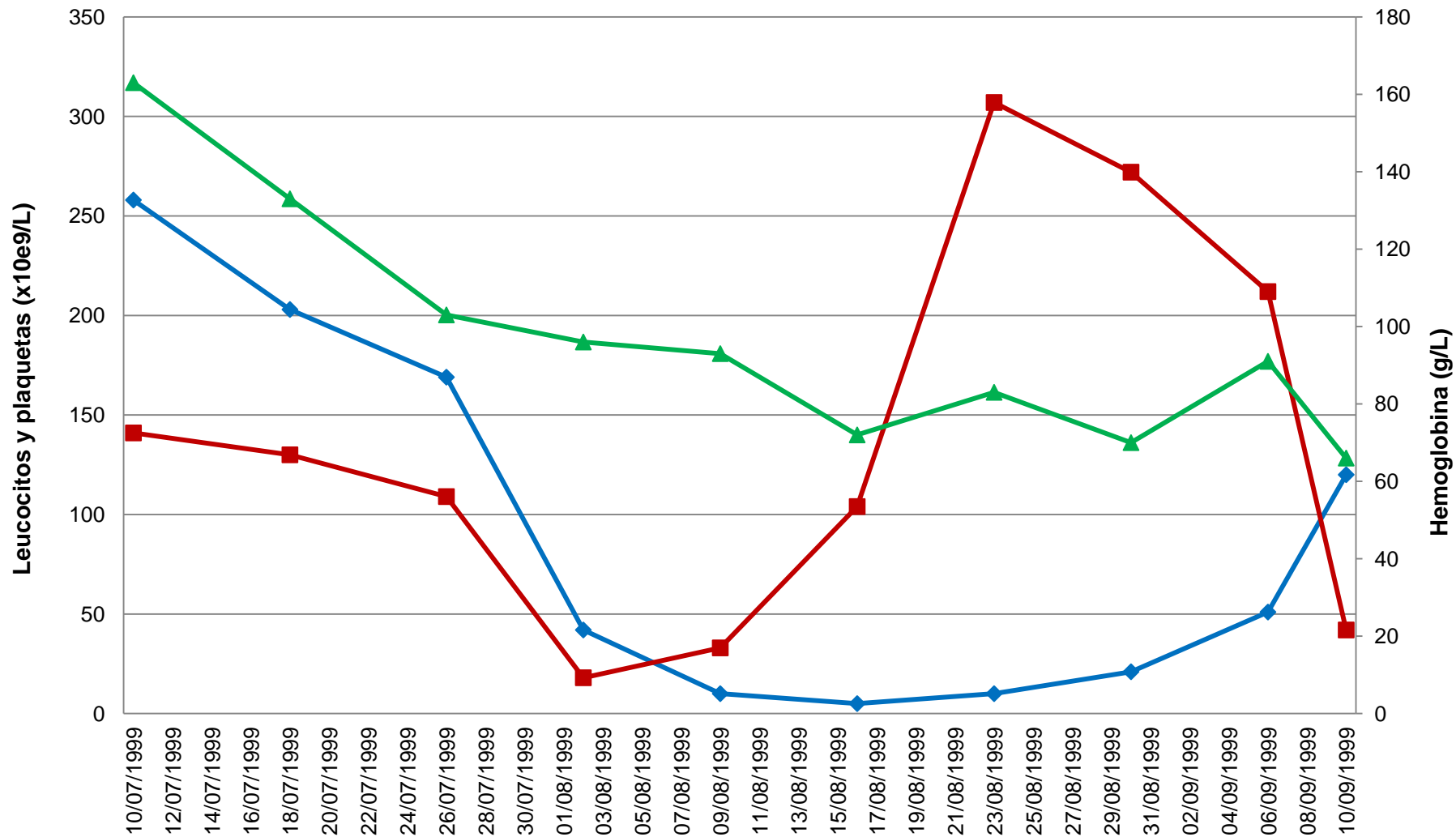
Aspirado de médula ósea

Biopsia de médula ósea

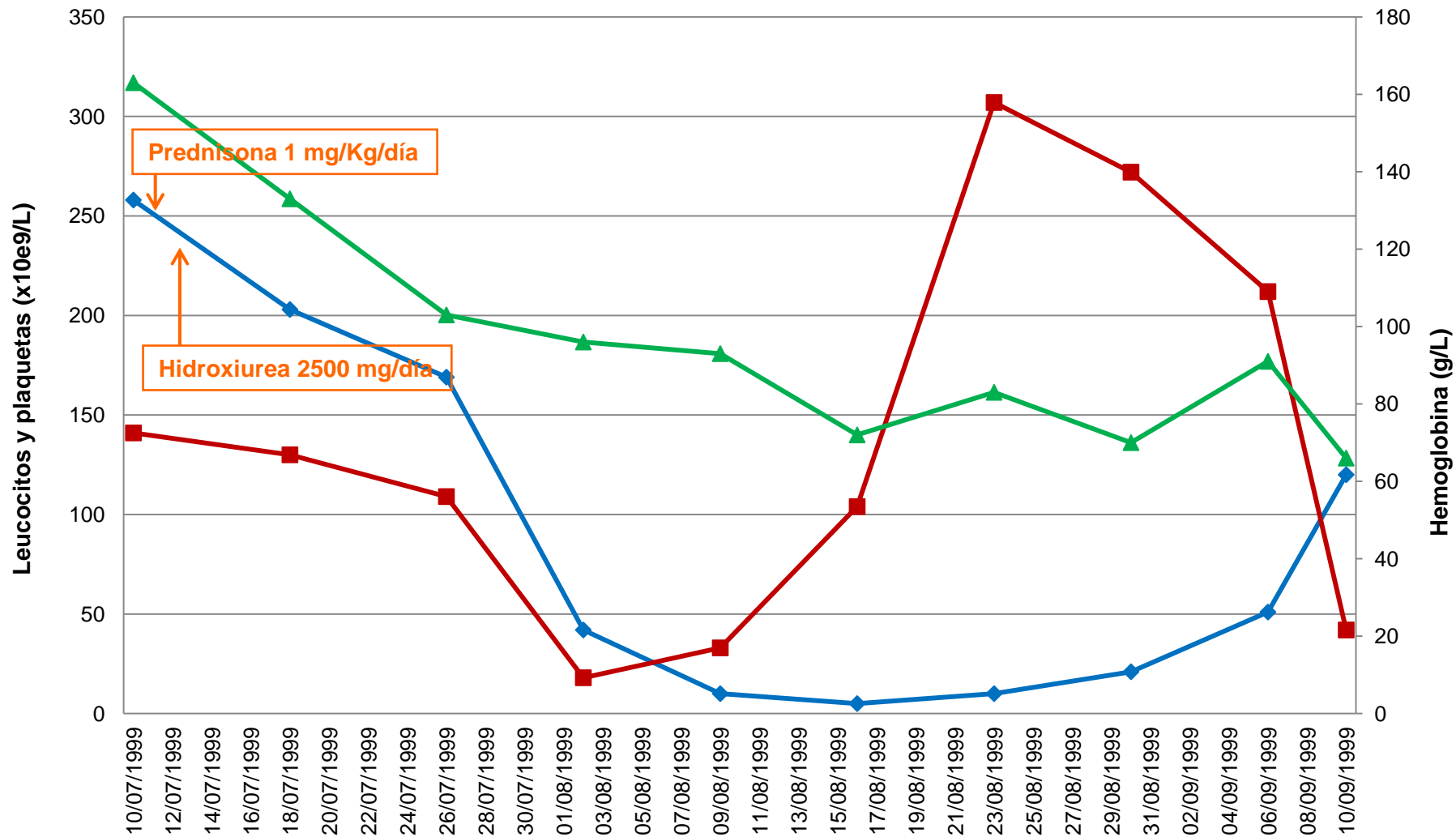




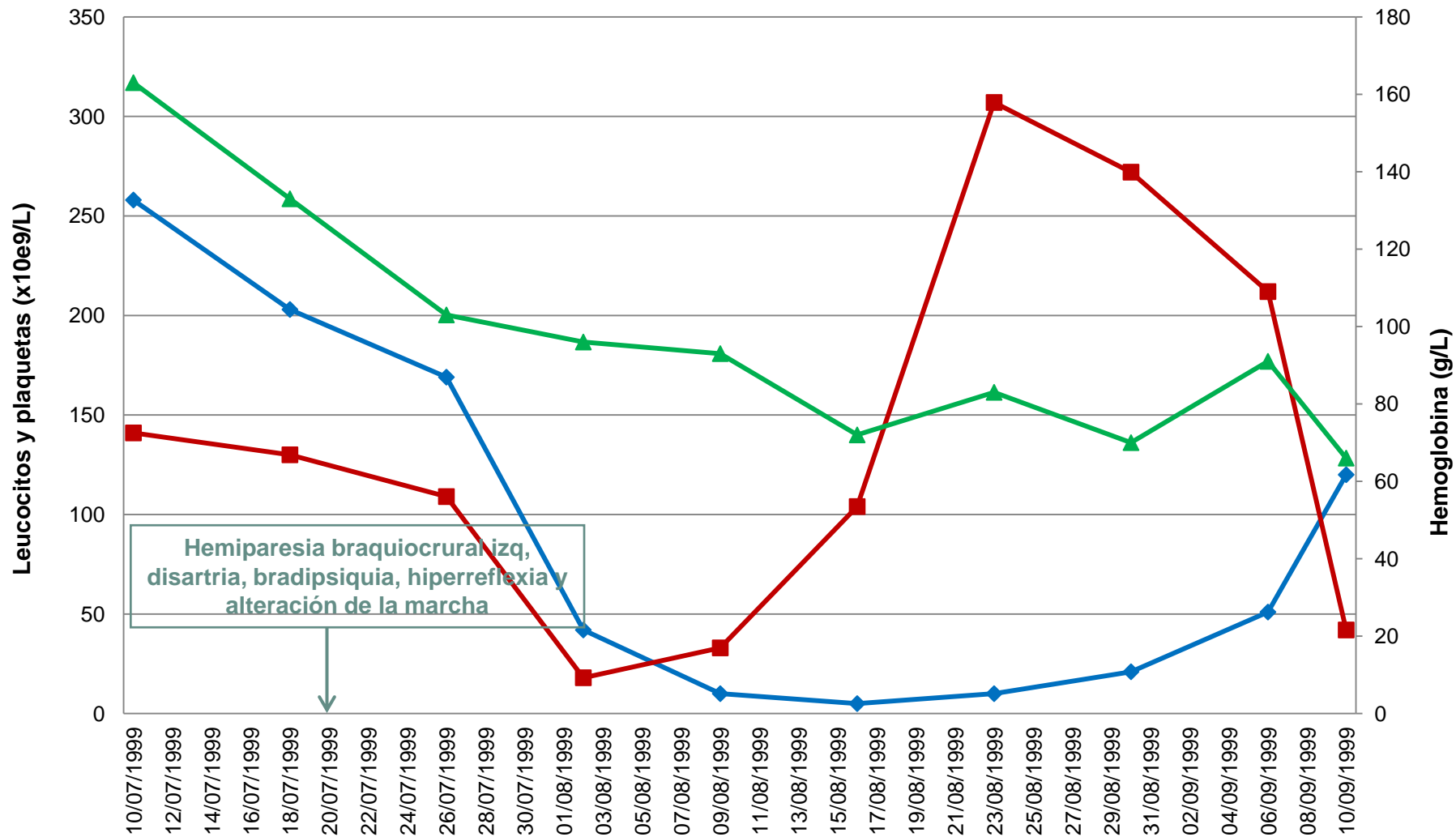
Síndrome hipereosinofílico idiopático



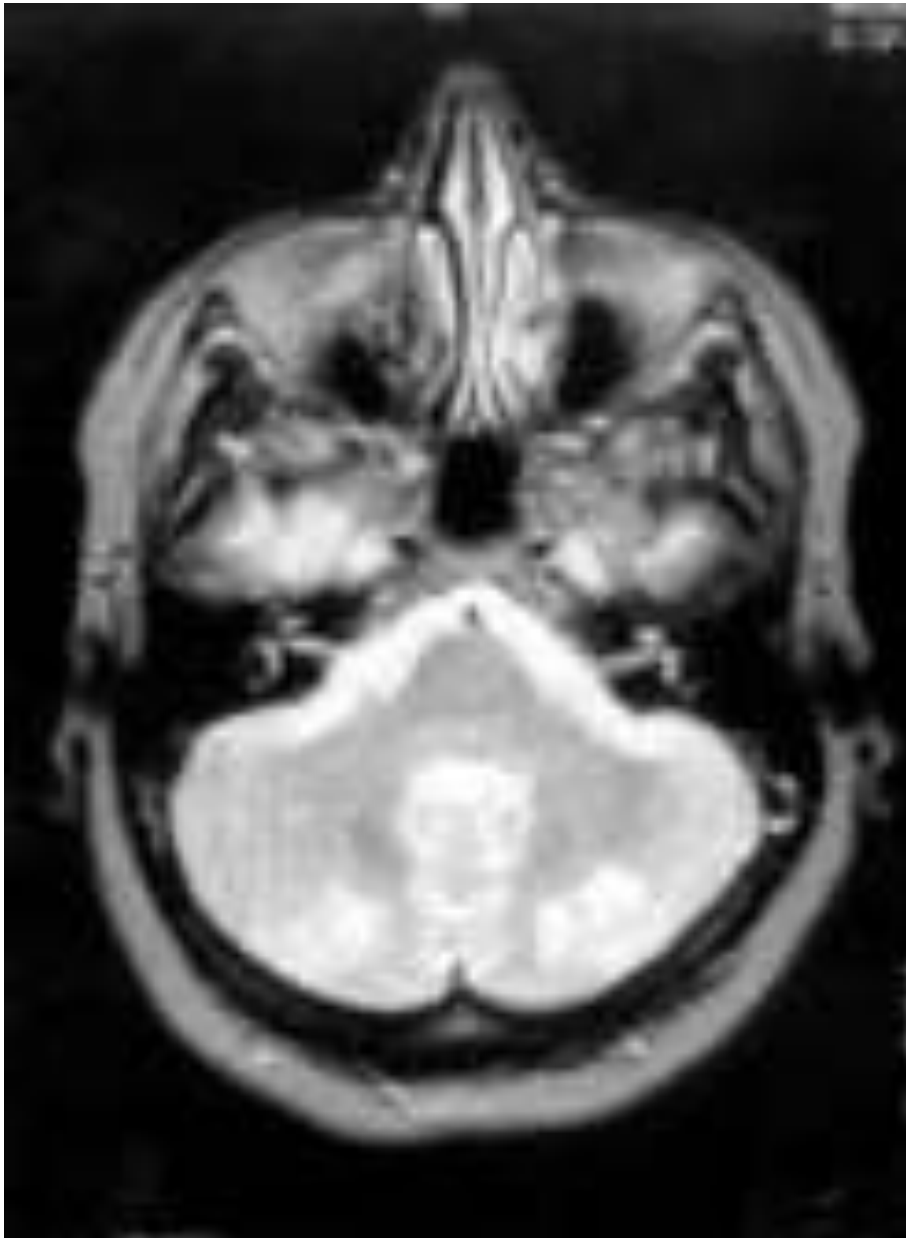
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



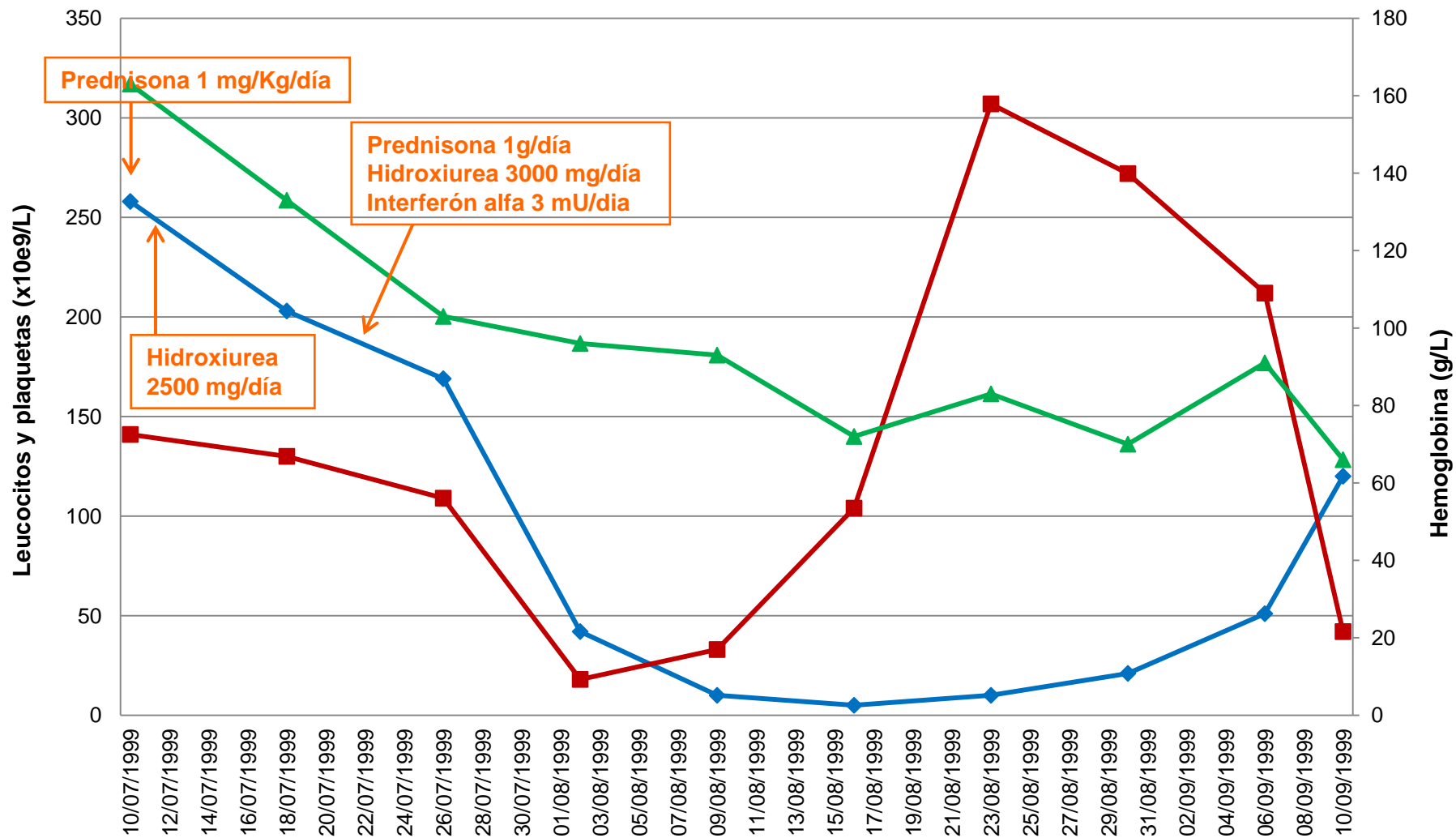
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



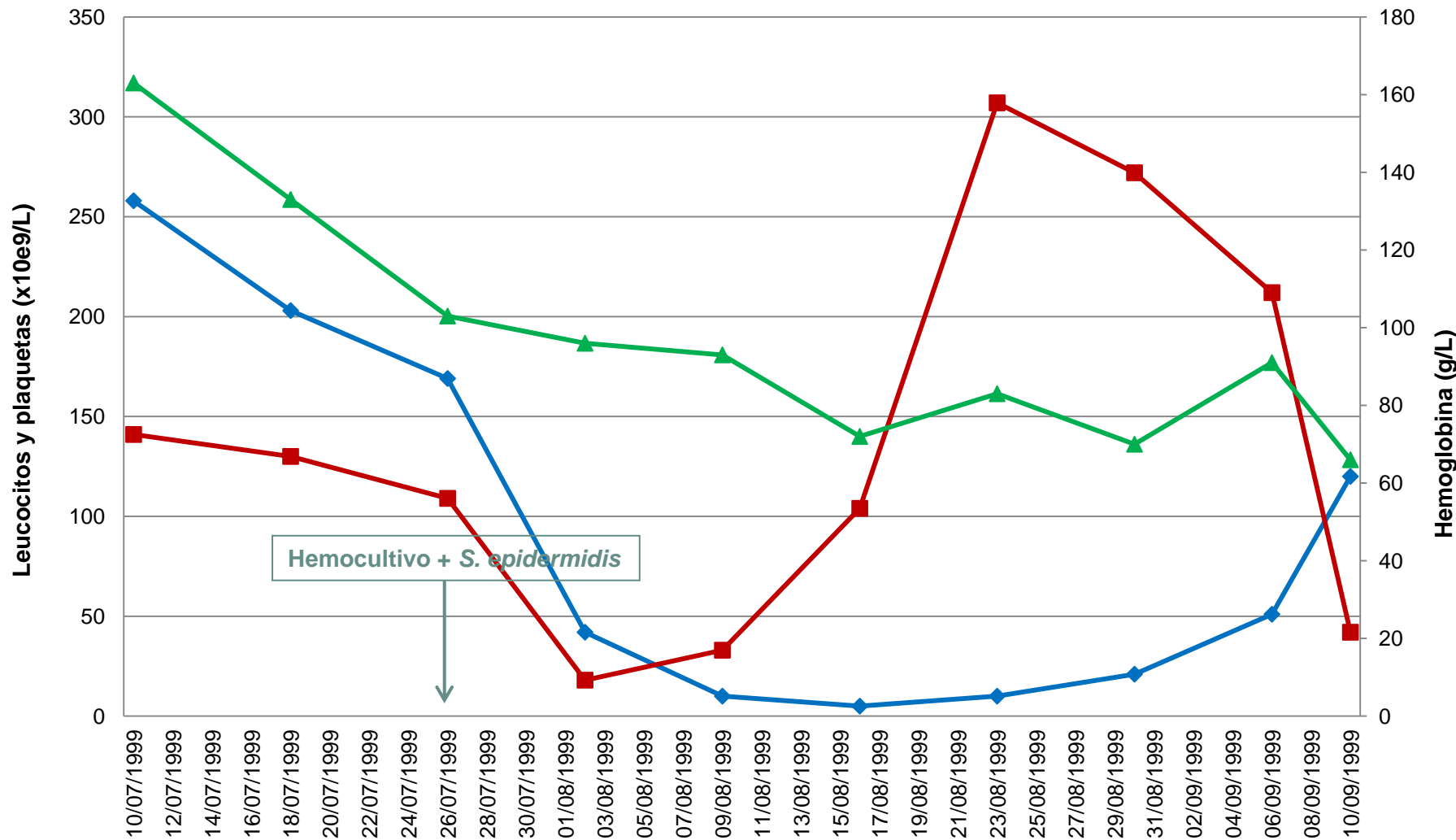
TC craneal: presencia de 4 lesiones nodulares de bajo coeficiente de atenuación en ambos hemisferios cerebelosos. Estructuras de la línea media conservadas. Sistema ventricular de tamaño y morfología normal.

RM craneal: imágenes de hiposeñal en T1 e IR y de hiperseñal en T2, DP y FLAIR sin efecto masa sobre las estructuras vecinas, localizadas en ambos hemisferios cerebelosos. Tronco cerebeloso de aspecto normal. Sistema ventricular de tamaño y posición normal.

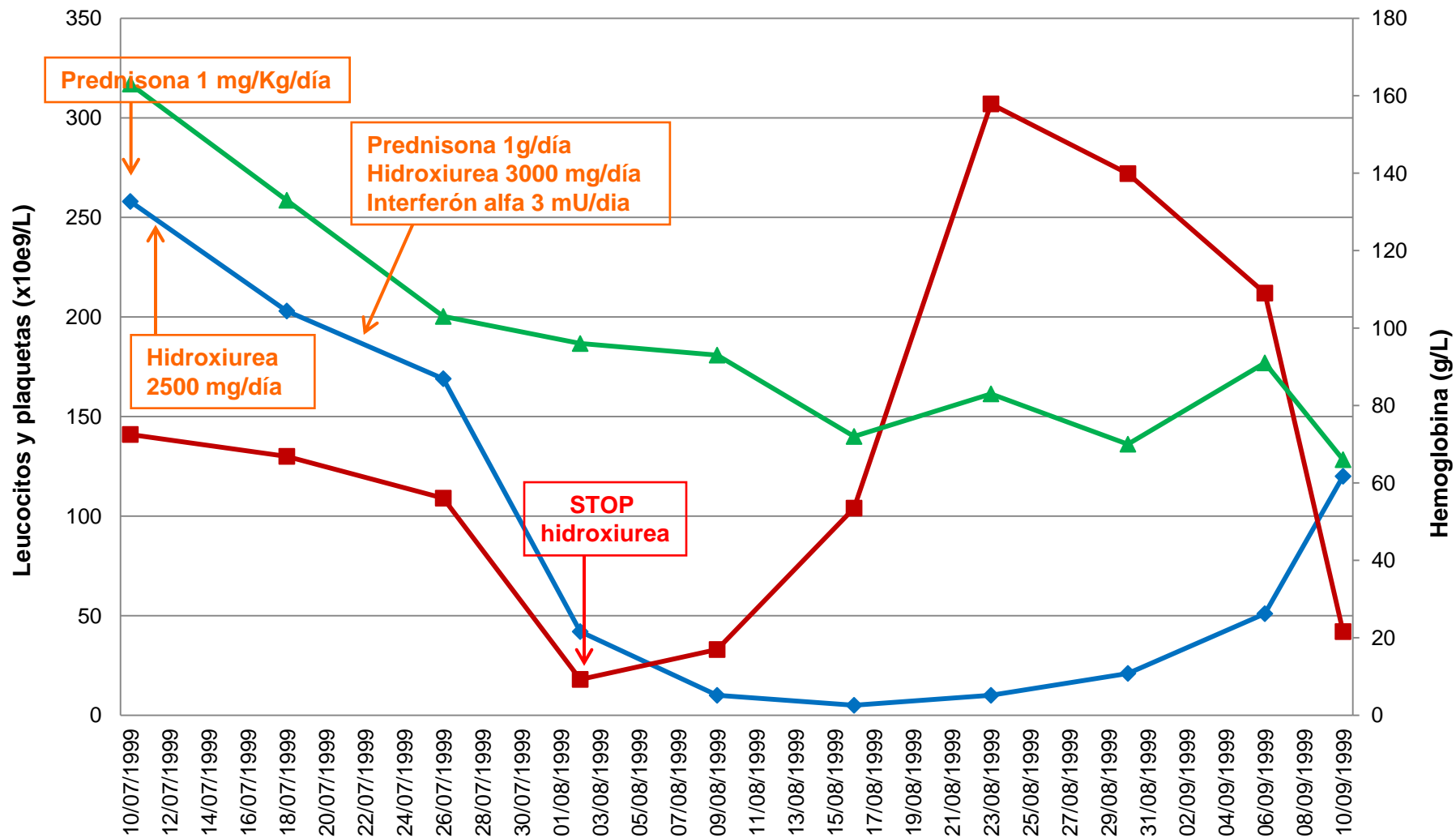
Punción lumbar: normal.



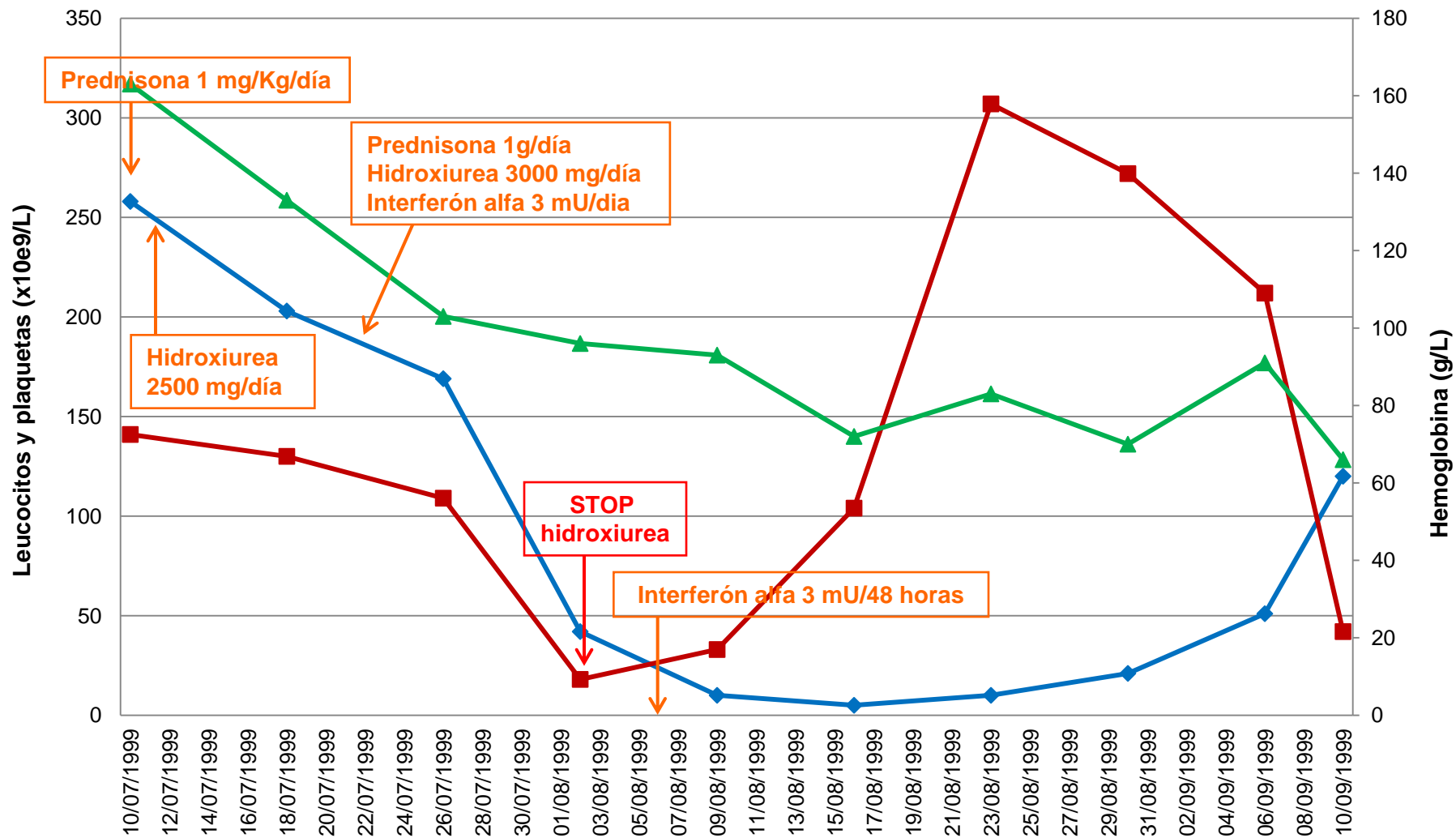
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



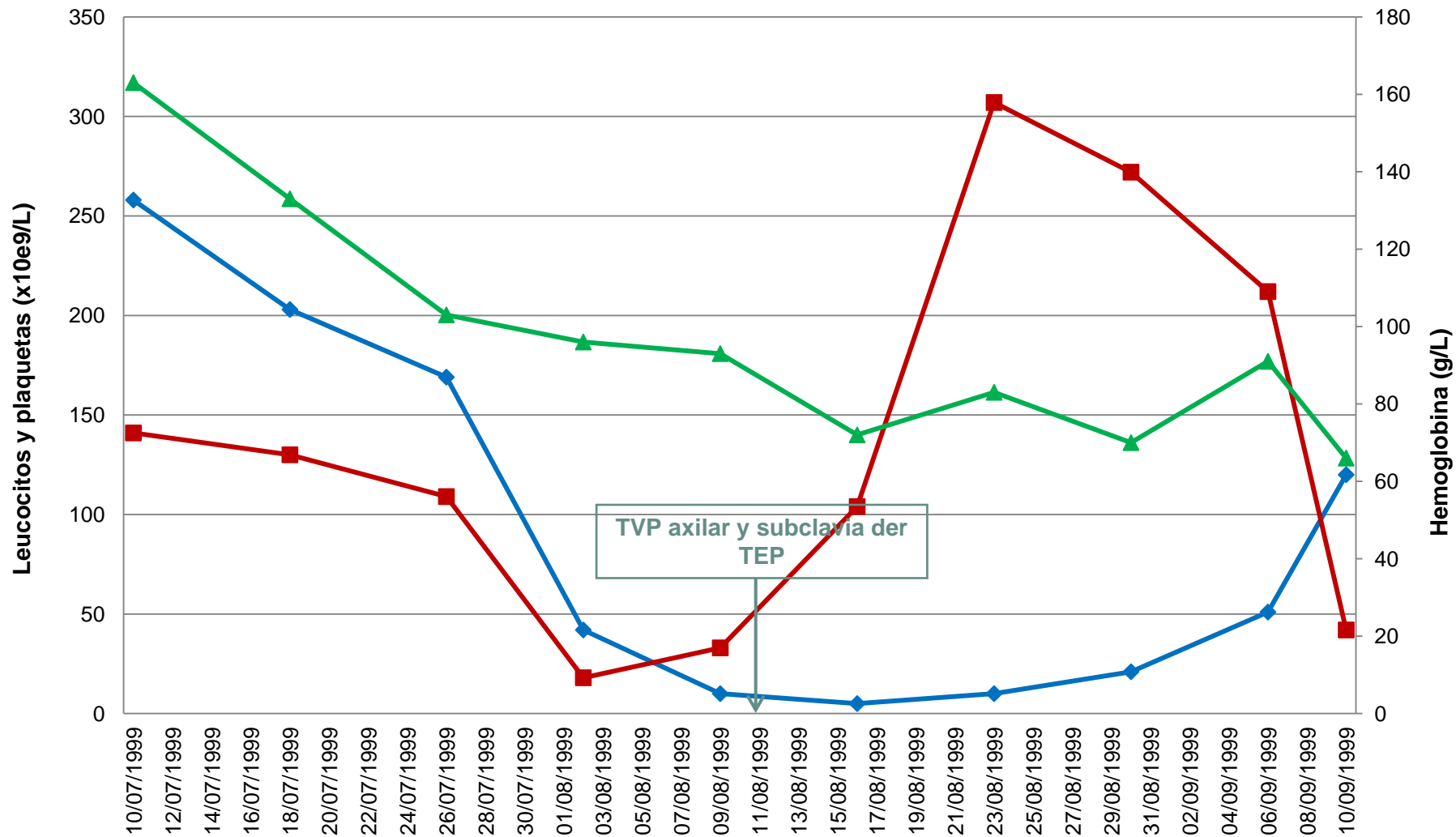
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



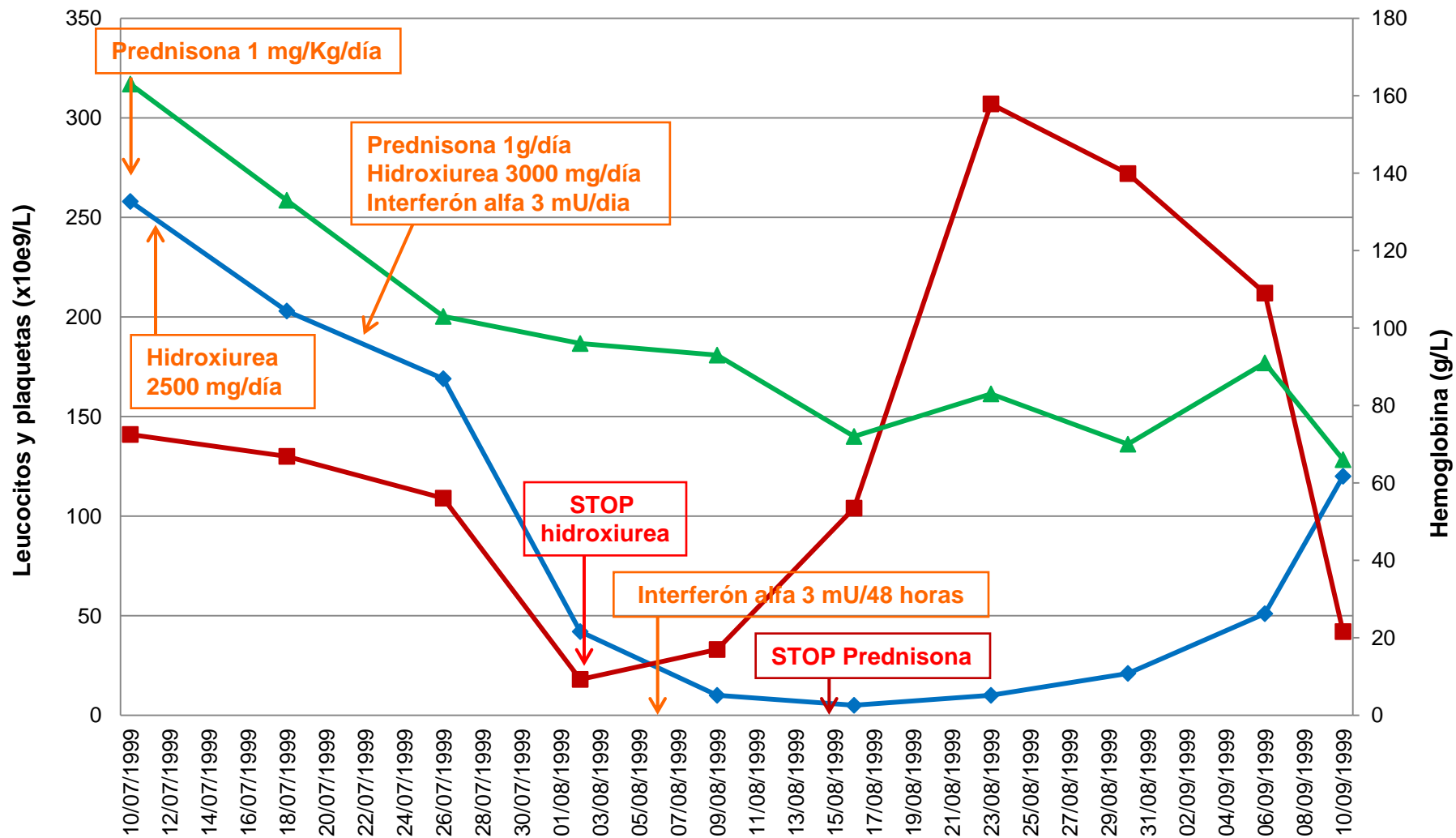
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



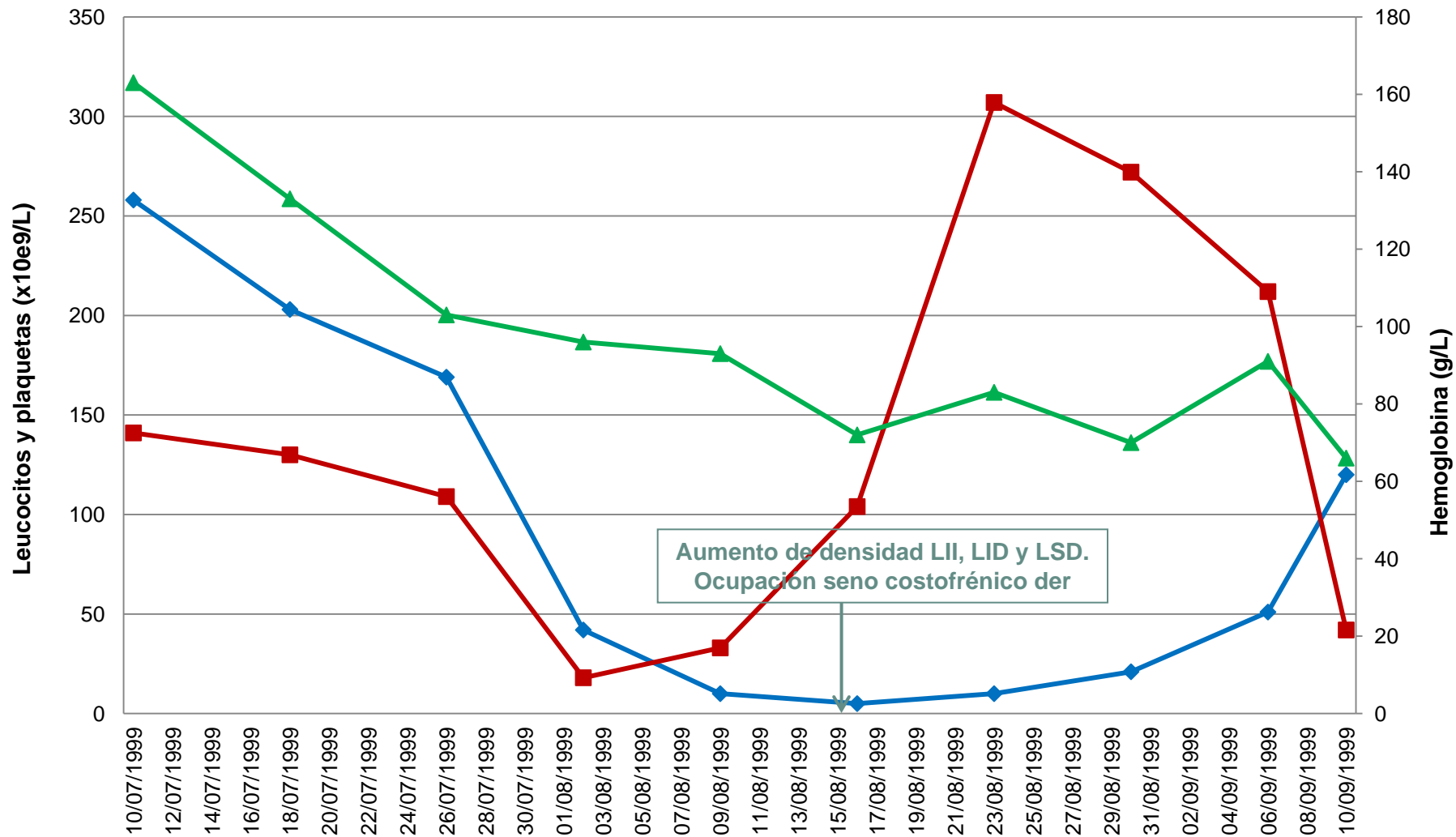
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



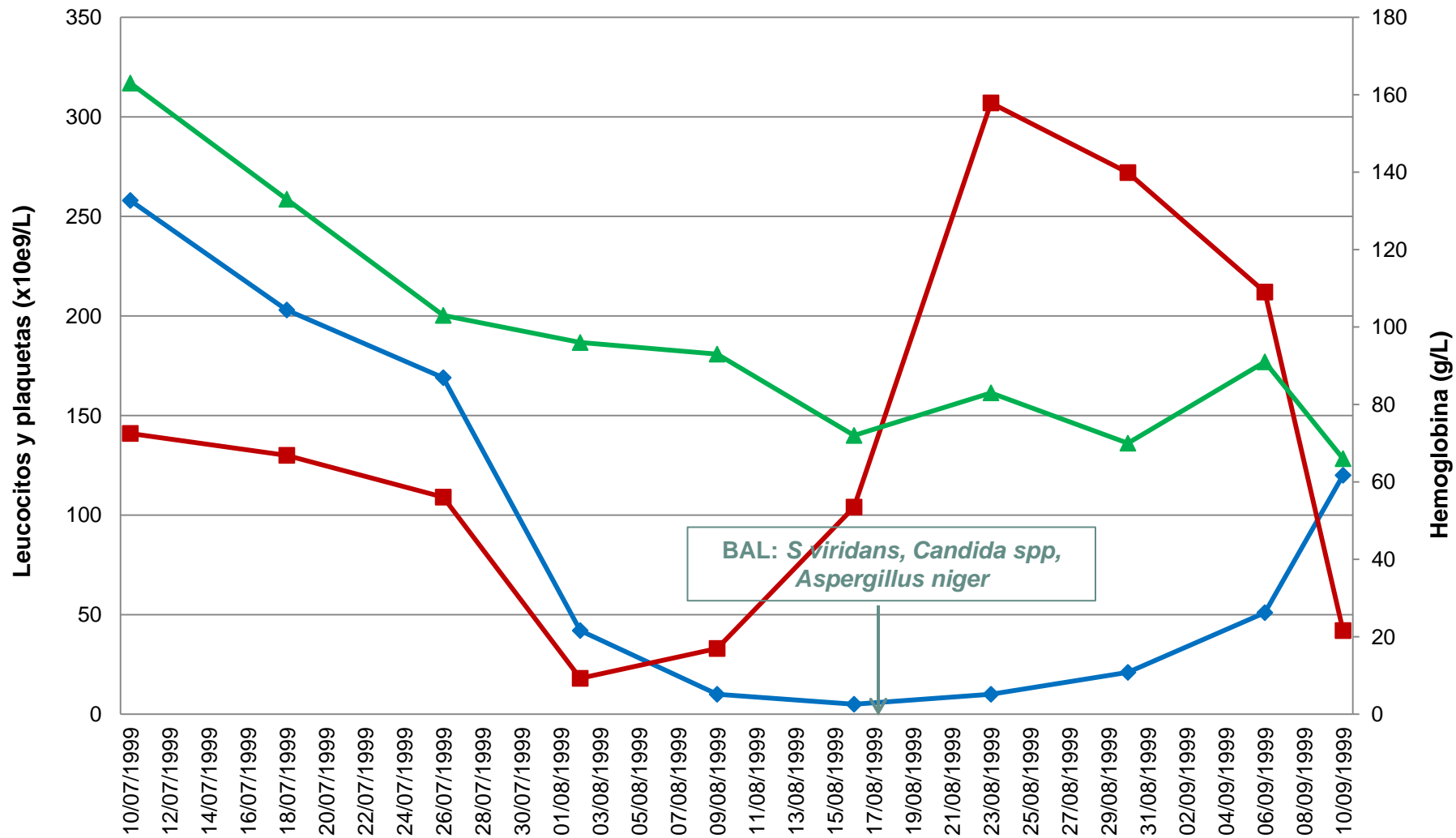
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



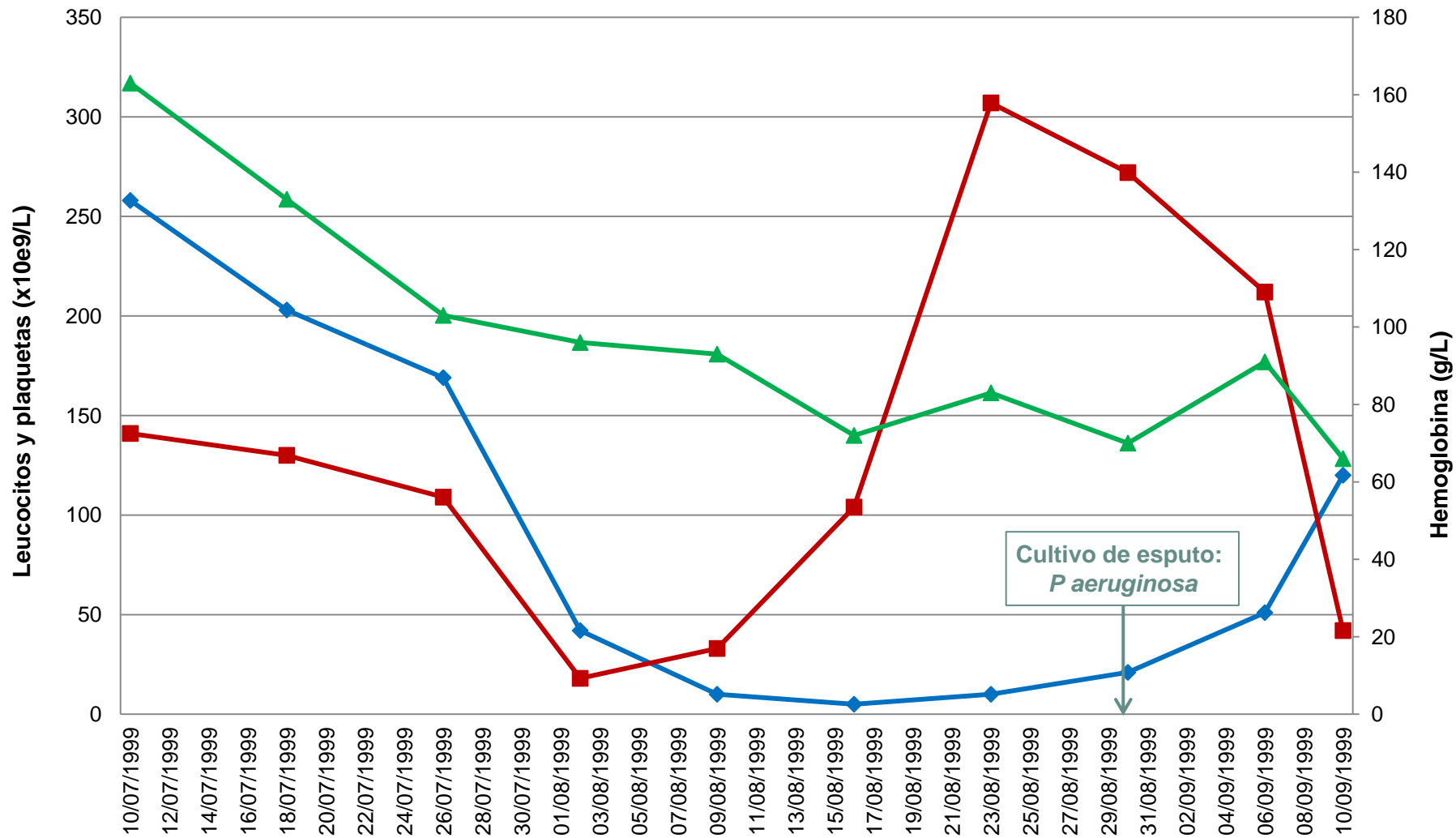
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



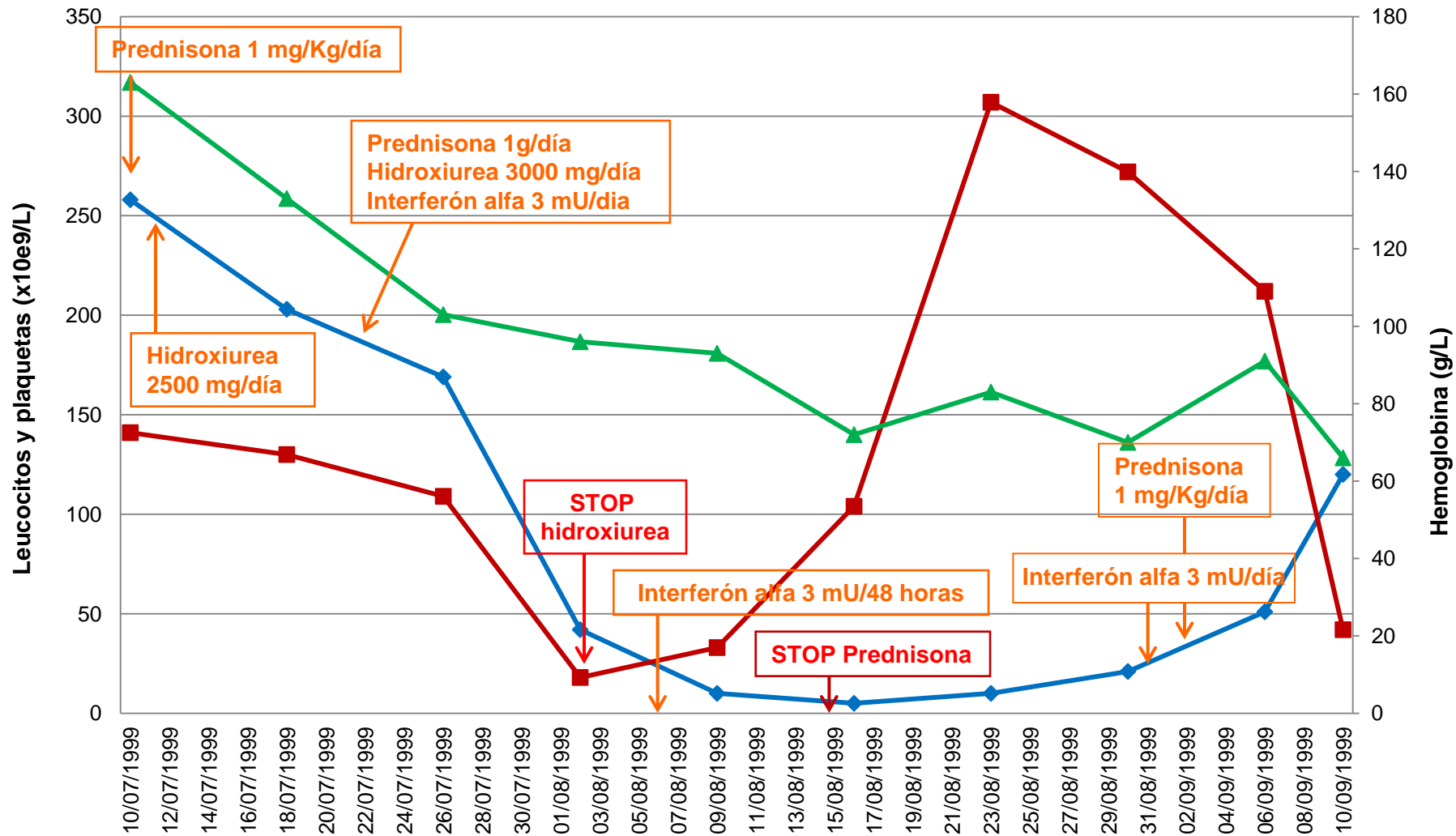
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



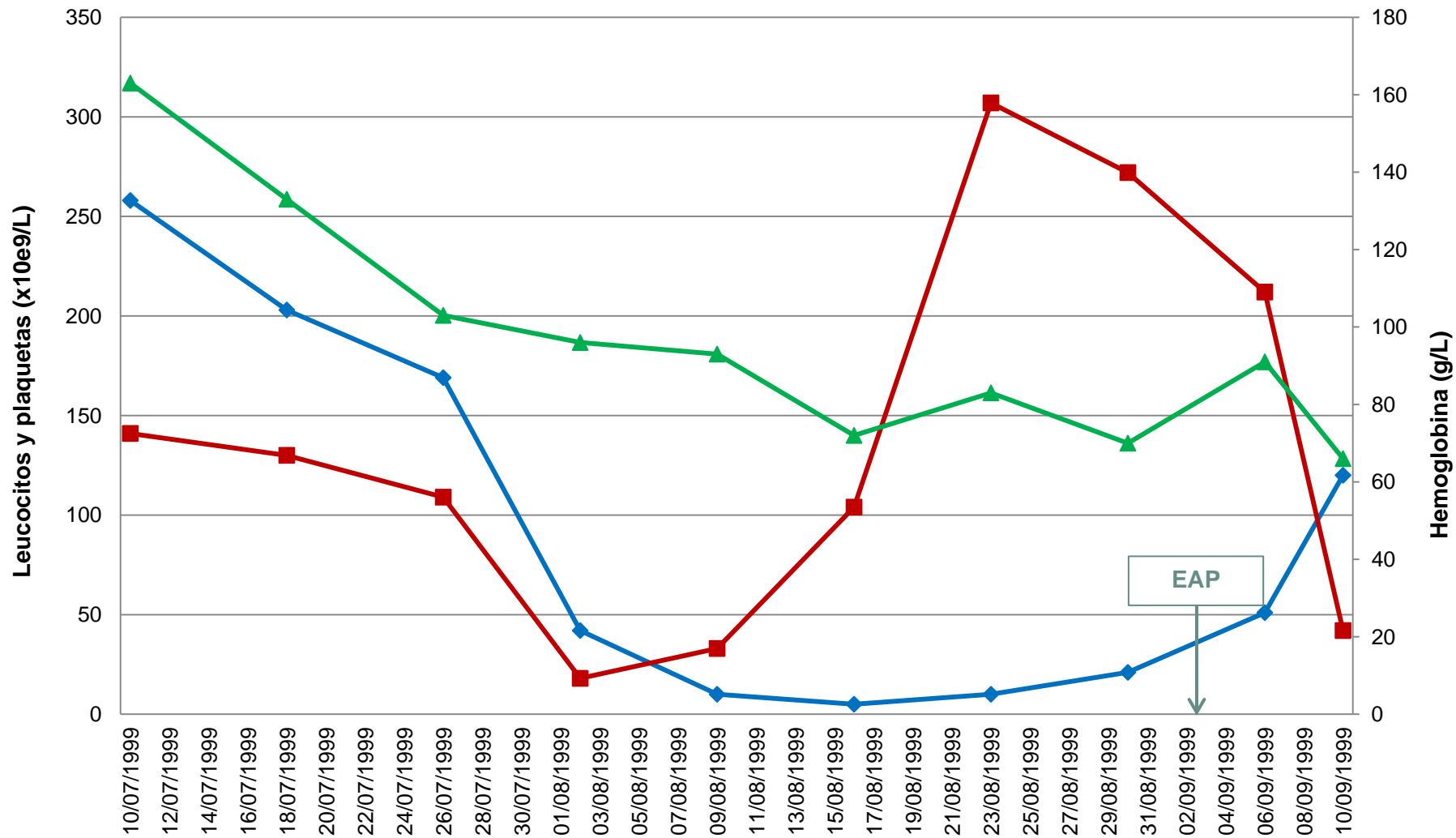
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



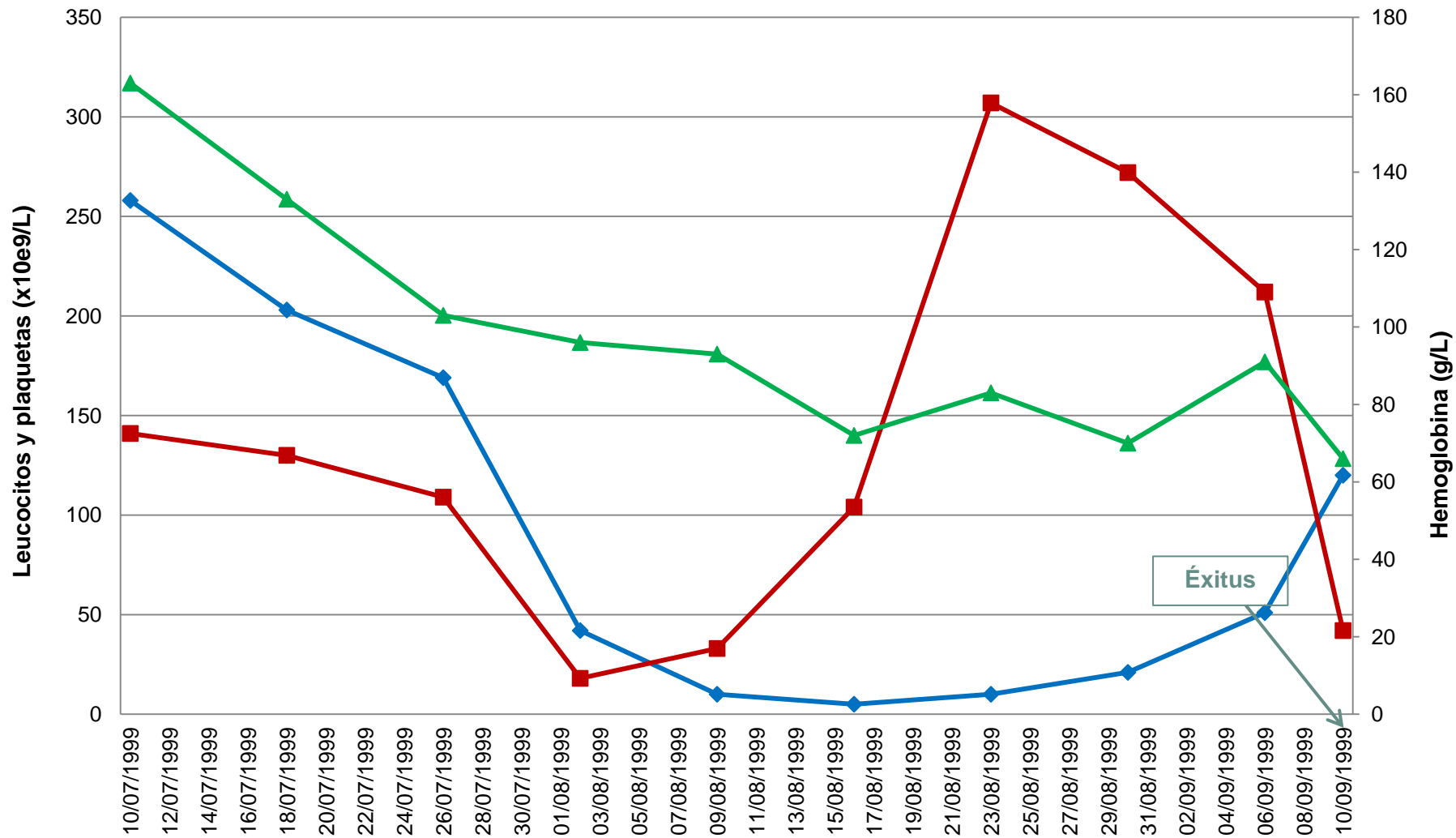
	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66



	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66

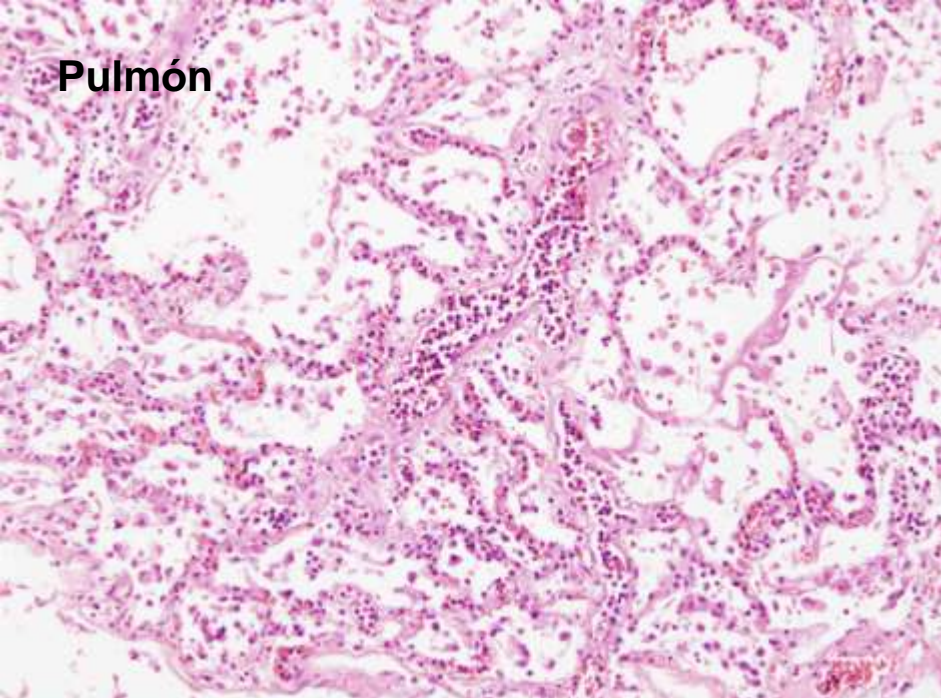


	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66

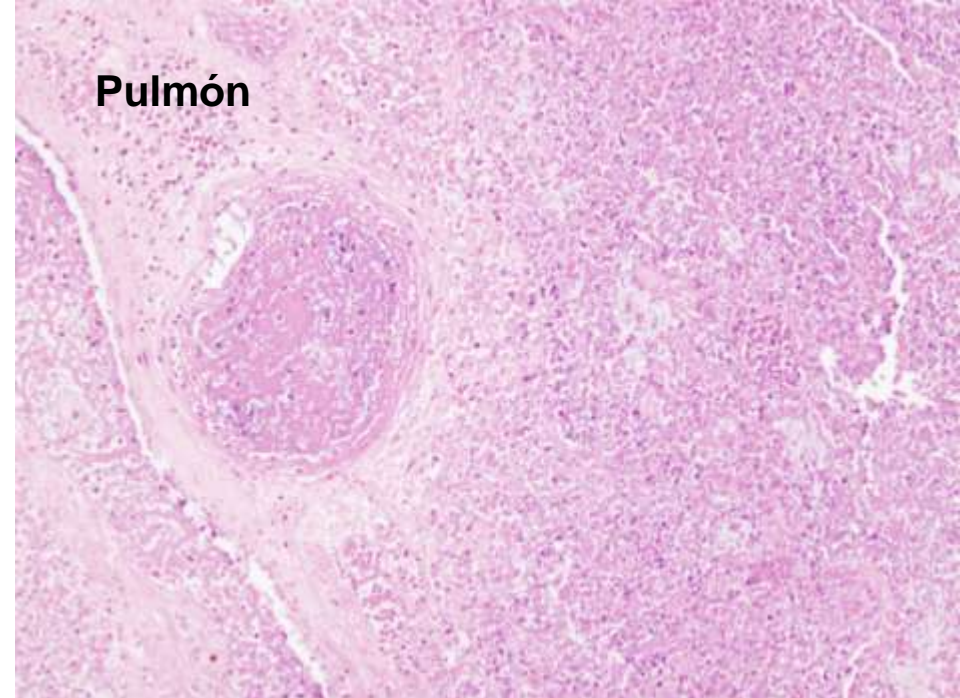


	10/07/1999	18/07/1999	26/07/1999	02/08/1999	09/08/1999	16/08/1999	23/08/1999	30/08/1999	06/09/1999	10/09/1999
◆ Leucocitos	258	203	169	42	10	5	10	21	51	120
■ Plaquetas	141	130	109	18	33	104	307	272	212	42
▲ Hemoglobina	163	133	103	96	93	72	83	70	91	66

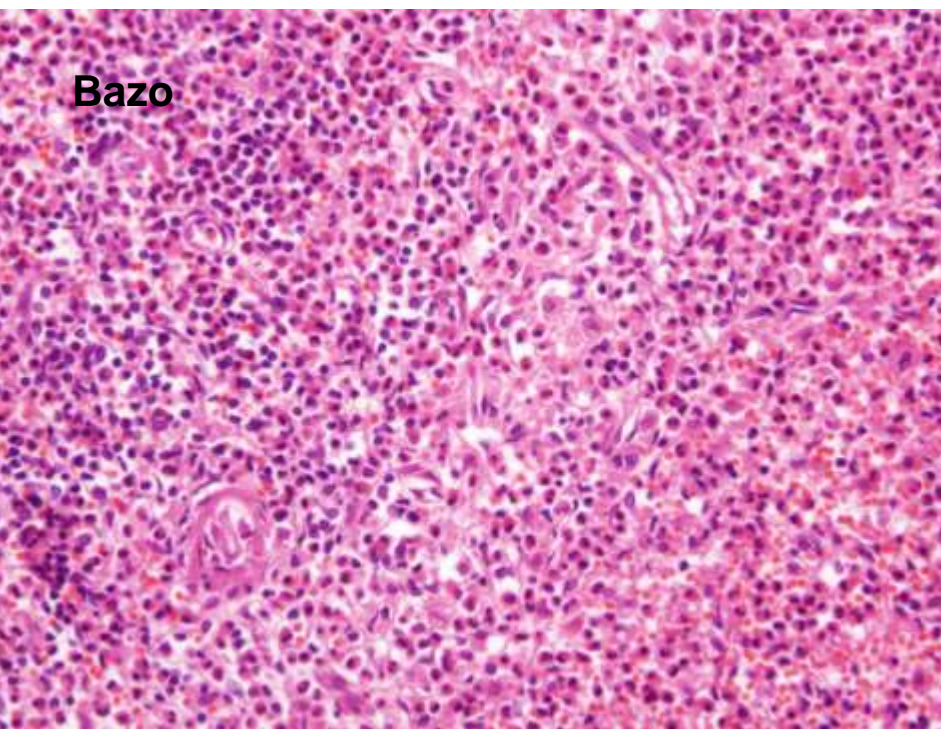
Pulmón



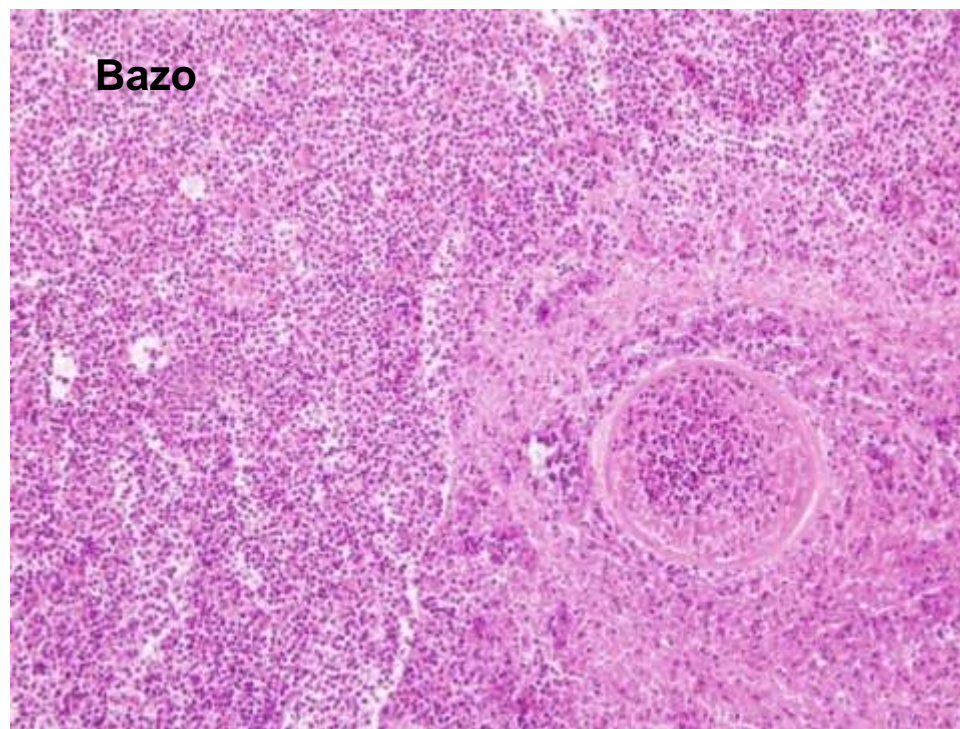
Pulmón



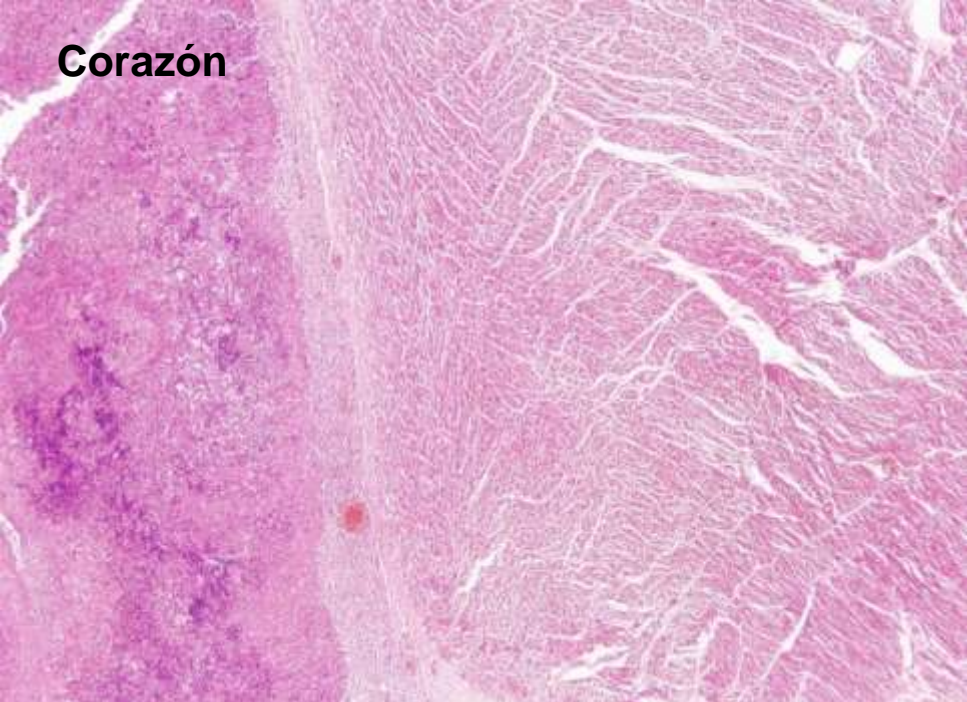
Bazo



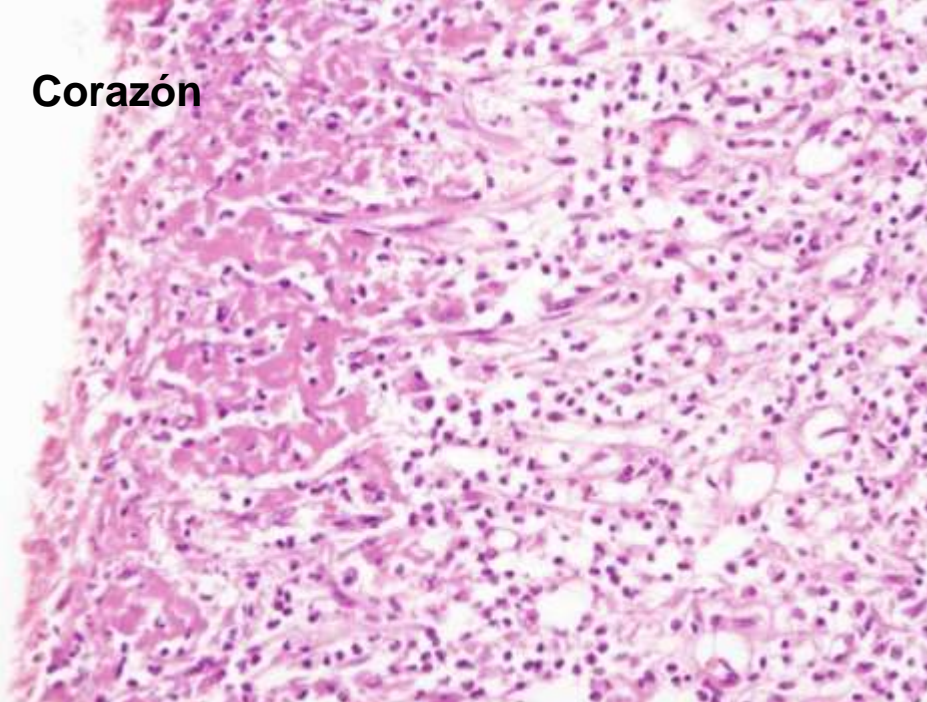
Bazo



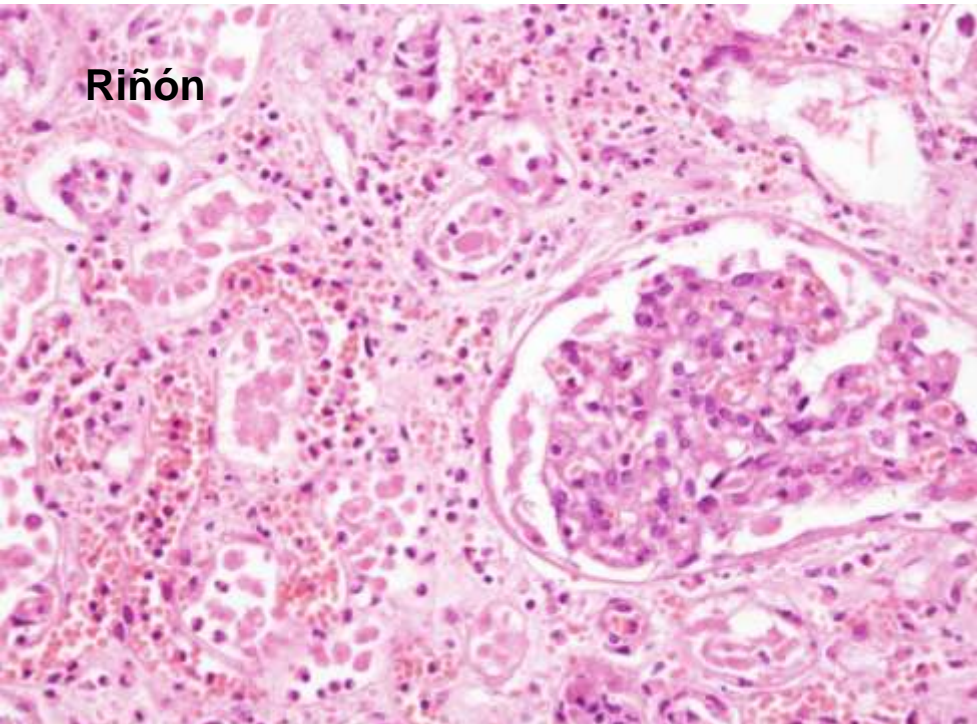
Corazón



Corazón



Riñón



Síndromes hipereosinofílicos



- Eosinofilia persistente > 1500/mm³.
- Incidencia anual: 1/100000 habitantes.
- Mediana de edad: 5ª década de la vida.
- Predominio en varones (9:1) en los casos asociados a reordenamiento PDGFRA.

○ Manifestaciones clínicas mayoritariamente secundarias a la lesión tisular

Producto del contenido de los gránulos eosinófilos

proteína básica principal
proteína catiónica eosinofílica
neurotoxina derivada de eosinófilos

Síntesis de diversas citocinas (IL-2, IL-3 y GM-CSF)

daño oxidativo
actividad protrombótica
estimulación de la fibrosis

Manifestaciones clínicas



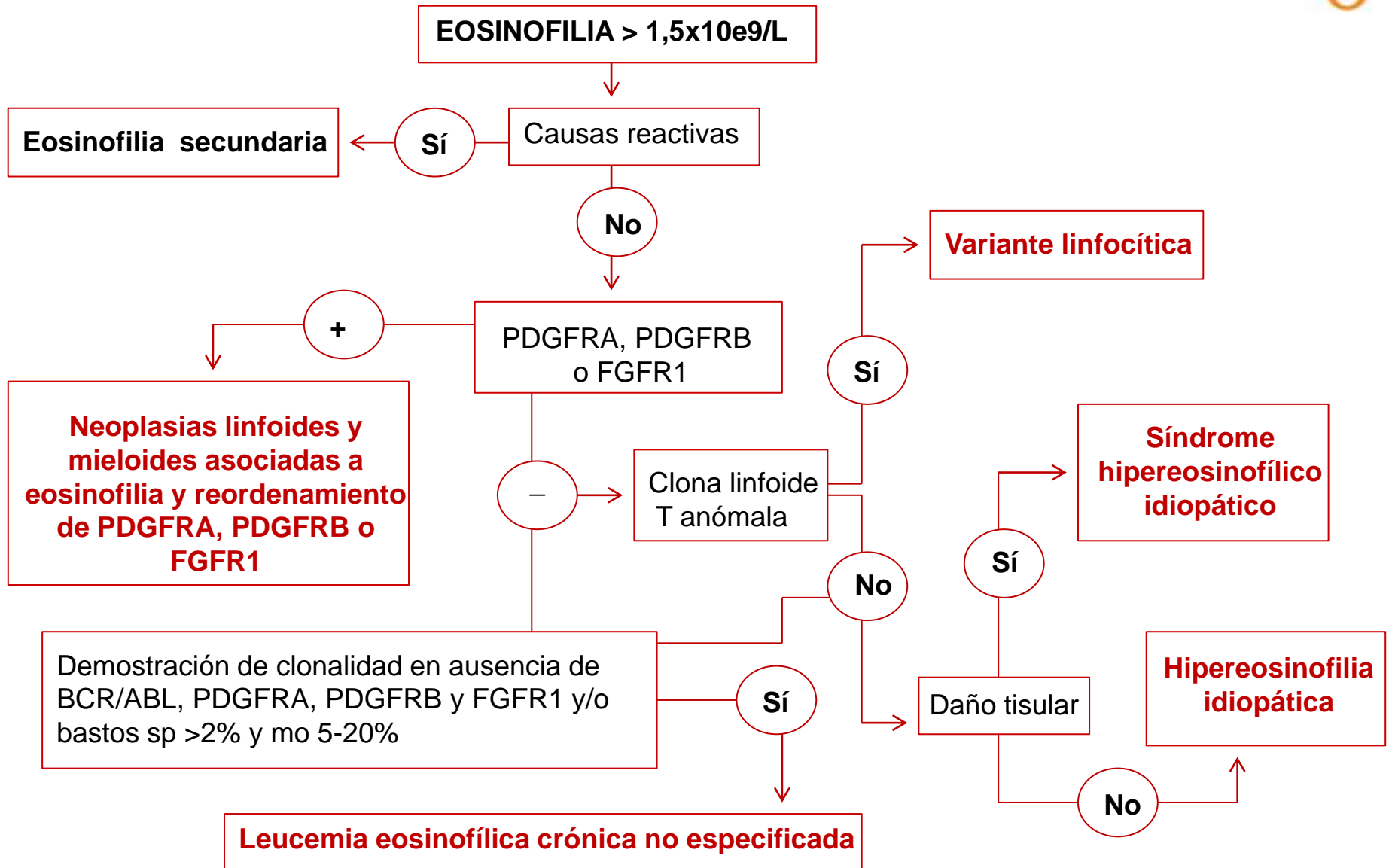
	Frecuencia	Manifestaciones
Hematológicas	100%	Eosinofilia Anemia (50%) Trombopenia > Trombocitosis
Cutáneas	70%	Urticaria y fenómenos de angioedema Lesiones nodulares y pápulas Úlceras en mucosas
Pulmonares	44%	Tos Infiltrados pulmonares
Gastrointestinales	38%	Diarrea
Cardíacas	20%-50%	Trombosis intraventricular Miocardiopatía restrictiva Insuficiencia valvular
Neurológicas	20-50%	Neuropatía periférica Enfermedad tromboembólica de origen cardíaco Encefalopatía
Esplenomegalia	10-40%	Hiperesplenismo Infartos esplénicos
Reumatológicas	Ocasional	Artritis Fenómeno de Raynaud

2008 WHO Classification of Myeloid Malignancies



1. Acute myeloid leukemia and related disorders
2. Myeloproliferative neoplasms (MPN)
 - Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1* positive
 - Chronic neutrophilic leukemia
 - Polycythemia vera
 - Primary myelofibrosis
 - Essential thrombocythemia
 - Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
 - Mastocytosis
 - Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable
3. Myelodysplastic syndromes (MDS)
 - Refractory cytopenia with uni-lineage dysplasia
 - Refractory anemia
 - Refractory neutropenia
 - Refractory thrombocytopenia
 - Refractory anemia with ring sideroblasts
 - Refractory cytopenia with multilineage dysplasia
 - Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
 - RAEB-1
 - RAEB-2
 - Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)
 - Myelodysplastic syndrome, unclassifiable
4. MDS/MPN
 - Chronic myelomonocytic leukemia
 - CMML-1
 - CMML-2
 - Atypical chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1* negative
 - Juvenile myelomonocytic leukemia
 - MDS/MPN, unclassifiable
 - Refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T)
5. Myeloid and lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*
 - Myeloid and lymphoid neoplasms associated with *PDGFRA* rearrangement
 - Myeloid neoplasms associated with *PDGFRB* rearrangement
 - Myeloid and lymphoid neoplasms associated with *FGFR1* abnormalities.

Algoritmo diagnóstico

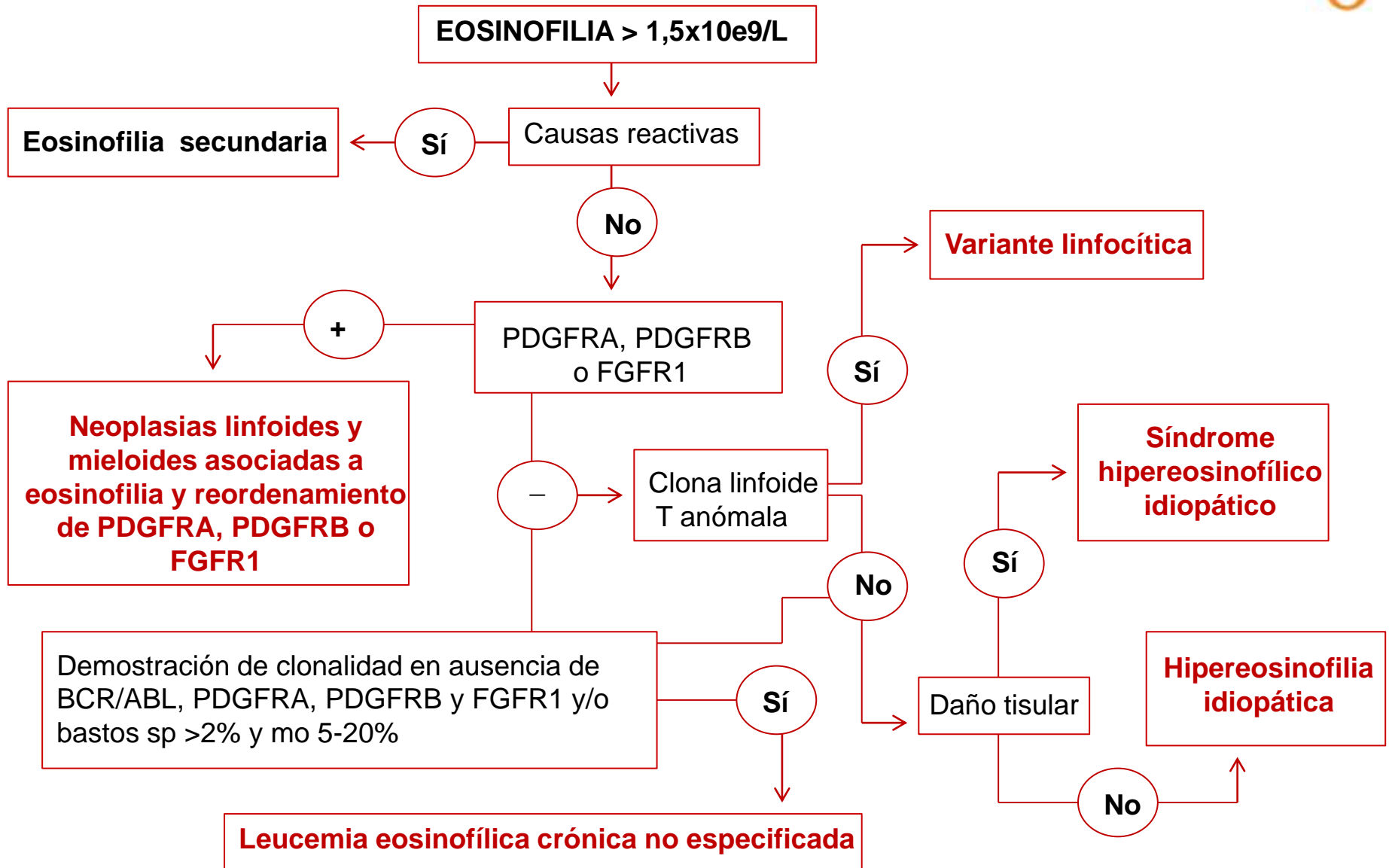


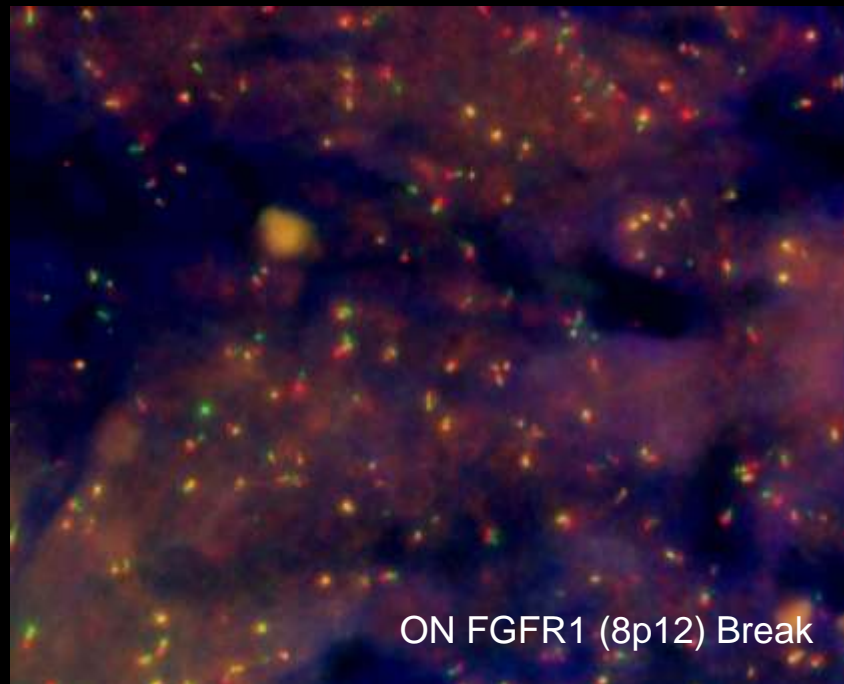
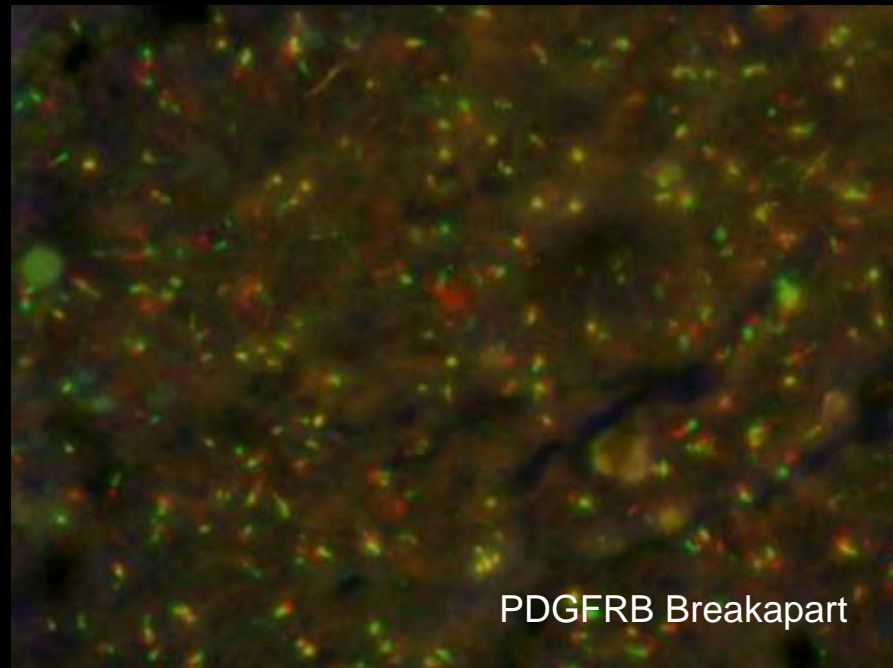
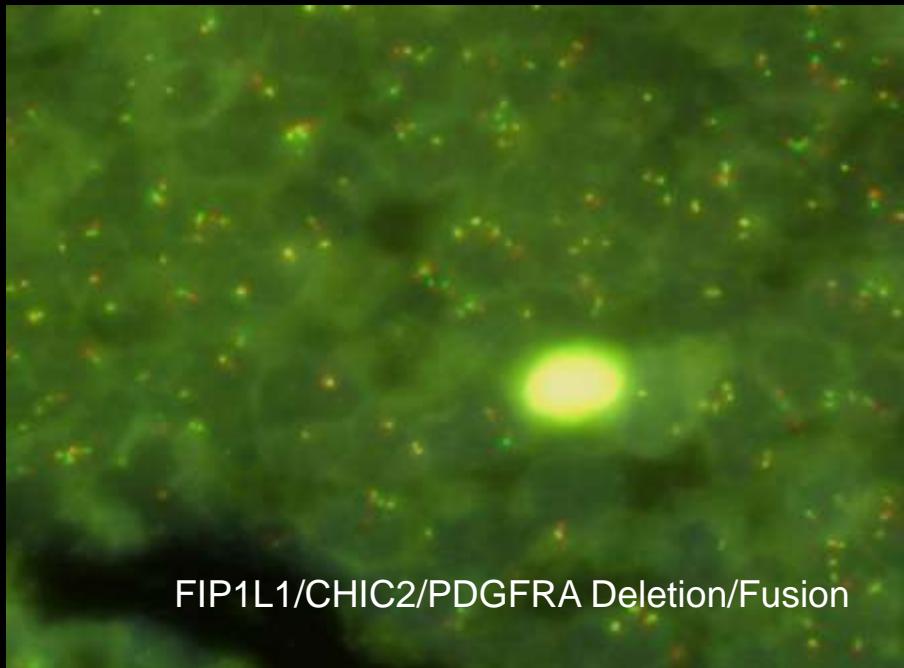
Causas eosinofilia reactiva



Enfermedades de etiología alérgica	Asma bronquial, dermatitis atópica, reacciones alérgicas a fármacos
Vasculitis y trastornos autoinmunes	Enfermedad de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, LES, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis.
Infección parasitaria invasiva	<i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Toxocara canis</i> , filariasis...
Enfermedades pulmonares	Neumonía eosinófila, aspergilosis broncopulmonar alérgica...
Enfermedades gastrointestinales	Gastroenteritis eosinofílica
Síndromes linfoproliferativos	Linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico T, leucemia-linfoma T del adulto.
Síndromes mieloproliferativos	LAM (M2,M4Eo), SMD, mastocitosis sistémica, SMPc, LMMC...
Formas paraneoplásicas	

Algoritmo diagnóstico

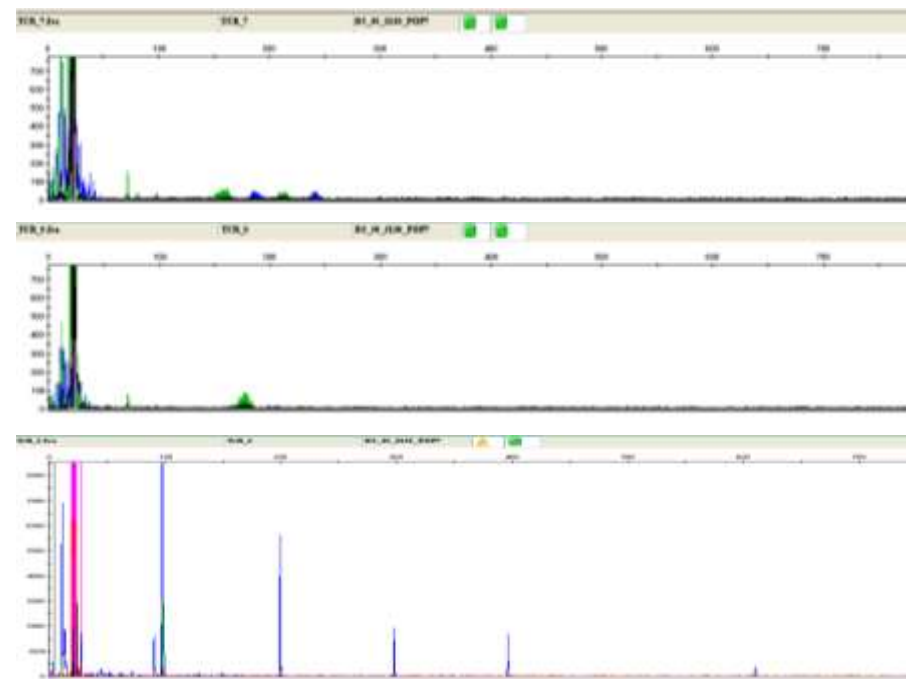




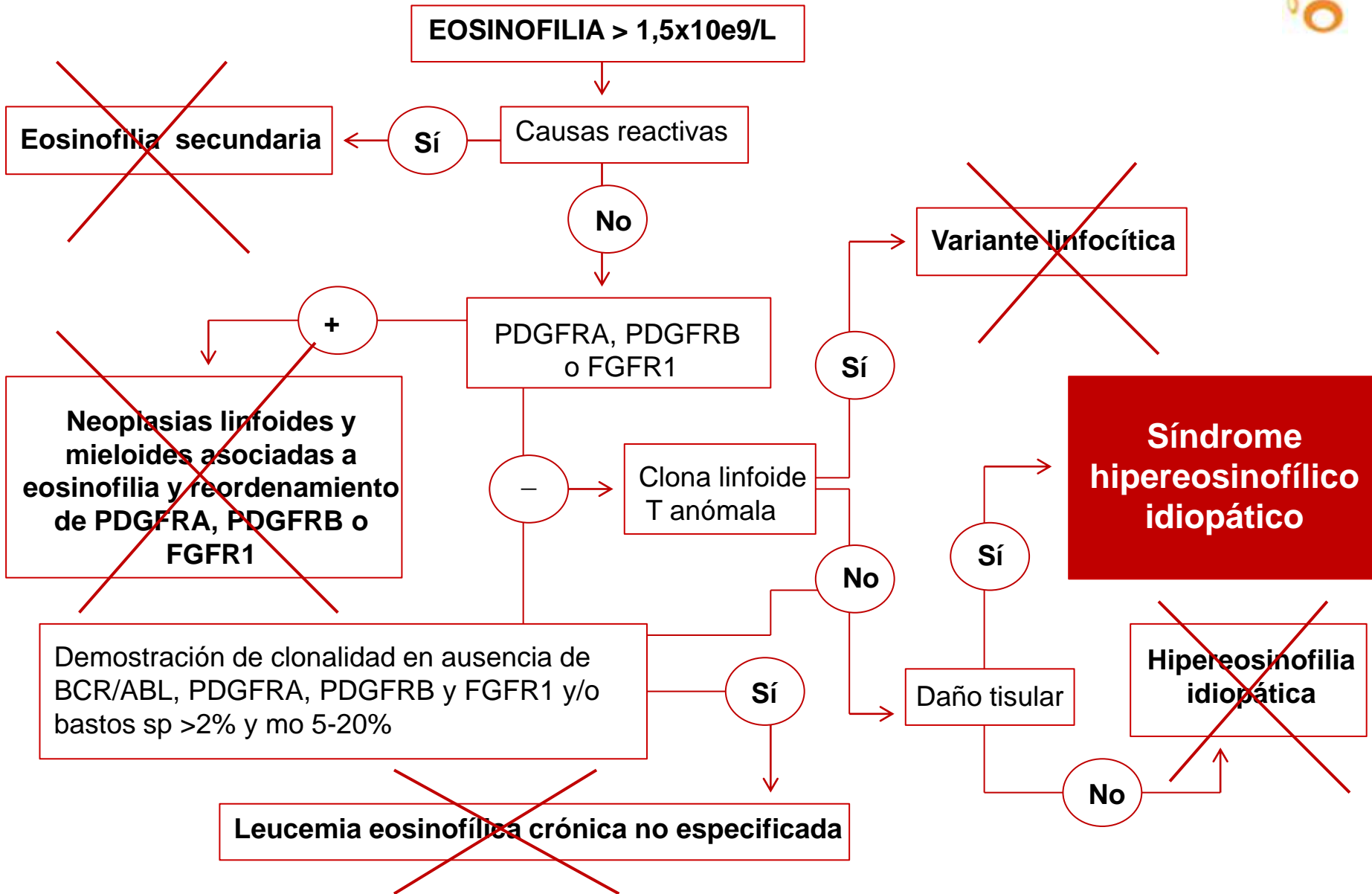
CD3

CD4

CD8



Diagnóstico





Neoplasias mieloproliferativas crónicas asociadas a eosinofilia y reordenamiento de PDGFRA, PDGFRB

Imatinib

- Respuesta rápida con dosis bajas (100 mg/día).
- Dosis mayores (400 mg/día) en casos con reordenamiento PDGFRA variante o PDGFRB.
- Dosis de mantenimiento (100-200 mg/semana).
- Asociar prednisona durante 7-10 días, en pacientes con afección cardíaca previa o niveles séricos elevados de troponina.
- Mutaciones que confieren resistencia a imatinib (T674I).
- Discontinuación*?

Tratamiento I



Neoplasias linfoides y mieloides asociadas a eosinofilia y reordenamiento de FGFR1

- Quimioterapia intensiva + aloTPH

Síndrome hipereosinofílico idiopático y leucemia eosinofílica crónica

- 1ª línea: corticosteroides (1 mg/Kg/día)
- 2ª línea: hidroxiurea
 - interferón alfa
 - imatinib (> 400 mg/día)*

Variante linfocítica de la hipereosinofilia

- 1ª línea: Corticosteroides
- 2ª línea: Interferón alfa

Futuros tratamientos



- **Ac anti-IL-5**

- Mepolizumab*
- Reslizumab**

- **Ac anti-CD52**

- Alemtuzumab***

- Resolución de la eosinofilia.
- Resolución de las manifestaciones clínicas.
- Respuestas de corta duración tras discontinuación.

- **Anti-JAK2**

- Ruxolitinib**** LEC, NOS con reordenamiento PCM1-JAK2 t(8;9)(p22;p24).

*J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 461-467

**J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 456-463

*** Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13: 287-291

****J Clin Oncol 2013; 31: e269-e271

Otros tratamientos



- **Leucaféresis**
 - Recuentos leucocitarios elevados
- **Esplenectomía**
 - Dolor abdominal, infartos esplénicos
- **Fármacos anticoagulantes y antiplaquetares**
 - Prevención eventos trombóticos
- **Cirugía cardíaca**
 - Endomiocardiectomía
 - Reparación o recambio valvular (bioprótesis)



¡GRACIAS!

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol

Ctra. del Canyet s/n

08916 Badalona

Citogenética: Isabel Granada

Neus Ruíz-Xivillé

Marisol Xandri

Adela Cisneros

Diana Campos

Nani Santafé

Carmen Villena

Citología: Fuensanta Millá

José Tomás Navarro

Biología Molecular: Lurdes Zamora

Silvia Marcè

Marta Cabezón

Diana Domínguez

Hematología Clínica: Juan Manuel Sancho

Servicio Anatomía Patológica: Gustavo Tàpia