

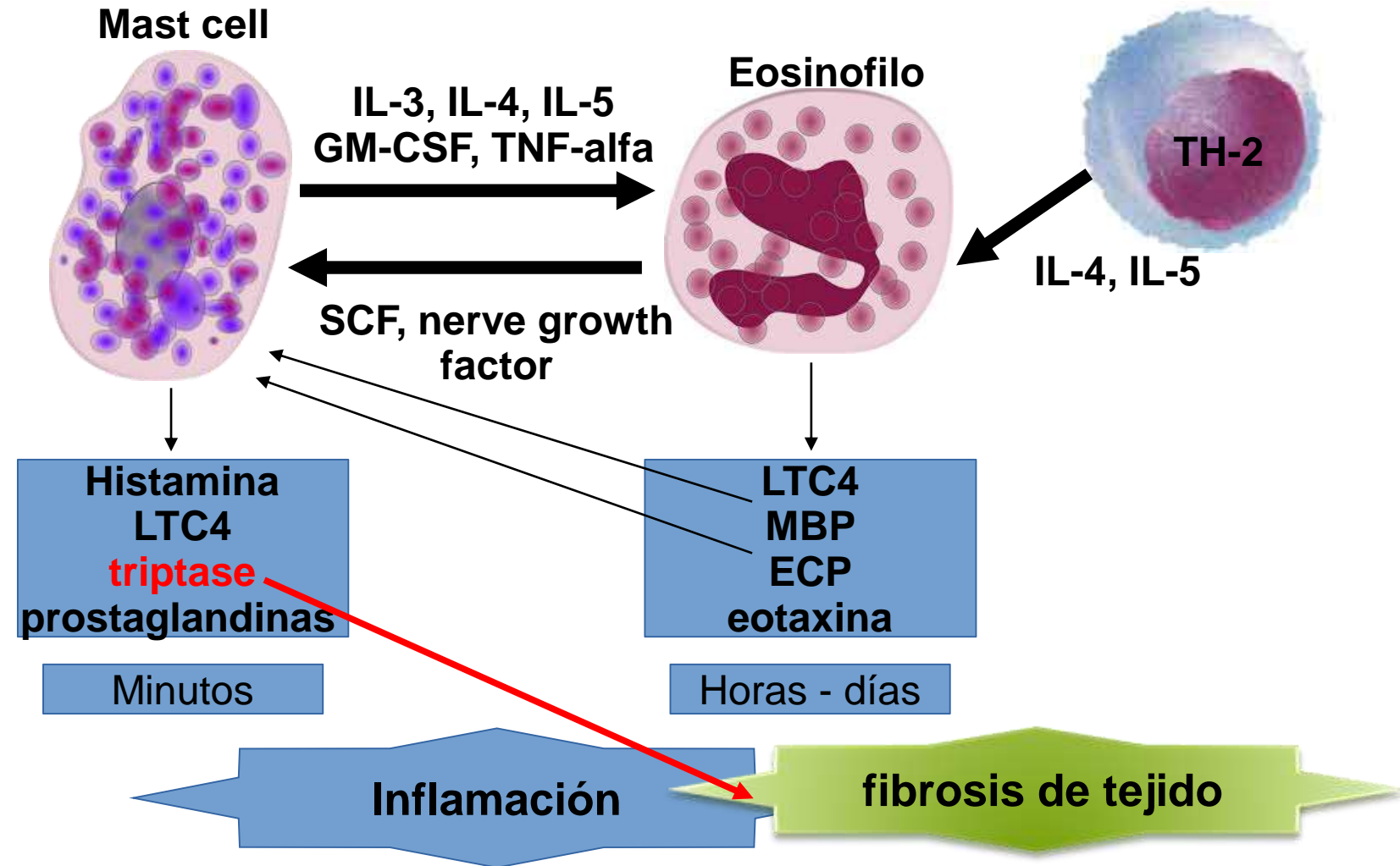
# Hipereosinofilia

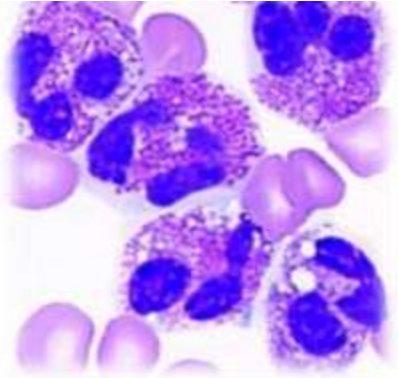
AGOSTO 2023-MODULO DE HEMATOLOGIA -AMA

Luciana Ferrari

[lferrari@fundaleu.org.ar](mailto:lferrari@fundaleu.org.ar)

# Mastocitos y eosinófilos





**Eosinófilos activados  
pueden dañar los tejidos  
mediante:**

**Liberación de gránulos tóxicos:**

Proteína básica mayor,  
neurotoxinas, peroxidasas,  
proteína catiónica del  
eosinófilo.

Daño en células epiteliales y  
nervios

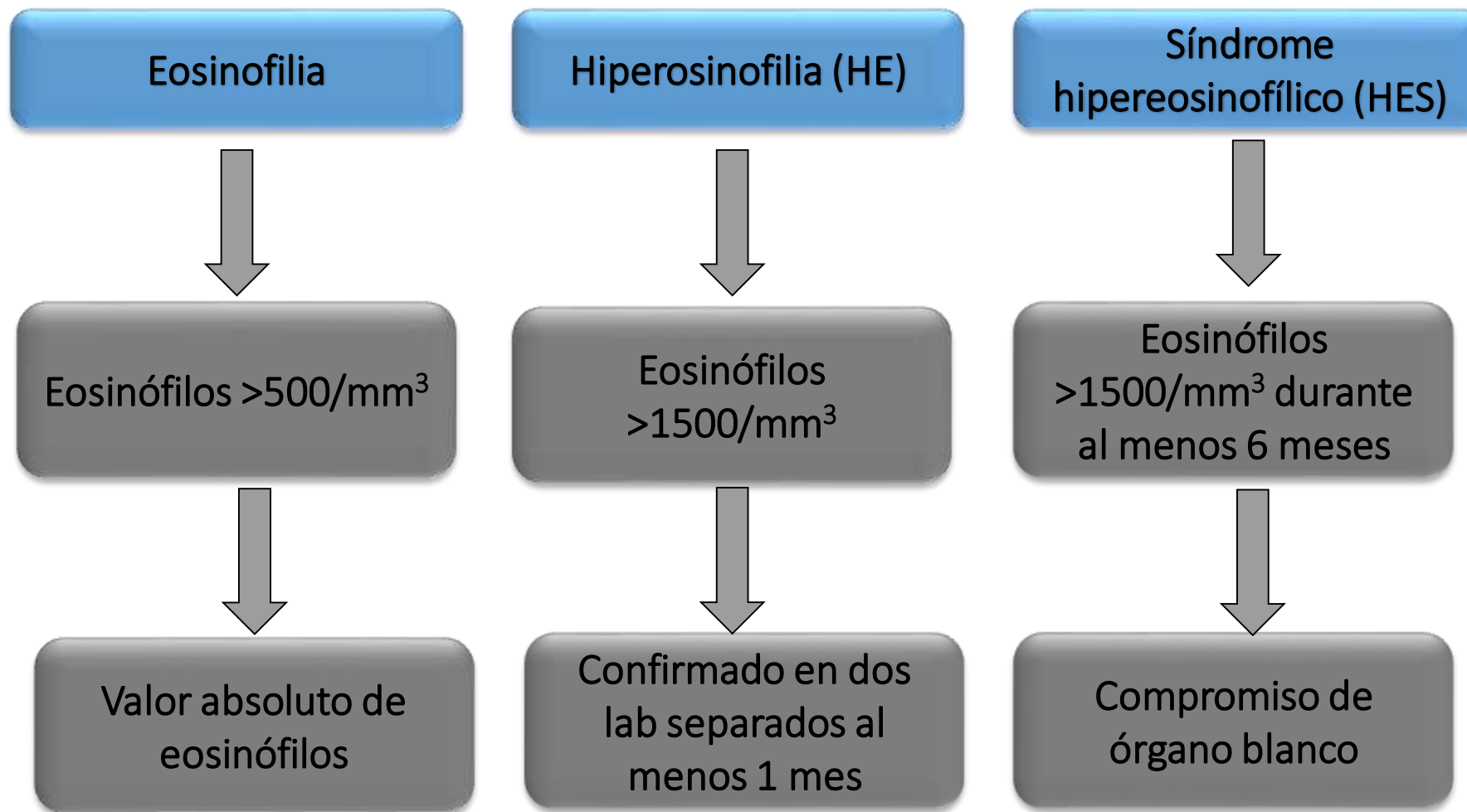
**Producción de mediadores  
lipídicos:** Leucotrienos y  
factor activador plaquetario.

Median la contracción del mm  
liso y el reclutamiento de cél.  
inflamatorias

**Liberación de citoquinas:** GM-  
CSF, TGF alfa y beta e IL.

Median remodelación de  
tejidos y fibrosis

# Definiciones



Shomali and Gotlib. AJH. 2021. doi: 10.1002/ajh.26352.

Nauman et al. BJH, 2017, 176, 553–572.

Mattis et al. Am J Clin Pathol September 2020;154:305-318.

# Definiciones

El grado de eosinofilia en SP no siempre predice con precisión el riesgo de daño orgánico

## Leve

- 500 - 1500/mm<sup>3</sup>

## Moderada

- 1500 - 5000/mm<sup>3</sup>

## Severa

- > a 5000/mm<sup>3</sup>

# Definiciones

## Eosinofilia primaria (clonal):

- Neoplasias donde las Eo forman parte del clon neoplásico.

## Eosinofilia secundaria (reactiva):

- Trastornos alérgicos
- Síndrome de Wells
- Fármacos
- Infecciones parasitarias y fúngicas
- Trastornos gastrointestinales,
- Vasculitis y enfermedades reumatológicas,
- Tumores sólidos, linfomas y leucemia linfoblástica aguda (Eo no clonal), mastocitosis sistémica (puede ser clonal),
- Síndrome hipereosinofílico de variante linfocítica,
- Otras

## Eosinofilia ideopática:

- No hay causas primarias o secundarias detectables de eosinofilia.

# Definiciones: Causas de eosinofilia

## Eosinofilia secundaria (reactiva):

- Trastornos alérgicos: Dermatitis atópica, asma, rinitis, etc. Generalmente eosinofilia leve.
- Causas dermatológicas (no alérgicas): Síndrome de Wells: Dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia.
- Secundario a drogas: Descartar DRESS (Triada: rash cutáneo, fiebre y afectación orgánica: pulmón, hígado, riñón, ganglios linfáticos o corazón)
- Enfermedades infecciosas:
  - Parasitosis (Strongyloides, Ancylostoma, Necator, Filaria, Ascaris, Toxocara, Trichinella, Schistosoma, Fasciola, Sarcoptes scabiei),
  - Inf. fúngicas (Aspergillus, Coccidioides, Histoplasma, etc),
  - Inf. bacterianas (escarlatina),
  - Inf. virales (HIV, EBV, etc)
- Enfermedades GI: EII, Enf celíaca, pancreatitis crónica, gastroenteritis eosinofílica.

Mattis et al. Am J Clin Pathol September 2020;154:305-318.

WHO 2016. Arber et al. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.

Nauman et al. BJH, 2017, 176, 553–572.

# Definiciones: Causas de eosinofilia

## Eosinofilia secundaria (reactiva):

- Enfermedades respiratorias: Síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sarcoidosis.
- Enfermedades reumatológicas: PAN, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, LES, AR.
- Neoplasias (Eo no clonal): tumores sólidos (0,5-7%: Princip. en enfermedad MTS), LH (15%), LNH (2-20%), LLA, Mastocitosis sistémica.
- L-HES: Expansión clonal de células linfoides T aberrantes en SP, con eosinofilia reactiva 2°.
- Miscelánea: Embolia de colesterol, EICH, Síndrome de Gleich (angioedema intermitente con eosinofilia), trastornos de la regulación inmune (síndrome de hiper IgE, deficiencia de DOCK8, deficiencia de PGM3), insuf. suprarrenal.

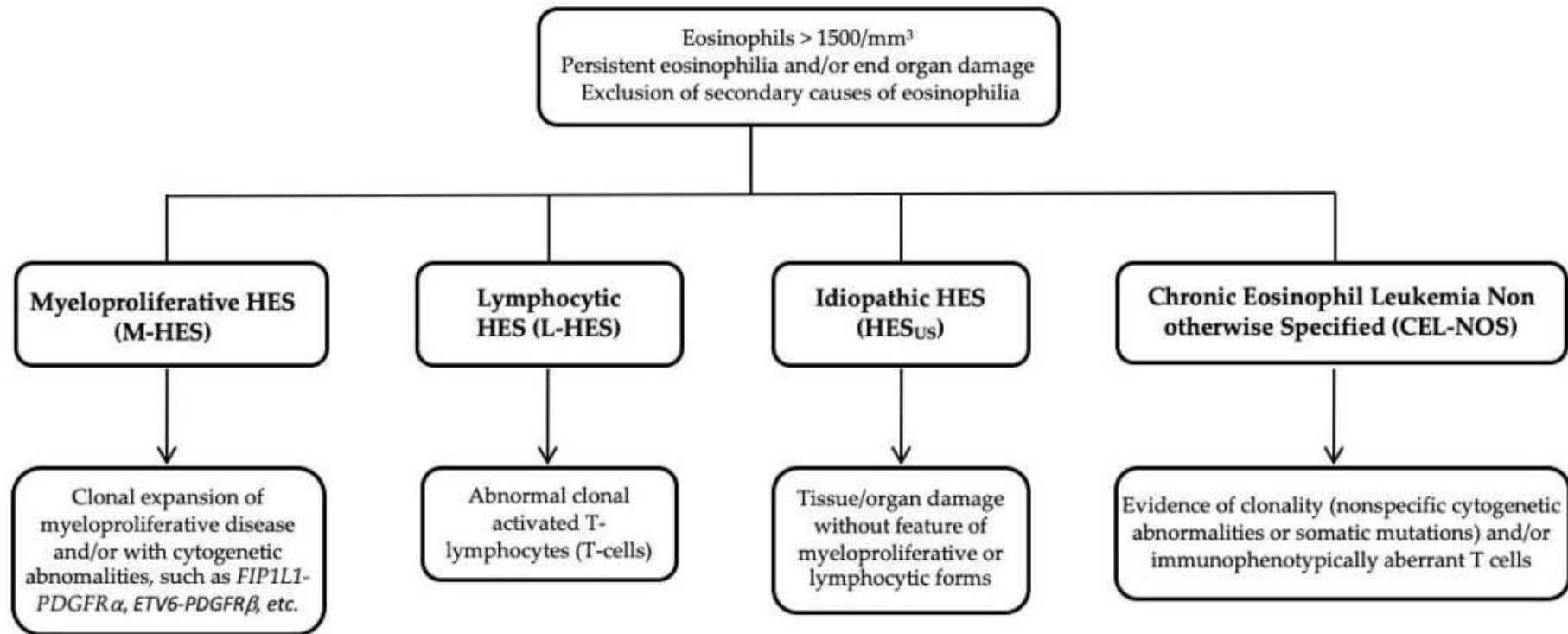


# Definiciones: Causas de eosinofilia

Eosinofilia primaria (clonal): Neoplasias donde las Eo forman parte del clon neoplásico.

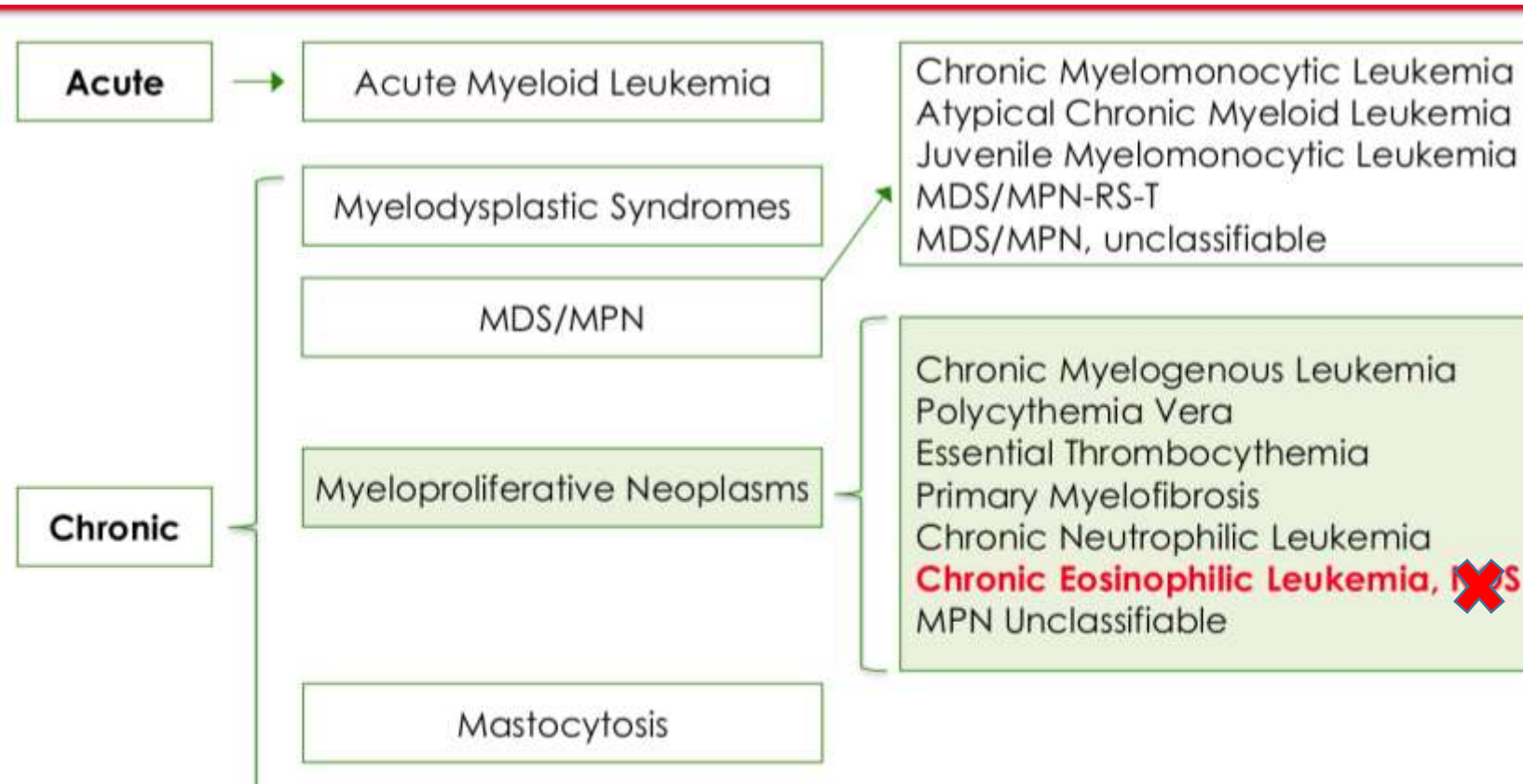
- Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y genes de fusión de tirosina kinasa (rear PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3, ETV6-ABL1).
- Leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Leucemia mielóide crónica atípica con eosinofilia (LMCa-Eo).
- Leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia (LMMC-Eo).
- Leucemia mielóide aguda con eosinofilia, t (8; 21) (q22; q22.1) o inv (16) (p13.1q22).
- Leucemia linfática aguda (Eo parte del clon neoplásico).
- Mastocitosis (Eo parte del clon neoplásico).

## Hypereosinophilic Syndromes (HES) classification



# WHO 2018

# WHO 2022



**Table 11.** Genetic abnormalities defining myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions.

<i>PDGFRA</i> rearrangement
<i>PDGFRB</i> rearrangement
<i>FGFR1</i> rearrangement
<i>JAK2</i> rearrangement
<i>FLT3</i> rearrangement
<i>ETV6::ABL1</i> fusion
Other defined tyrosine kinase fusions:
<i>ETV6::FGFR2</i> ; <i>ETV6::LYN</i> ; <i>ETV6::NTRK3</i> ; <i>RANBP2::ALK</i> ; <i>BCR::RET</i> ; <i>FGFR1OP::RET</i>

# Leucemia Eosinofílica Crónica (LEC) (WHO 2022)

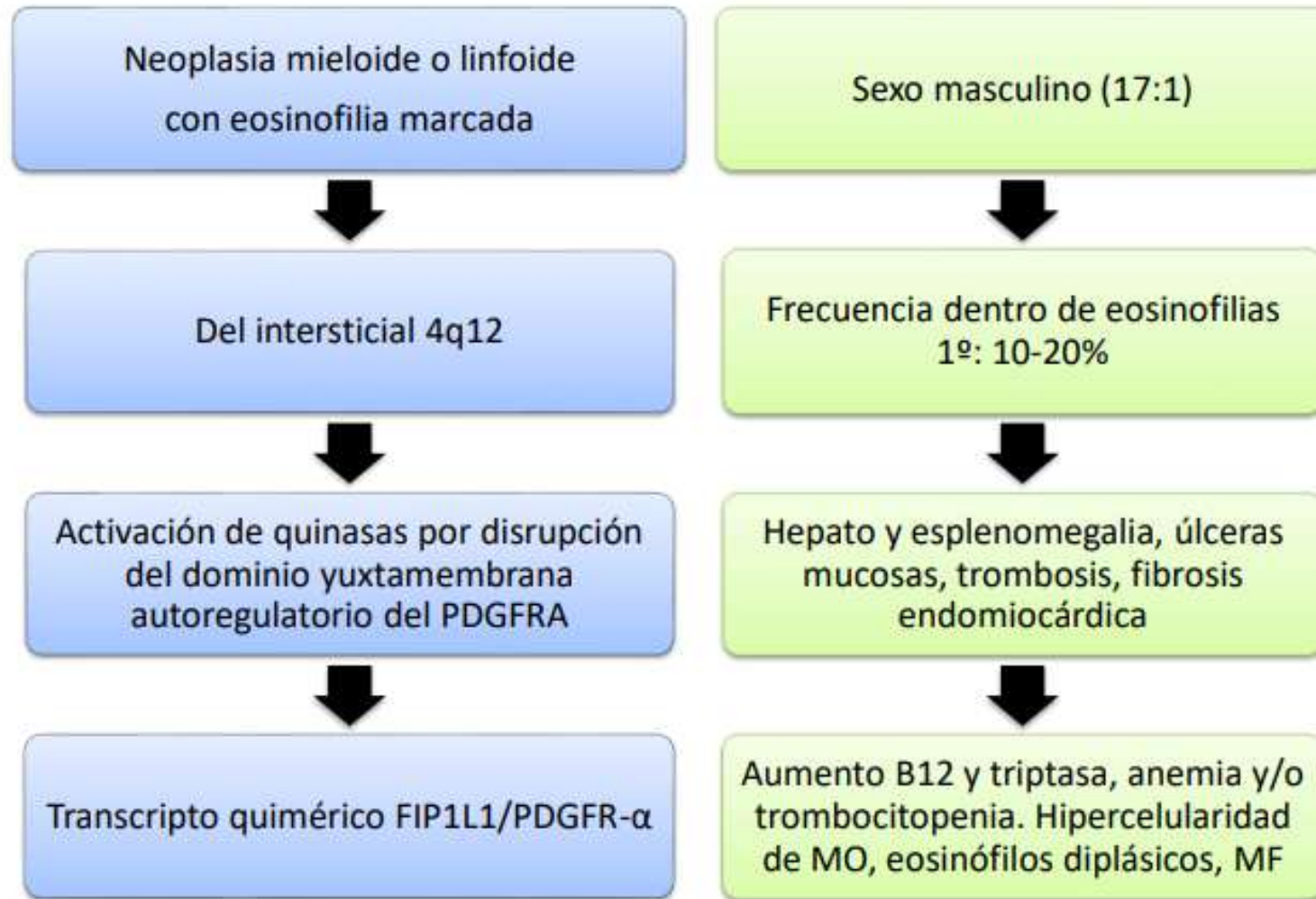
- Recuento de eosinófilos  $> 1,5 \times 10^9 / l$  persistentes por más de ~~4~~ **4 semanas**
- Proliferación MO eosinófilos y displasia eritroide o megacariocítica
- No cumple con los criterios de la OMS para BCR-ABL positivo para LMC, PV, ET, MFP, LNC, LMMC o LMCa.
- Sin reordenamiento PDGFRA, PDGFRB o FGFR1.
- Sin gen de fusión PCM1-JAK2, ETV6-JAK2 o BCR-JAK2.
- Recuento de blastos PB y BM  $< 20\%$ .
- No hay inv (16) ot (16; 16) o diagnóstico de LMA.
- Hay anomalía genética molecular o citogenética clonal, o blastos  $> 2\%$  ~~en PB~~  $> 5\%$  de BM.

## Debe confirmarse clonalidad →

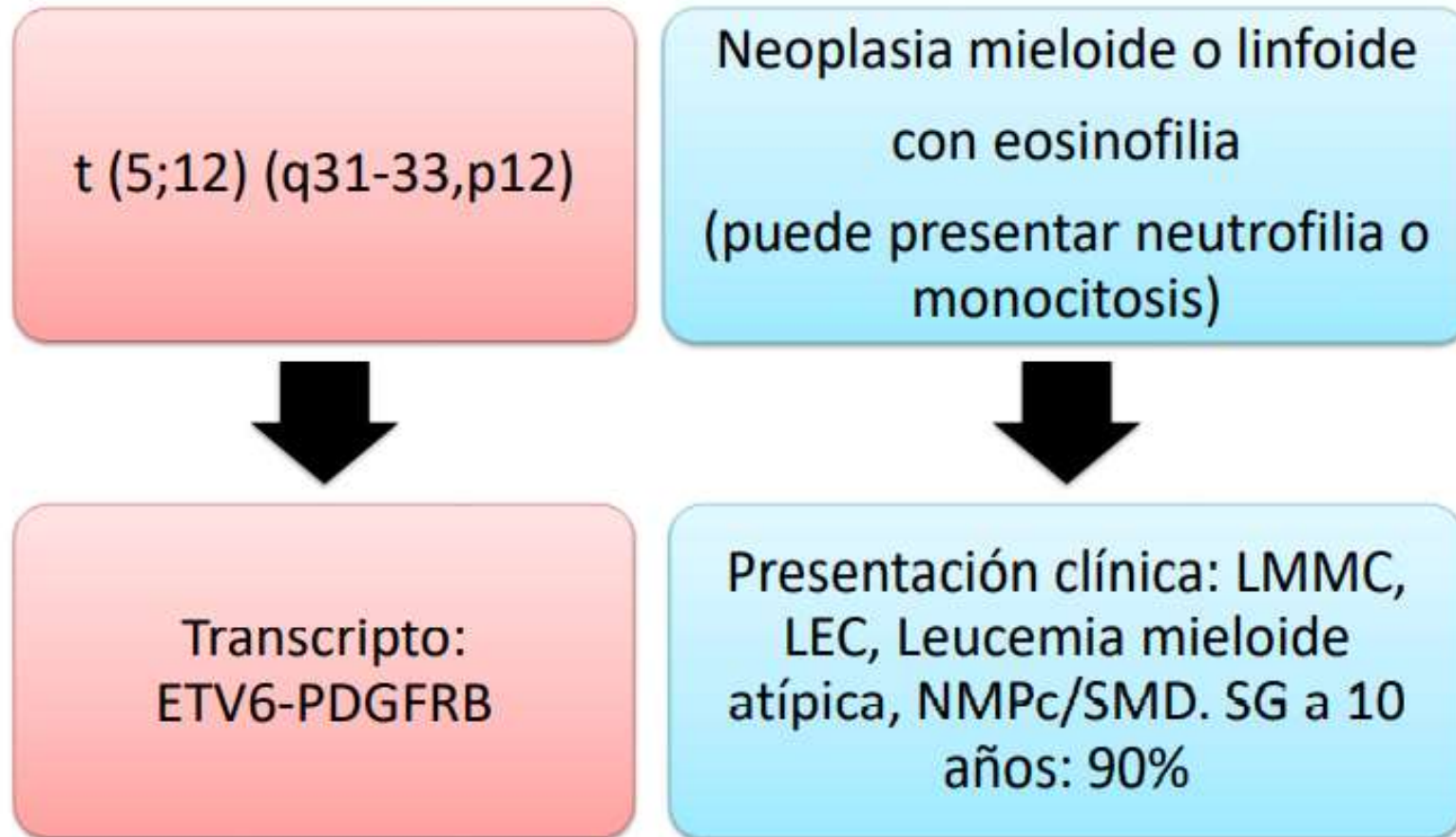
- ~~Mieloblastos  $> 19\%$~~
- Anomalías citogenéticas inespecíficas:
  - ✓ trisomía 8, isocromosoma 17.
- Translocaciones recíprocas con reordenamientos de:
  - ✓ JAK2, ABL1 y FLT3 (excepción PCM1-JAK2).
- últimamente uso de NGS: mutación somática:
  - ✓ TET2, ASXL1, IDH, JAK2, SETBP1, SF3B1, EZH2, CBL, NOTCH1

**Mediana de SG 22 meses  
Progresión a LMA.**

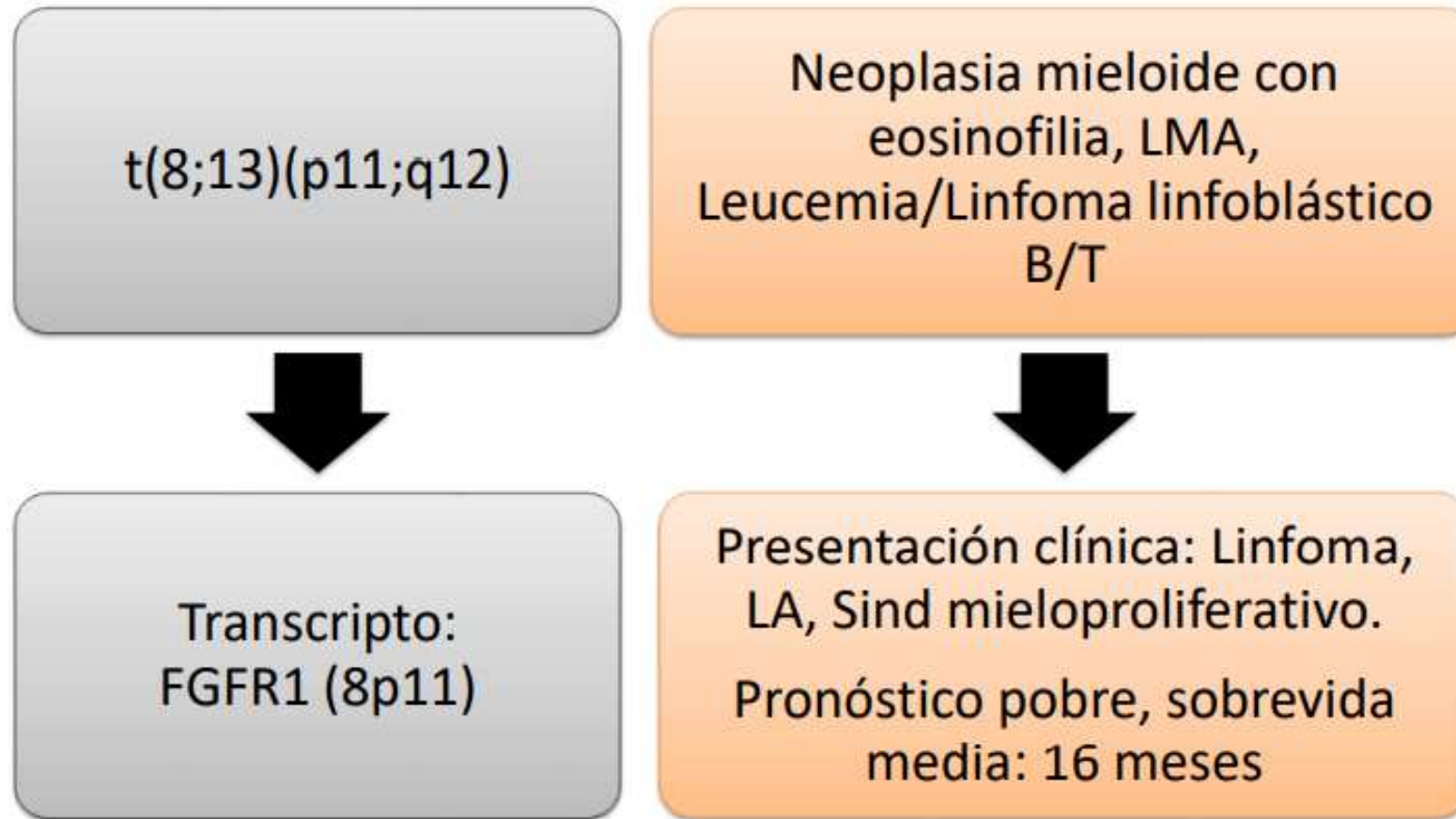
# Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y con gen de fusión de tirosina Kinasa: rearreglo PDGFRa (WHO 2022)



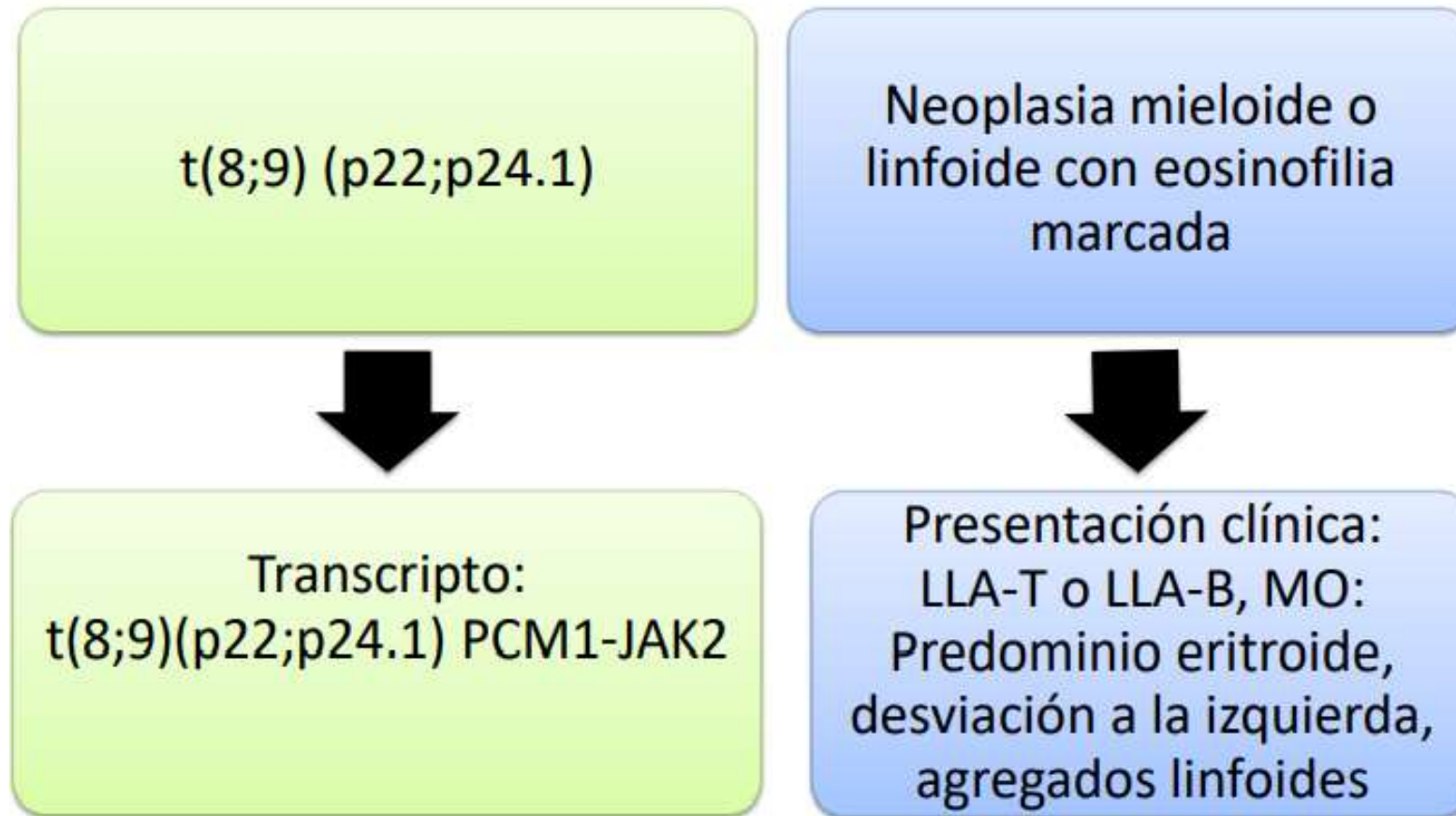
# Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y con gen de fusión de tirosina Kinasa: rearreglo PDGFRB (WHO 2022)



# Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y con gen de fusión de tirosina Kinasa: rearreglo **FGFR1**(WHO 2022)

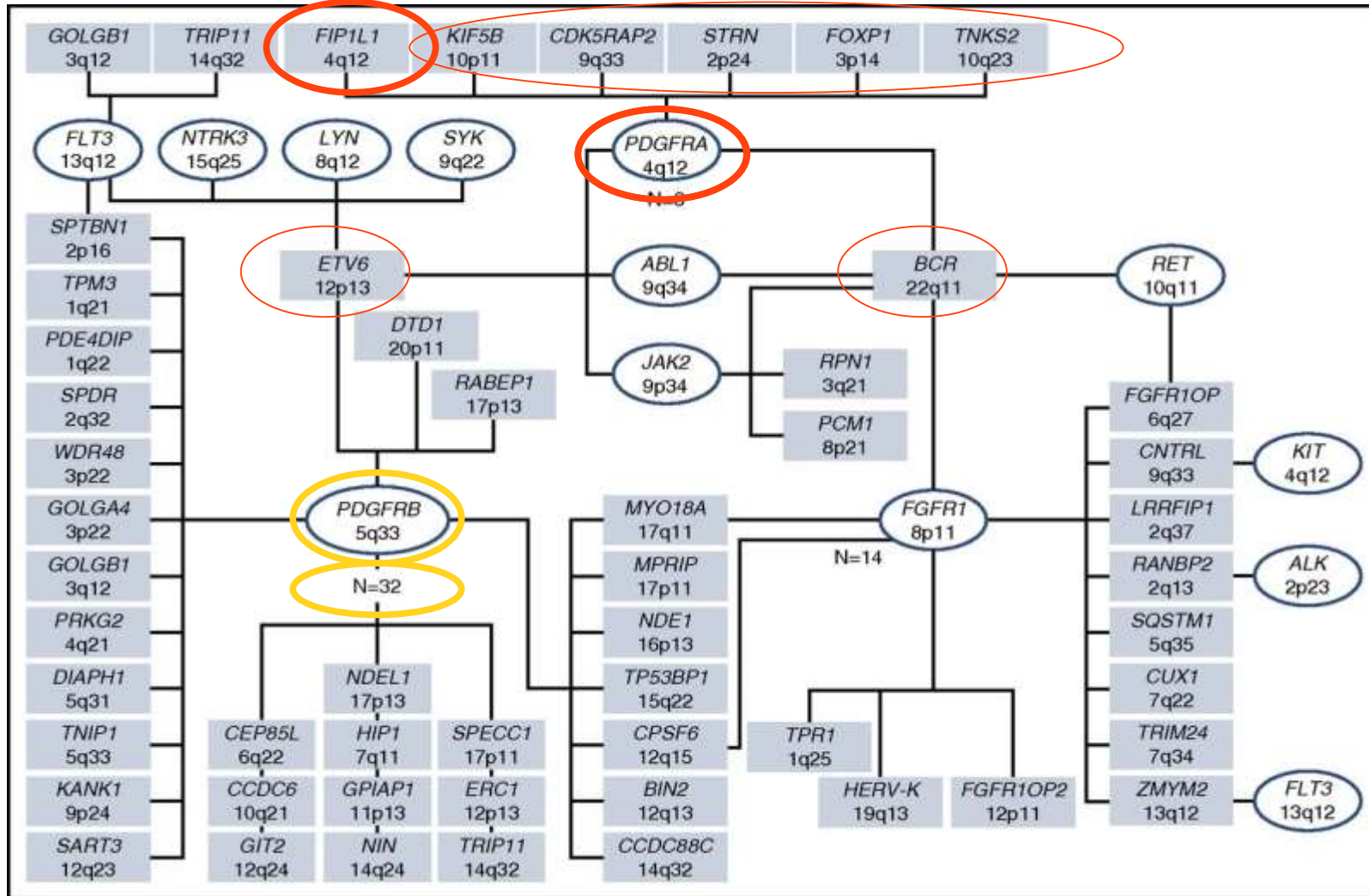


# Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y con gen de fusión de tirosina Kinasa: rearreglo PCM1-JAK2 (WHO 2022)

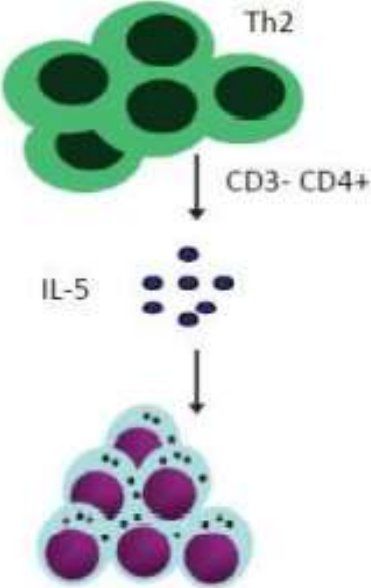
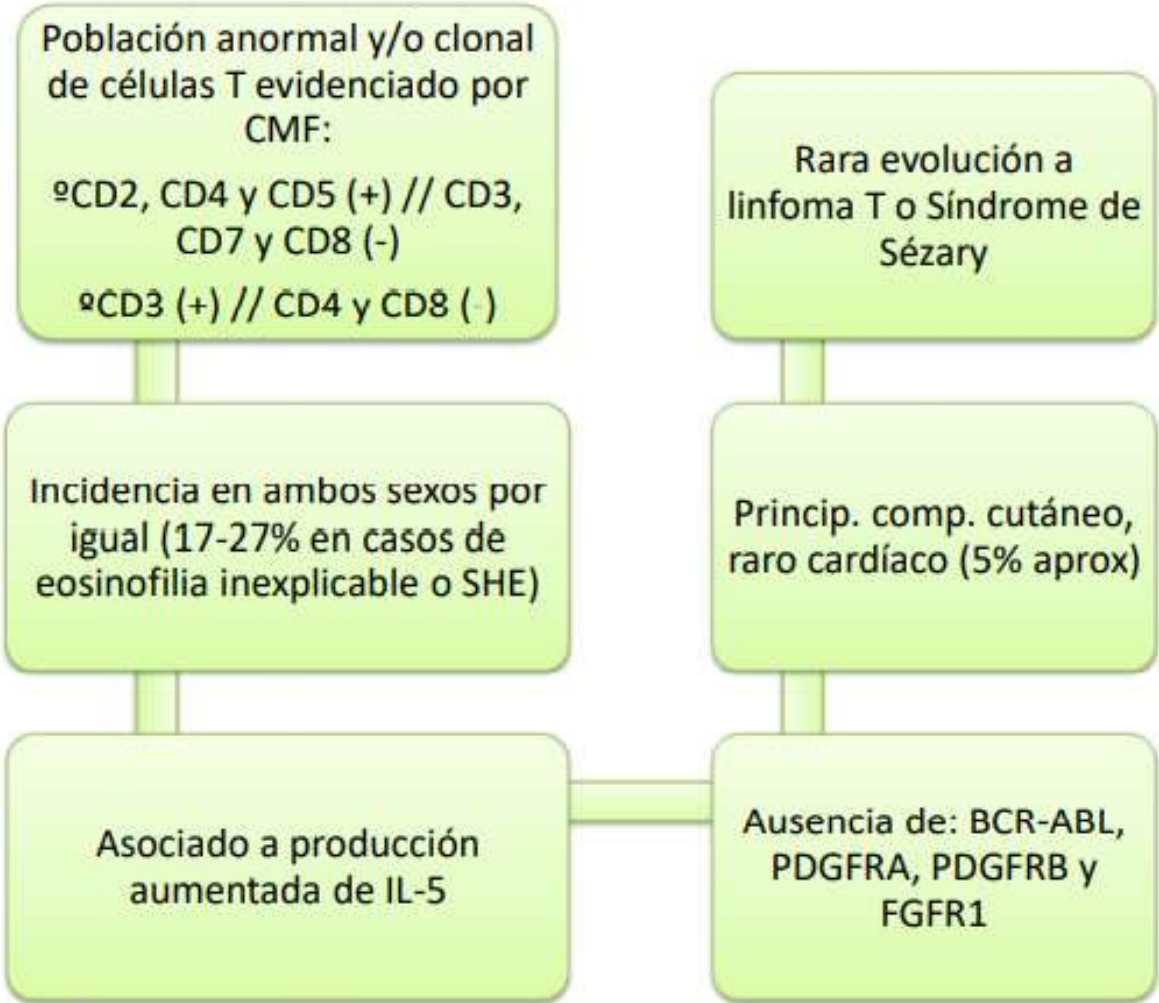




# TK fusion genes in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia



# L-HES (reactiva)



Simon et al. N Engl J Med 1999  
Lefevre et al. Medicine 2014

# Presentación Clínica

## Signos y síntomas:

- Asintomáticos,
- debilidad y fatiga,
- tos, disnea,
- mialgias,
- angioedema,
- erupción cutánea,
- fiebre y
- rinitis

## Hallazgos hematológicos: (variables)

- Leucocitosis con eosinofilia periférica.
- Eosinófilos maduros e inmaduros con diversos grados de displasia.
- Neutrofilia, basofilia, inmadurez mieloide.
- Anemia.
- Trombocitopenia, trombocitosis.
- Eosinofilia de la médula ósea (7% -57%)
- Aumento de blastos.
- Fibrosis medular.

## Daño de tejido

Enfermedad dermatológica (69%), pulmonar (44%), gastrointestinal (38%), cardíaca (20%) (solo 6% en el momento de la presentación inicial).

La insuficiencia cardíaca progresiva es una lesión orgánica mediada por eosinófilos.

Proceso fisiopatológico de múltiples etapas: infiltración de eosinófilos en tejido cardíaco → liberación de mediadores tóxicos de eosinófilos → daño endocárdico → trombo plaquetario → trombos murales → etapa fibrótica tardía → miocardiopatía restrictiva.

# Diagnóstico

- Hemograma completo y frotis sanguíneo.
- Pruebas bioquímicas de rutina que incluyen pruebas de función renal y hepática, perfil óseo, LDH.
- Velocidad de sedimentación globular y / o proteína C reactiva.
- Ensayo de vitamina B12

- Inmunoglobulina E total en suero (IgE)
- Pruebas de IgE específicas para alérgenos
- Prueba de punción cutánea para alergias específicas
- Biopsia de piel

- Anticuerpos ANA o DNA,
- Anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (CCP)
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

## Sospecha de enfermedad respiratoria:

- Imágenes adecuadas
- Broncoscopia con lavado broncoalveolar / endobronquial

- Microscopía de heces frescas para huevos, quistes y parásitos
- Pruebas serológicas para estrogiloidiasis, esquistosomiasis, filariasis, toxocariasis.

Serología HBV, HCV, HIV, CMV y parvovirus B19.

## Sospecha de linfoma, neoplasia maligna no hematológica o eosinofilia asociada a expansión de células T:

- Imágenes y biopsia de tejido adecuadas
- Estudios de inmunofenotipificación (citometría de flujo) de células T de sangre periférica y reordenamiento de genes de receptores de células T.

# Diagnóstico

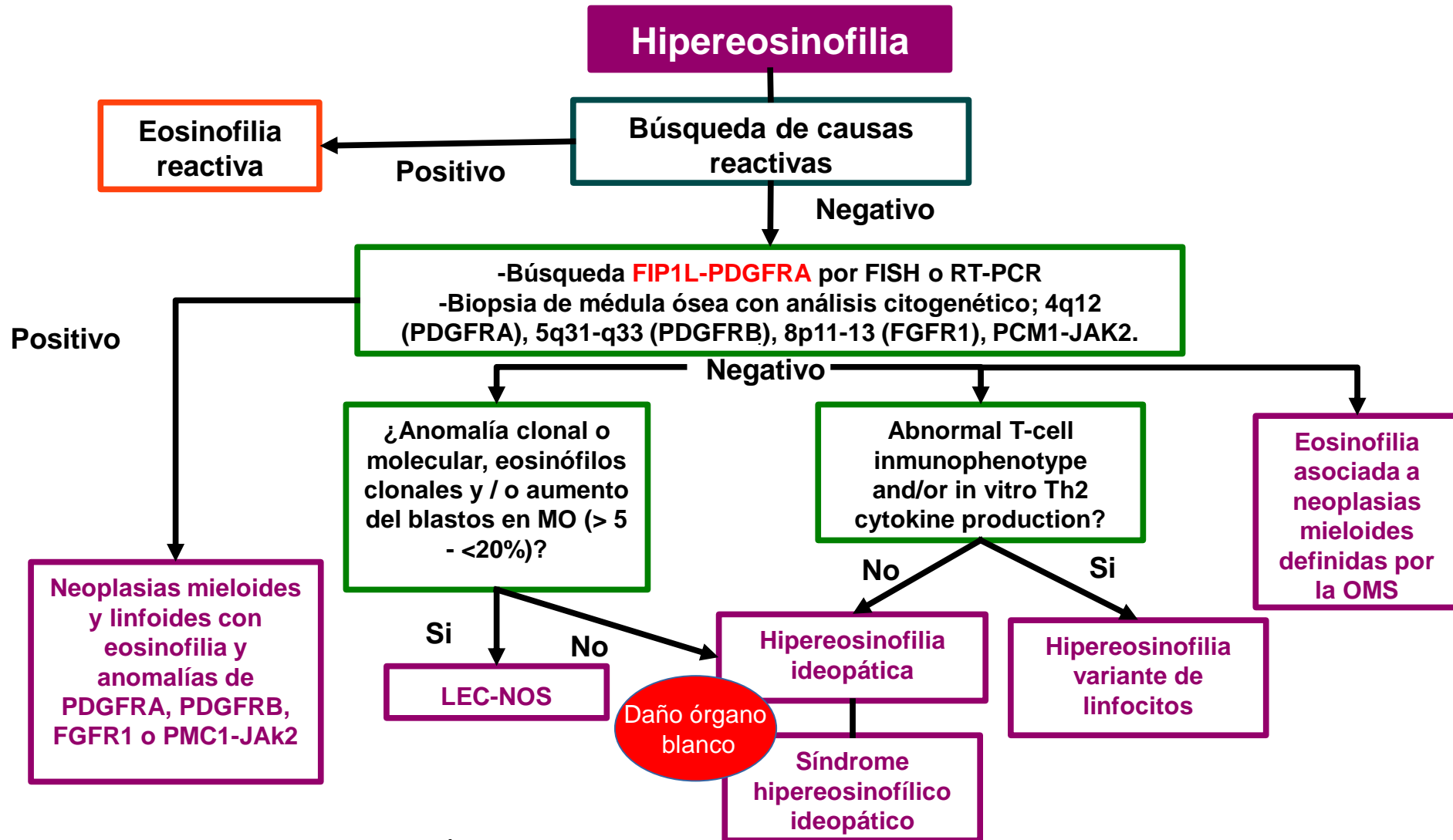
Recuento de eosinófilos  $> 1,5 \times 10^9/l$  sin una causa obvia →  
**investigar una posible neoplasia hematológica con eosinofilia clonal !!**

- Análisis de sangre periférica para FIP1L1-PDGFR A mediante FISH o RT-PCR.
- Triptasa sérica si el diagnóstico diferencial incluye LEC o mastocitosis sistémica.
- Aspirado de médula ósea, análisis citogenético, inmunofenotipificación de
- linfocitos de sangre periférica y médula ósea y análisis de reordenamiento del gen del receptor de células T.
- Pruebas adicionales: rear BCRABL, PDGFRB, JAK2, FGFR1 y KIT.
- Se debe considerar la posibilidad de mastocitosis sistémica u otra neoplasia mieloide.

## **Evaluación de posibles daños en órganos diana asociados a eosinófilos**

- Radiografía de tórax y / o tomografía computarizada (TC) del tórax,
- ecocardiografía,
- troponina T sérica,
- pruebas de función pulmonar.

# Algoritmo diagnóstico



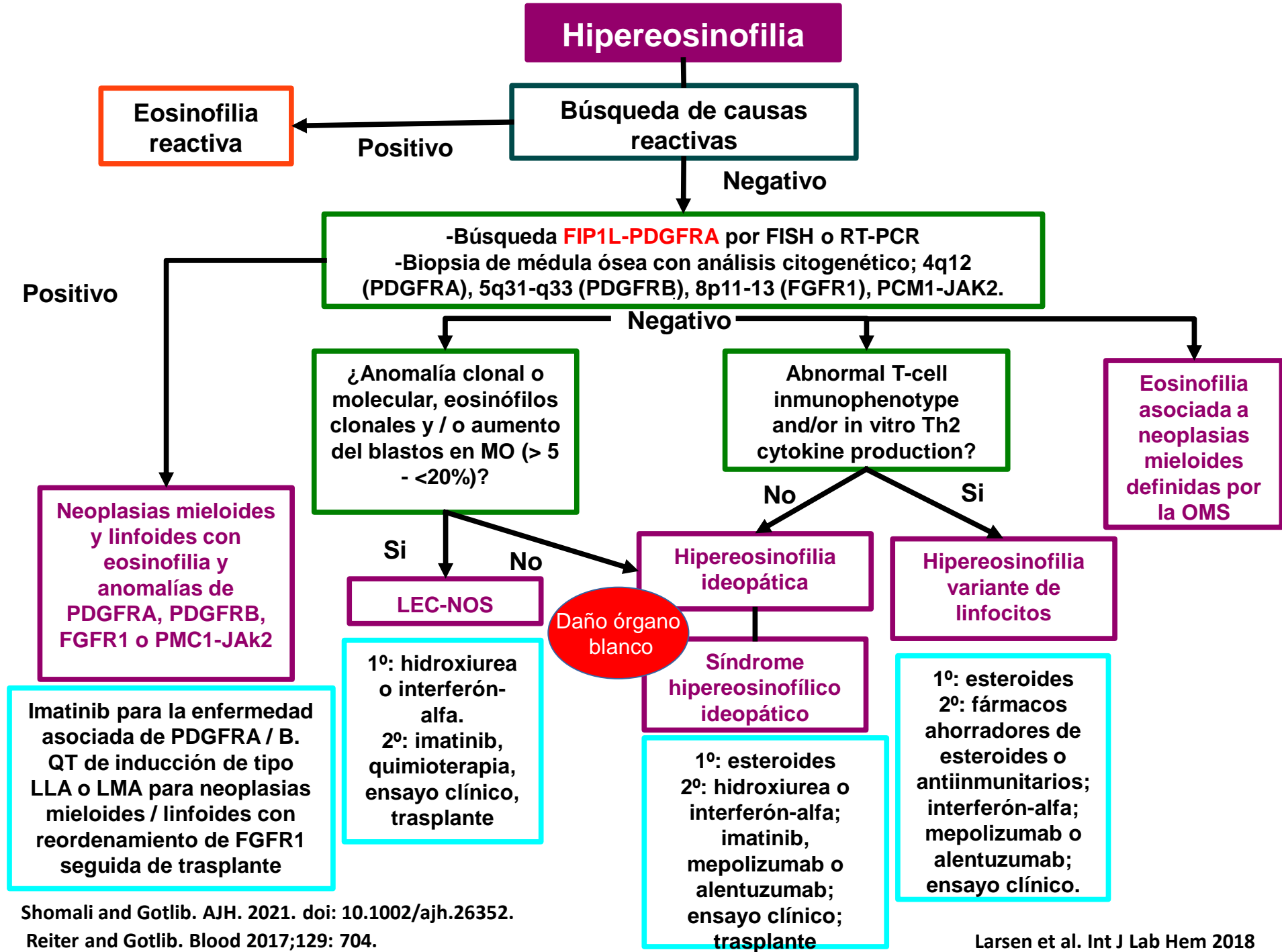
# NO olvidar!

## Daño de órganos diana asociado a eosinófilos

- Complicaciones cardíacas, neurológicas o tromboembólicas y / o
- Eosinófilos >  $100 \times 10^9 / l$ .

## Terapia urgente

- Corticosteroides 1 mg / kg a 1 g de metilprednisolona.
- Si tiene antecedentes de exposición potencial a *Strongyloides stercoralis*: Ivermectina 200 mcg / k / d x 2 días.



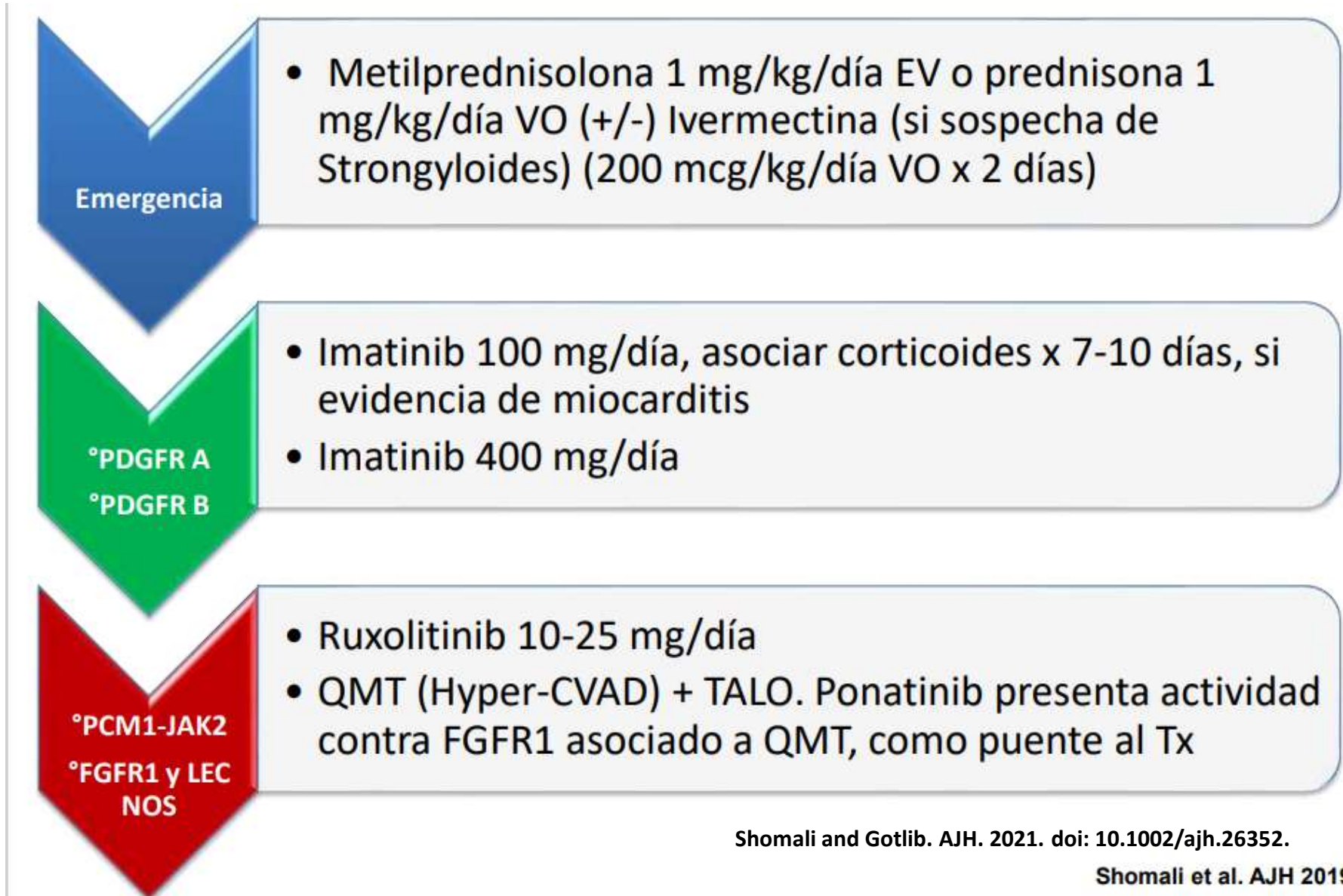
Shomali and Gotlib. AJH. 2021. doi: 10.1002/ajh.26352.

Reiter and Gotlib. Blood 2017;129: 704.

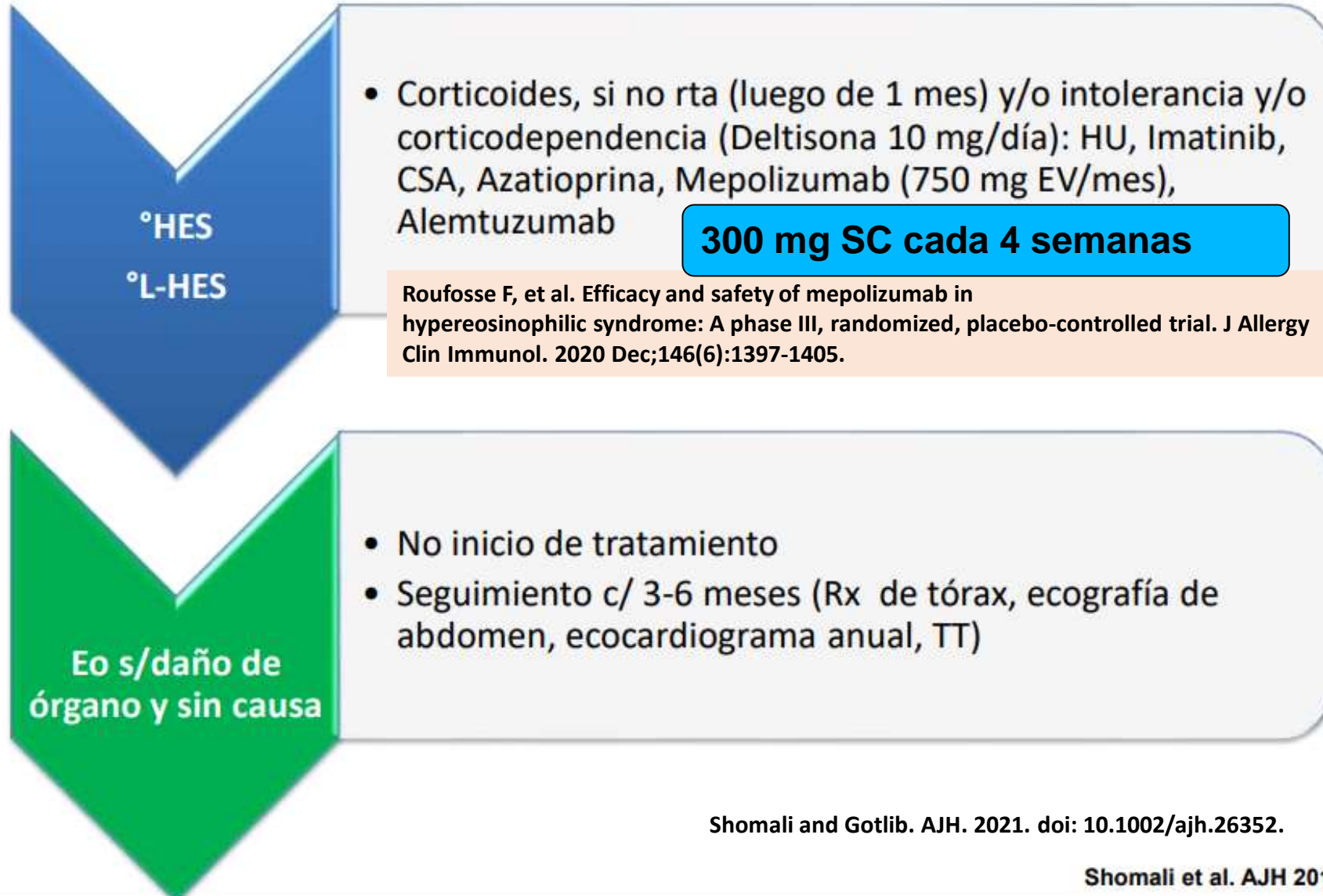
Larsen et al. Int J Lab Hem 2018



# Tratamiento



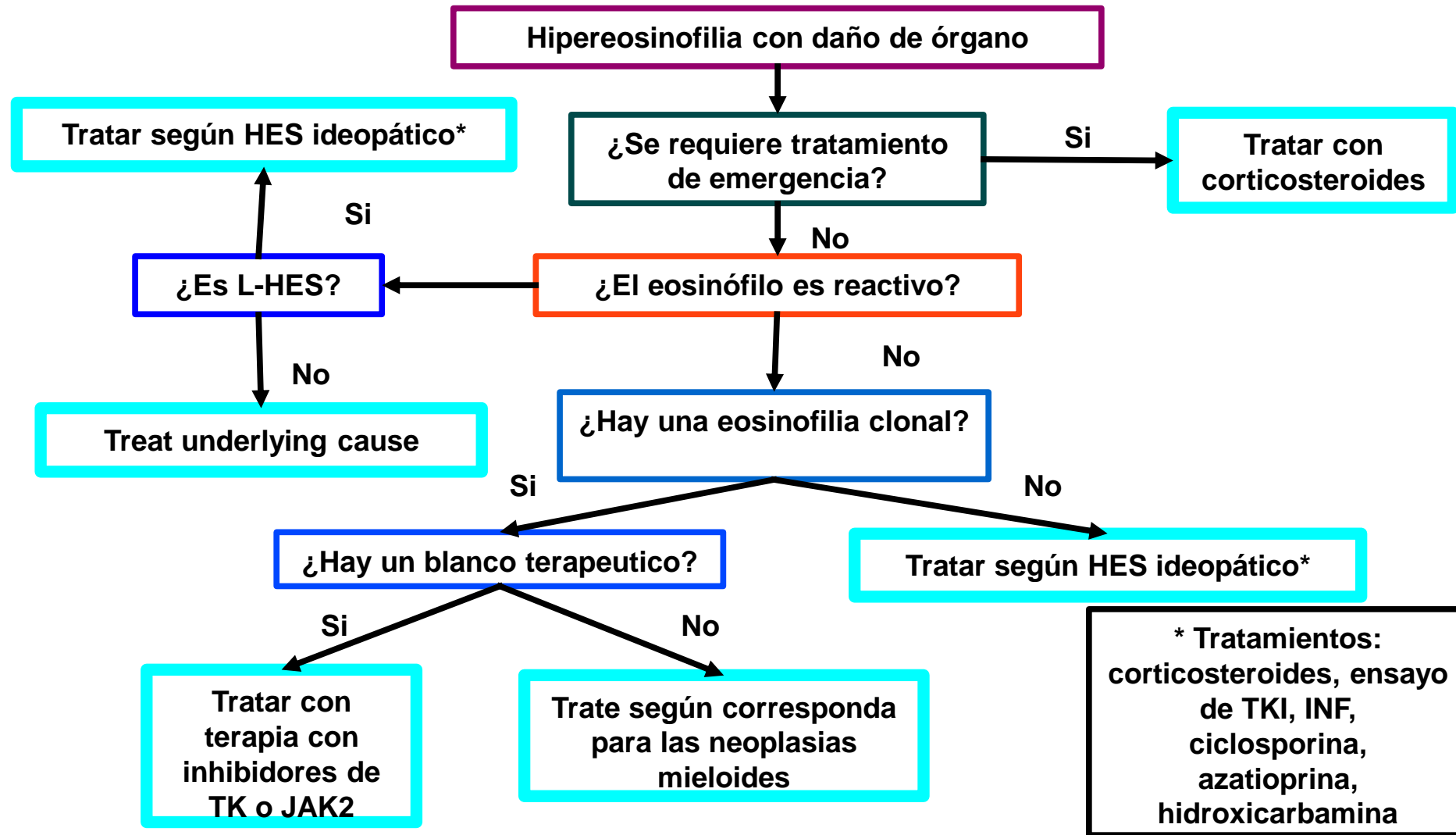
# Tratamiento



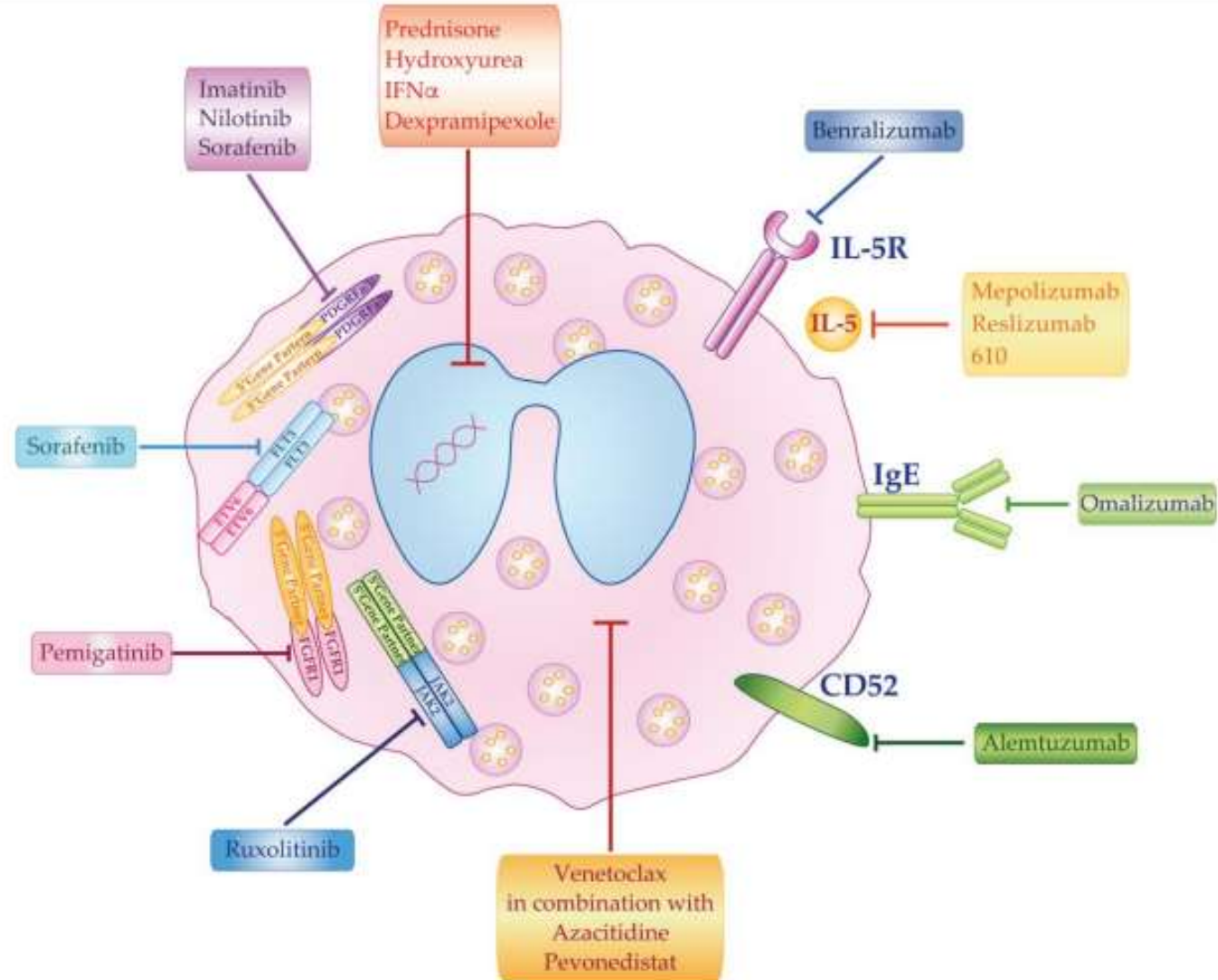
Shomali and Gotlib. *AJH.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26352.

Shomali et al. *AJH* 2019

# Tratamiento



# Tratamiento



# Conclusiones

- Grupo heterogéneo de trastornos.
- Trastornos no hematológicos (secundarios o reactivos) y hematológicos (primarios, clonales) con potencial de daño de órganos diana.
- El pronóstico y la elección del tratamiento dependen no solo del grado de eosinofilia y la gravedad de la afectación orgánica, sino también de la etiología de la eosinofilia.
- Los casos asintomáticos y sin daño de órgano blanco y sin causa identificable, no requieren tratamiento y debería realizarse un monitoreo periódico.
- Futuro: NGS será una herramienta importante para la identificación de la eosinofilia clonal y para la identificación de objetivos accionables de tratamiento.