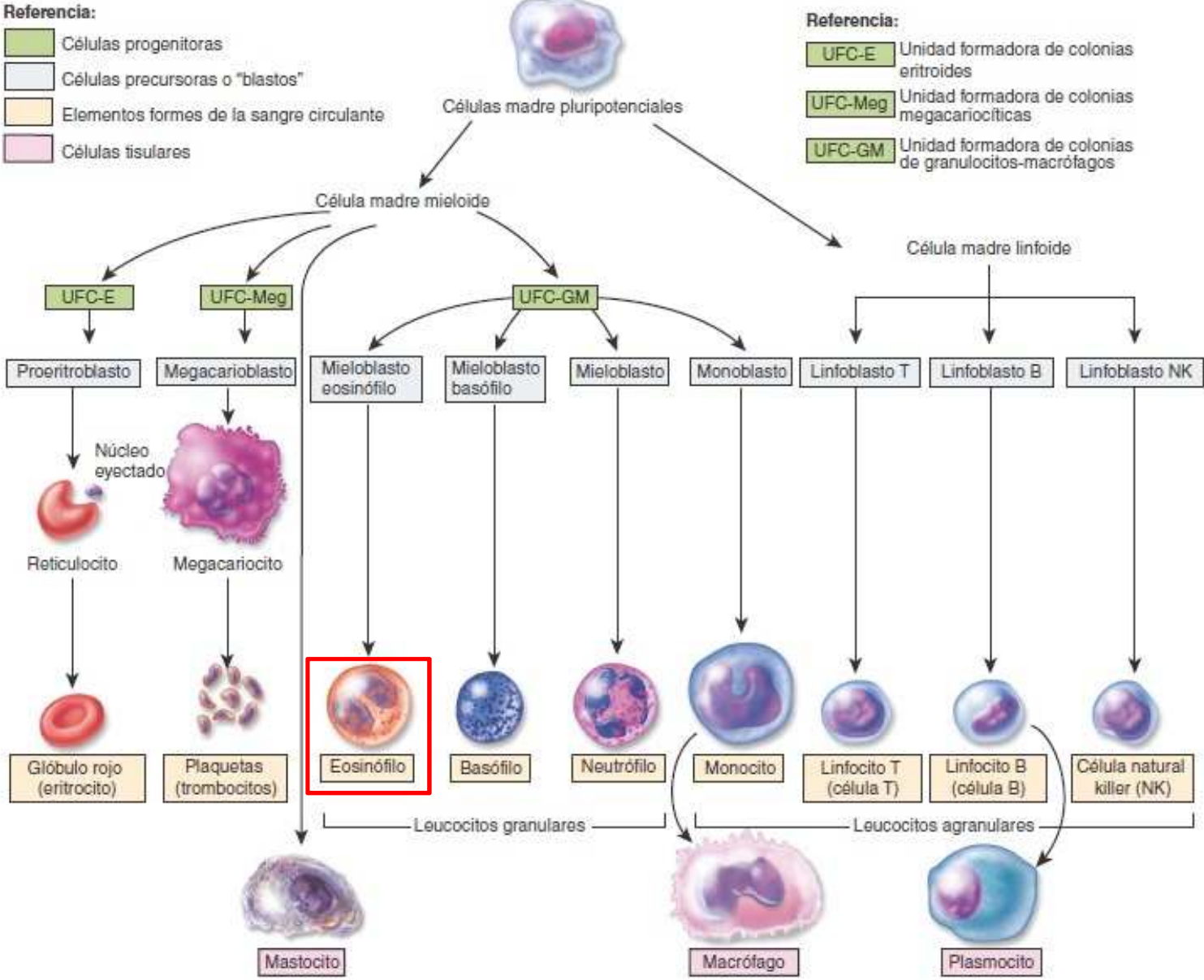


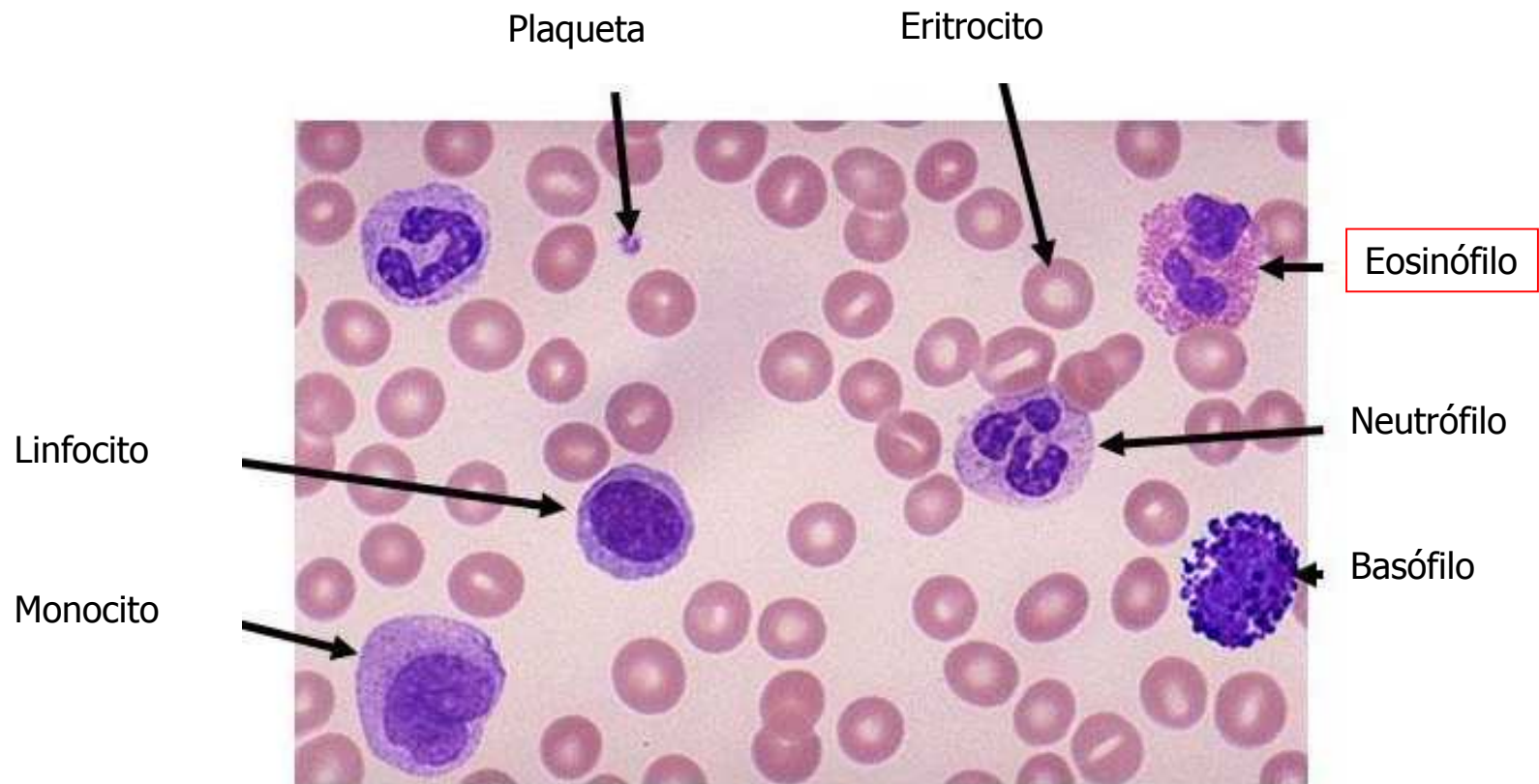


Eosinofilia

Núria López
Servei de Pediatria
Hospital del Mar

Los eosinófilos son glóbulos blancos producidos en la médula ósea



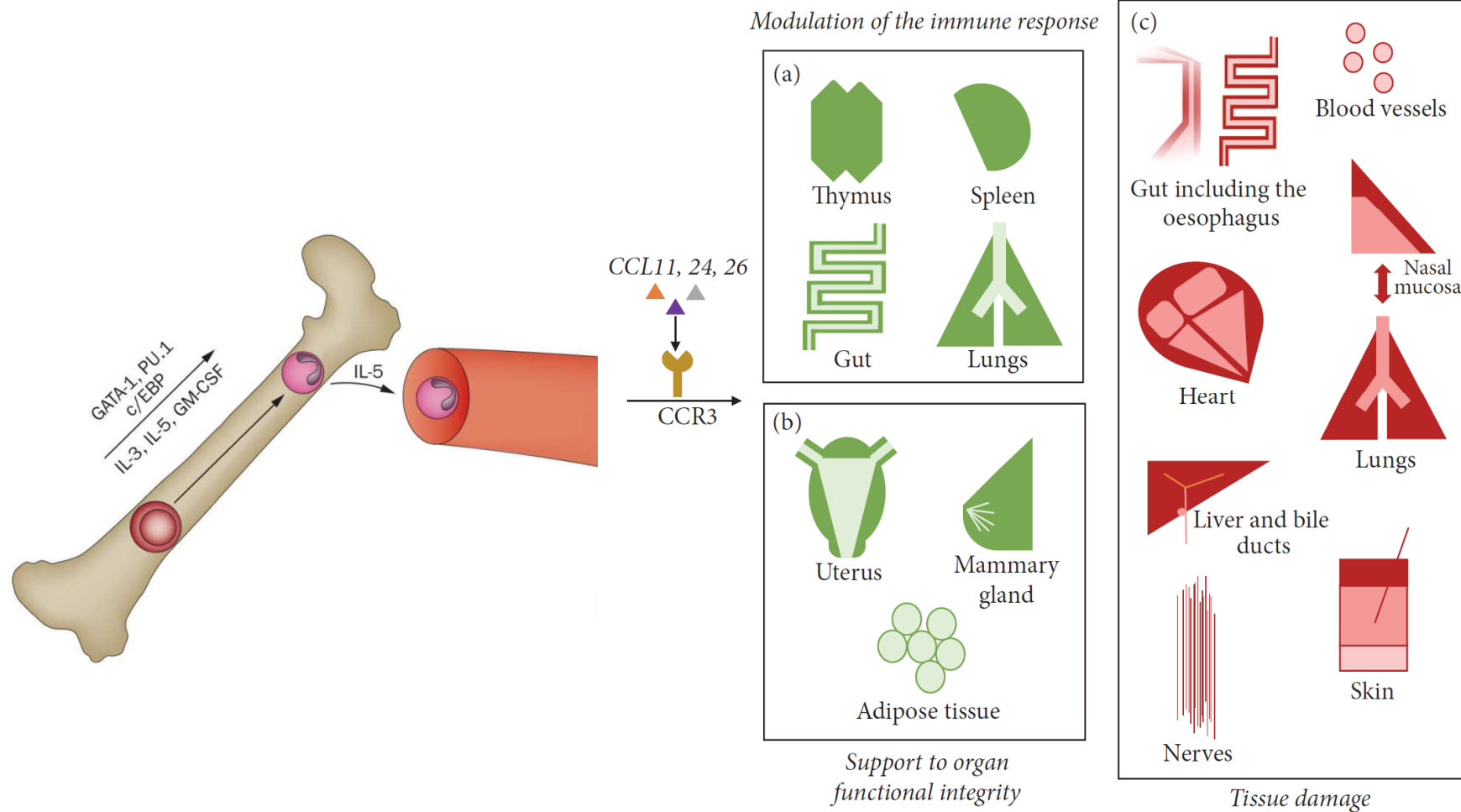


Se caracterizan por la presencia de gránulos que se tiñen de rosa con la tinción de eosina

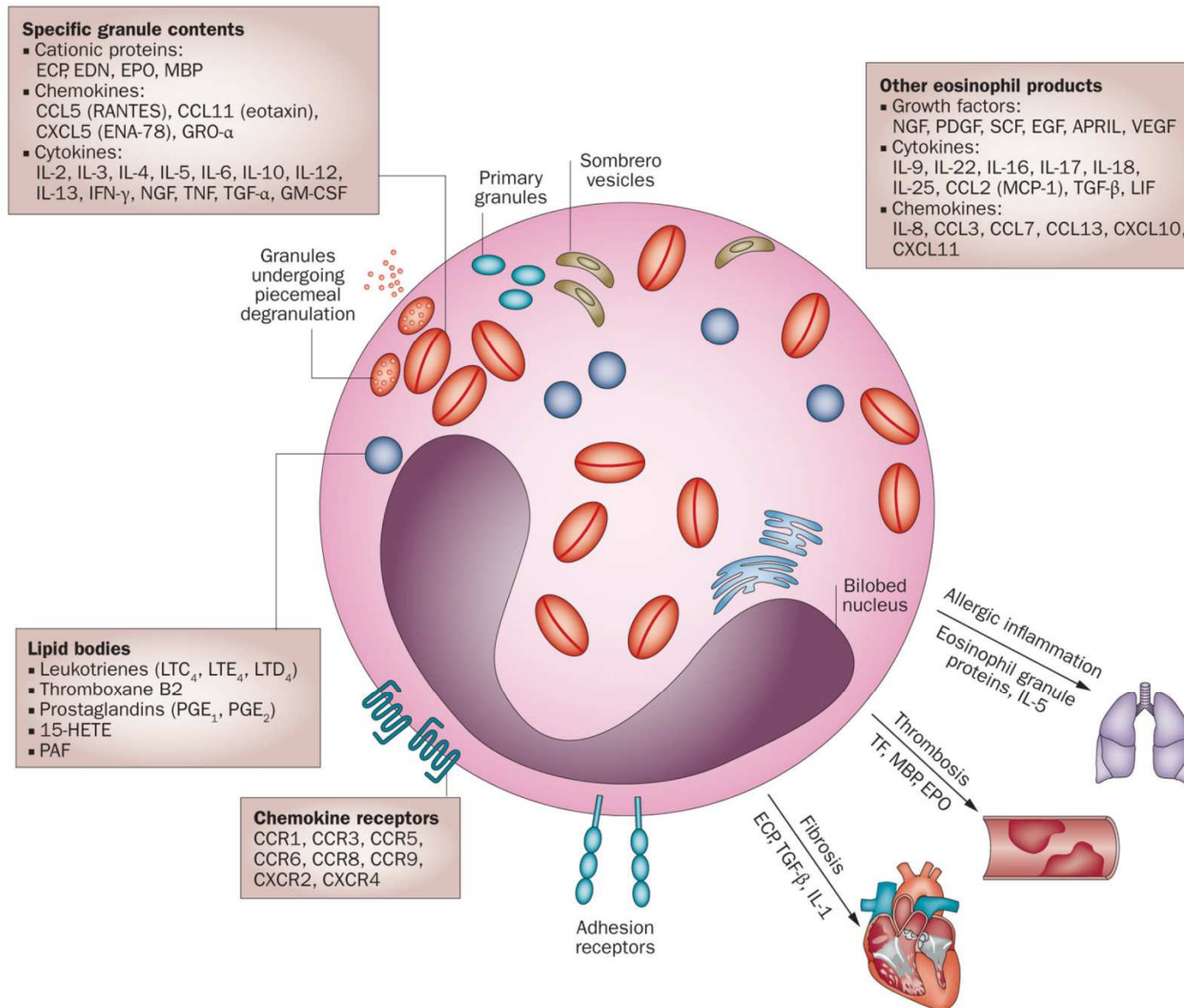
Médula ósea

Sangre

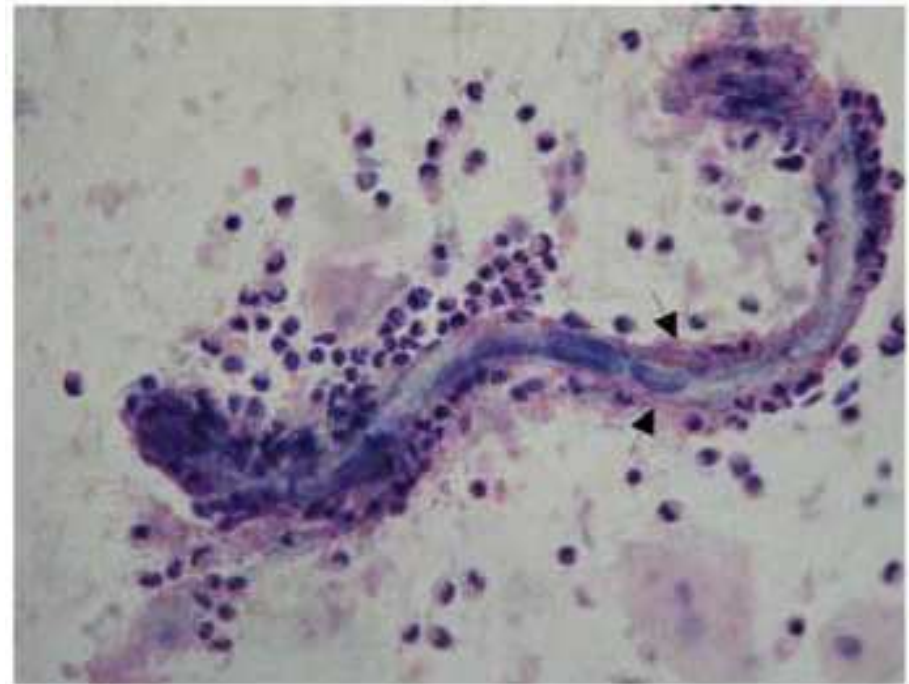
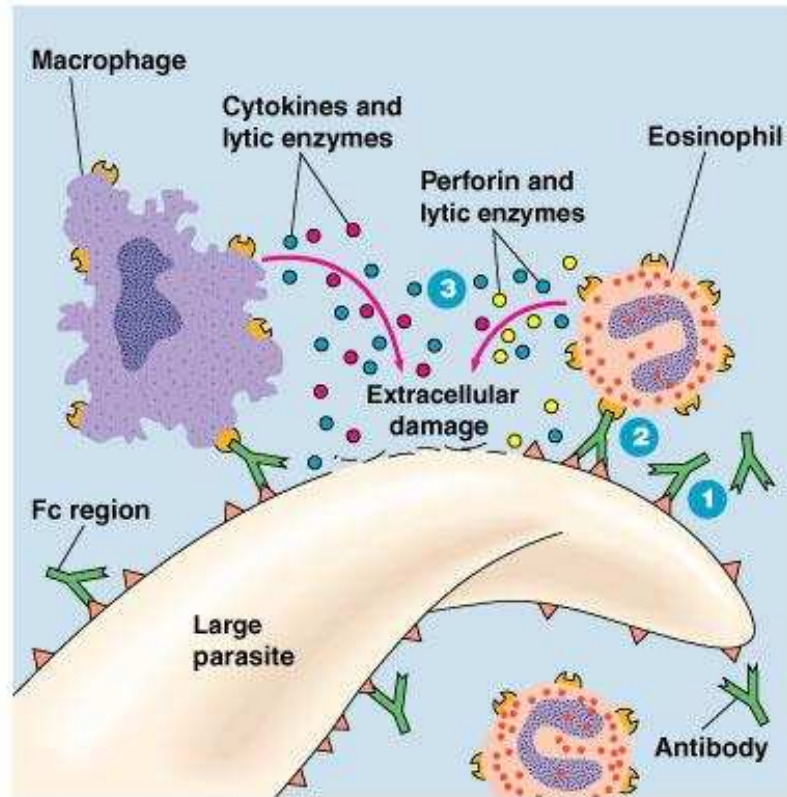
Tejidos



La función de los eosinófilos aún no está bien definida



La composición de sus gránulos contiene moléculas citotóxicas, proinflamatorias e inmunomoduladoras



La cifra de eosinófilos en sangre periférica se interpreta en base al **recuento total** (no el porcentaje)

Cifra normal: 50-500 eosinófilos totales

Las cifras varían con la edad:

- recién nacido normal hasta 850
- niño normal hasta 700
- adulto normal hasta 500

El sexo o la etnia no influyen en la cifra total

Ritmo circadiano (mayor número durante la noche)

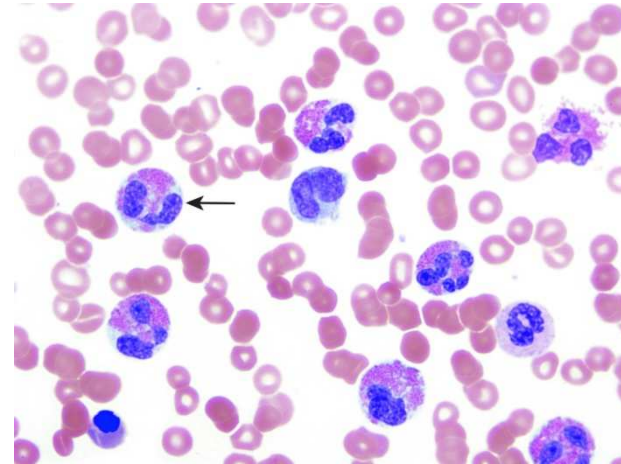
Eosinopenia: <50 eosinófilos totales

Causas

- Glucocorticoides sistémicos, síndrome de Cushing
- Infecciones víricas
- Infecciones bacterianas (ej. fiebre tifoidea)

Eosinofilia: >500 eosinófilos totales

Leve	500-1499
Moderada	1500-4999
Grave	≥5000



Eosinofilia transitoria es relativamente frecuente en niños, normalmente irrelevante

Eosinofilia leve <1500 sin otras alteraciones clínico-analíticas suele ser un hallazgo benigno y no precisa más estudios, excepto si estancia previa en países endémicos de infección por parásitos helmintos

Hipereosinofilia se define como una cifra ≥ 1500 en al menos 2 ocasiones separadas ≥ 1 mes y debe ser estudiada

Eosinofilia >20000 es un criterio de ingreso hospitalario para estudio inmediato

Eosinofilia >100000 es un criterio de ingreso hospitalario y tratamiento urgente (corticoides)

Es difícil establecer la causa exacta solo por el valor del recuento de eosinófilos

Causas eosinofilia

Primaria o clonal

Mutación en médula ósea propaga la expansión de un clon de eosinófilos

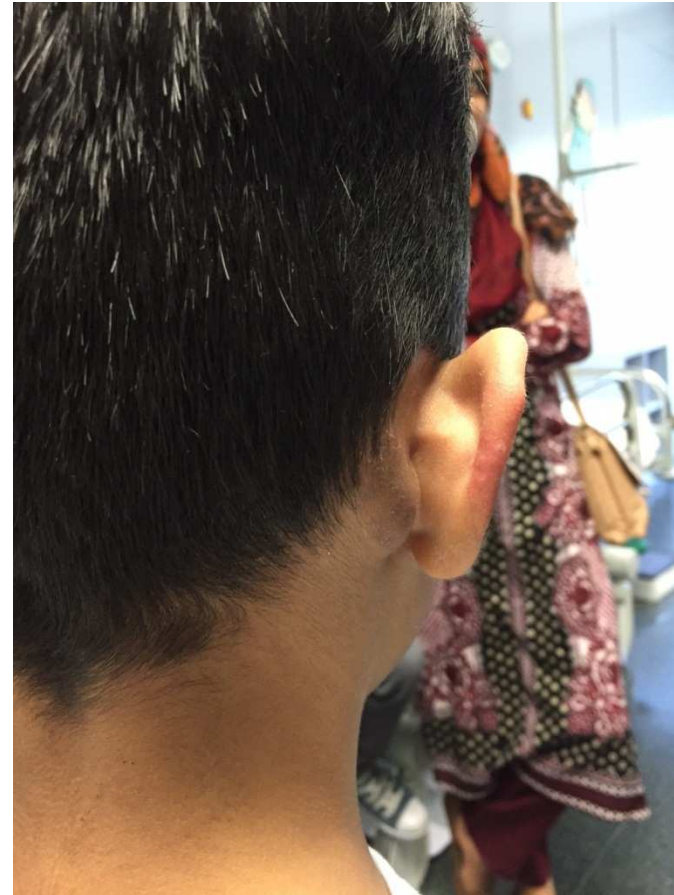
- **Trastornos hematológicos:** síndromes hipereosinofílicos (hipereosinofilia >6 meses no filiada con lesión tisular asociada) mieloproliferativos, linfoproliferativos o idiopáticos, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide, leucemia linfocítica aguda de células B, mastocitosis sistémica

Secundaria o reactiva

Enfermedad estimula citoquinas IL-3, IL-5 y GM-CSF aumentando producción eosinófilos

- **Infecciones:** parásitos (**helmintos**, algunos protozoos, sarna, miasis), hongos (aspergilosis), virus (VIH, HTLV), *H. pylori*
- **Alergia:** asma, rinitis, dermatitis atópica, urticaria, hipersensibilidad a fármacos (DRESS) o alimentos (APLV, huevo, EoE)
- **Inmunodeficiencias:** síndrome hiperIgE (STAT3, DOCK8), LRBA, WAS, IPEX, Ommenn, ALPS
- **Trastornos hematológicos no clonales:** linfoma Hodgkin, LNH
- **Tumores:** cervix, colon, pulmón, vejiga
- **Enfermedades autoinmunes:** Addison, EII, celiacía, LES, dermatomiositis, vasculitis, Kimura

En nuestro medio la causa más frecuente de eosinofilia leve-moderada son los procesos alérgicos
En países con pocos recursos la causa más frecuente es la infección por helmintos



Niño de 8 años que consulta por adenopatías retroauriculares de 2 años de evolución, procedente de Pakistan, eosinofilia leve (940) e IgE elevada (1331)

ENFERMEDAD DE KIMURA

Fármacos y eosinofilia

Antiinfecciosos: penicilinas, cefalosporinas, fosfomicina, metronidazol, cotrimoxazol, antituberculosos, quinolonas, glicopéptidos, linezolid, meropenem, cloroquina, abacavir, nevirapina

Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, valproato, lamotrigina

Antidepresivos: amitriptilina, fluoxetina

Antipsicóticos: clorpromazina, olanzapina

Antiinflamatorios: AAS, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, colchicina

Antihipertensivos: captopril, espironolactona

Otros: omeprazol, ranitidina, metotrexate, alopurinol



Chica de 16 años que consulta por fiebre y eritrodermia, leucocitosis con eosinofilia (4320), elevación de transaminasas, en tratamiento con levetiracetam hace 1 año y eslicarbazepina hace 1 mes por epilepsia

SINDROME DE DRESS

Infecciones por parásitos y eosinofilia

Helmintos

Strongyloides stercoralis

Toxocara canis

Uncinarias (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)

Ascaris lumbricoides

Hymenolepis nana

Schistosoma sp

Filarias (*Loa Loa*, *Onchocerca volvulus*, *Mansonella perstans*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*)

Otros: *Trichinella spiralis*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Fasciola hepática*

Trichuris trichiura y los oxiuros producen eosinofilia ausente o leve

Protozoos

Cystoisospora belli

Dientamoeba fragilis

Sarcocystis sp

Producen eosinofilia leve y transitoria

Otros protozoos patógenos como *Plasmodium sp* (malaria), *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*, y no patógenos como *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Blastocystis hominis* no producen eosinofilia

Ectoparásitos

Sarna

Miasis

Infecciones por helmintos: tipo de transmisión

<i>Ascaris lumbricoides</i>	Fecal-oral
<i>Trichuris trichiura</i>	Fecal-oral
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Larvas en suelo penetran piel
<i>Hymenolepis nana</i>	Fecal-oral Autoinfección
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Larvas en suelo penetran piel Autoinfección
<i>Toxocara canis</i>	Fecal-oral
<i>Trichinella spiralis</i>	Ingesta alimento contaminado (cerdo)
<i>Taenia solium</i>	Ingesta alimento contaminado (cerdo) Cisticercosis: Fecal-oral
<i>Echinococcus granulosus</i>	Fecal-oral (contacto con perros y ovejas)
<i>Fasciola hepática</i>	Ingesta alimento contaminado (berros)
<i>Schistosoma haematobium</i> <i>mansoni</i>	Larvas en agua dulce (ríos, lagos) penetran piel
<i>Filarias</i>	Picadas insecto (mosquito, tábano, mosca negra)

Infecciones por helmintos: clínica

Hasta un 50% de los pacientes no presenta síntomas

<i>Ascaris lumbricoides</i>	Síndrome Loeffler*, dolor abdominal y diarrea, obstrucción intestinal o biliar
<i>Trichuris trichiura</i>	Diarrea inflamatoria, prolapso rectal, anemia ferropénica
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Síndrome Loeffler*, dolor abdominal y diarrea, anemia ferropénica
<i>Hymenolepis nana</i>	Dolor abdominal y diarrea
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Síndrome Loeffler*, dolor abdominal y diarrea, larva currens, hiperinfestación en inmunodeprimidos (íleo paralítico y sepsis por GN; eosinofilia y serología -, heces +)
<i>Toxocara canis</i>	Larva migrans visceral (dolor abdominal, HEM, hepatitis, tos y sibilantes), ocular
<i>Trichinella spiralis</i>	Fiebre, diarrea, mialgias y edema periorbitario
<i>Taenia solium</i>	Dolor abdominal, diarrea, convulsiones por LOE quísticas SNC (larvas cisticercosis)
<i>Echinococcus granulosus</i>	Fiebre y dolor hipocondrio derecho si ruptura quiste hidatídico hepático, tos y dolor pleural si quiste hidatídico pulmonar
<i>Fasciola hepática</i>	Fiebre, dolor abdominal, colestasis, colecistitis, abscesos hepáticos
<i>Schistosoma haematobium</i> <i>mansoni</i>	Síndrome de Katayama*, hematuria macroscópica, ureterohidronefrosis Síndrome de Katayama*, dolor abdominal y diarrea, HEM, hipertensión portal
<i>Filariasis linfática</i> <i>Oncocercosis</i> <i>Loa Loa</i>	Fiebre, linfangitis, linfedema, edema escrotal, elefantiasis Rash pruriginoso, hipopigmentación y nódulos, queratitis, uveitis y corioretinitis Edema de Calabar (en partes blandas, migratorio), migración gusano en conjuntiva

*Tos, sibilantes, urticaria, infiltrados RX

Infecciones por helmintos: diagnóstico

<i>Ascaris lumbricoides</i>	Estudio parásitos en heces
<i>Trichuris trichiura</i>	Estudio parásitos en heces
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Estudio parásitos en heces
<i>Hymenolepis nana</i>	Estudio parásitos en heces
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Estudio parásitos en heces convencional poco sensible Cultivo heces específico en agar aumenta la sensibilidad Serología es el test más sensible
<i>Toxocara canis</i>	Serología
<i>Trichinella spiralis</i>	Serología
<i>Taenia solium</i>	Serología
<i>Echinococcus granulosus</i>	Serología
<i>Fasciola hepática</i>	Serología
<i>Schistosoma haematobium</i> <i>mansoni</i>	Estudio parásitos en orina, serología Estudio parásitos en heces, serología
<i>Filarias</i>	Estudio microfilarias en sangre, biopsia piel, serología, PCR





Figure 3: Girl from Paraguay with heavy ascaris infection before deworming and worms extracted
Photographs courtesy of Dr Nora Labiano-Abello (left image) and reproduced with permission reference 10 (right image).

Infecciones por helmintos: serologías

La interpretación de las serologías de los helmintos es difícil (reacciones cruzadas) y con frecuencia hay que recurrir a la opinión de un experto

Salvo excepciones, las serologías no sirven para diferenciar infecciones recientes de antiguas, ni para monitorizar la respuesta al tratamiento

La serología para *Schistosoma* sp sólo es útil para el diagnóstico de la esquistosomiasis aguda en personas sin inmunidad previa, en la que los anticuerpos se detectan a las 4-6 semanas (antes que los huevos en orina que se detectan a partir de las 6 semanas)

En pacientes con infección recurrente por *Schistosoma* sp la serología no ayuda en el diagnóstico de reinfección ni sirve para monitorizar el tratamiento, el diagnóstico de reinfección se hará por la presencia de huevos viables en orina

Las serologías sólo son útiles para el seguimiento del tratamiento en el caso de *S. stercoralis*, filarias linfáticas y *Trichinella* sp

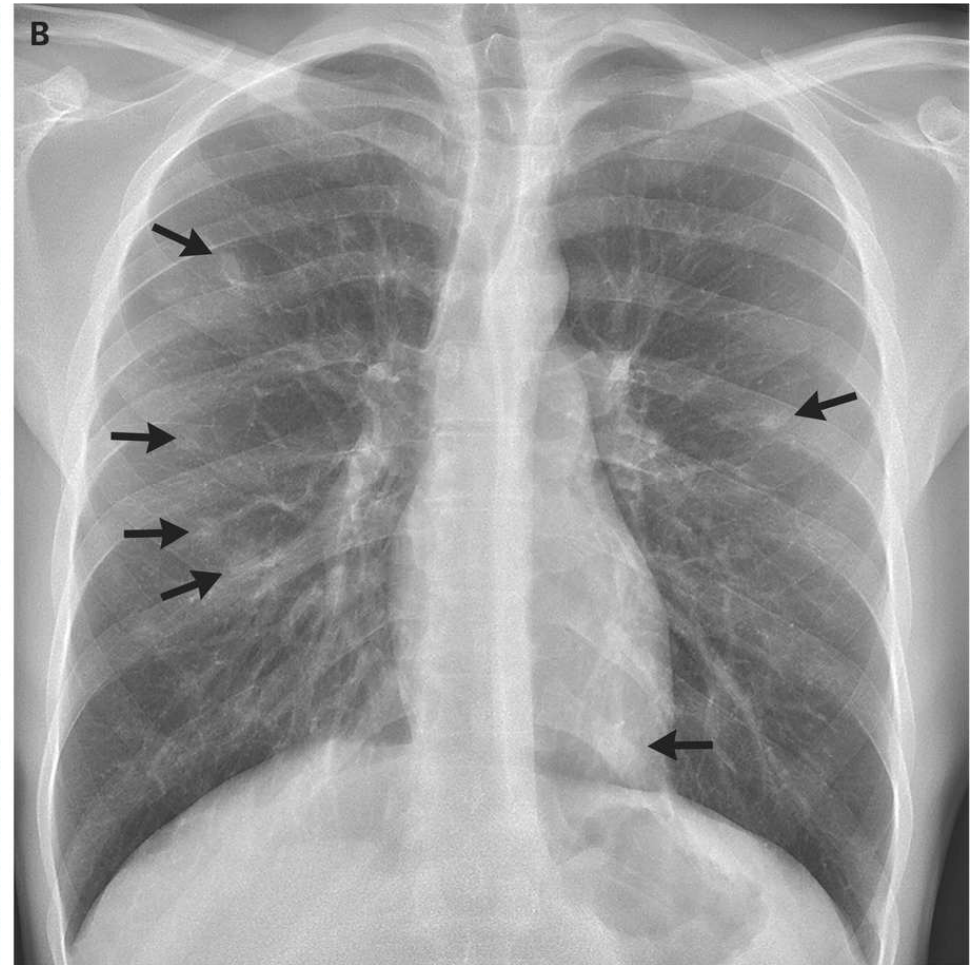
Infecciones por helmintos y eosinofilia

No siempre se acompañan de eosinofilia

En inmigrantes son frecuentes las **poliparasitaciones** y hay que valorar si el grado de eosinofilia se justifica por los parásitos detectados o hay que buscar otros agentes causales

Algunas helmintiasis se pueden autolimitar en el tiempo y remitir a los 6-12 meses de regreso de zona endémica

Determinadas helmintiasis pueden permanecer durante muchos años en un mismo huésped y originar una enfermedad grave años después de haber abandonado el área endémica (ej. *S. stercoraris*, filarias, esquistosomiasis, hidatidosis, cisticercosis)



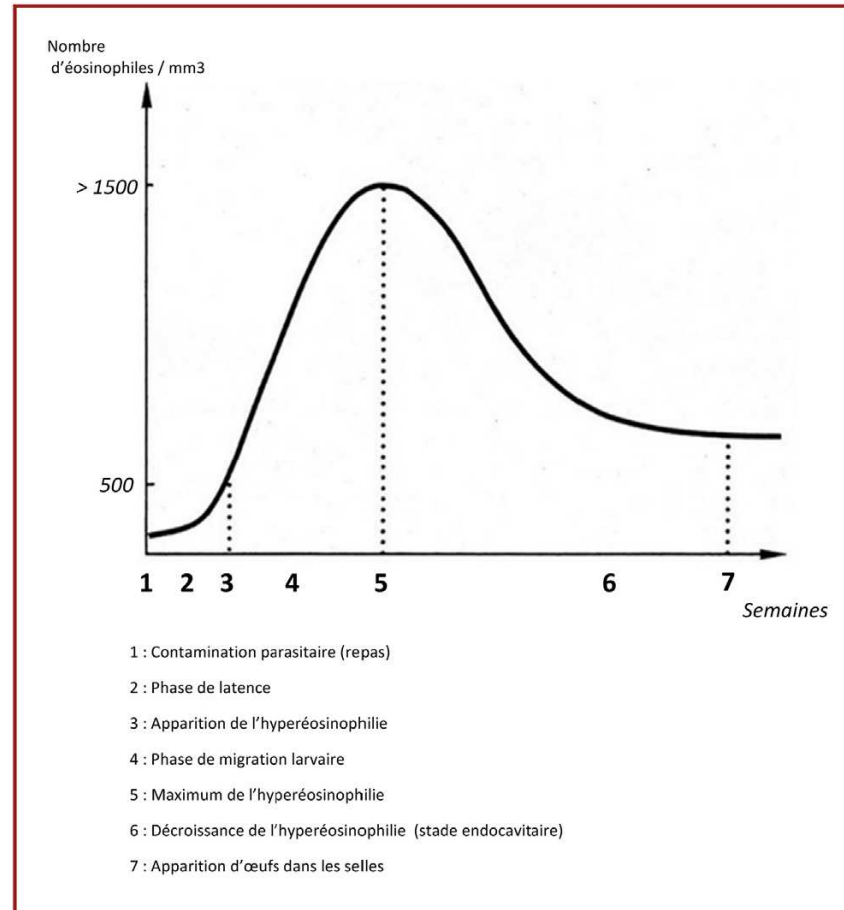
Chico holandés de 24 años que consulta por fiebre, tos, rash, regreso de Uganda hace 2 meses, baño en agua dulce

SINDROME DE KATAYAMA POR *S. HAEMATOBIIUM*



Adolescente de 15 años que consulta por cólico nefrítico, llega de Gambia hace 3 meses, episodios de hematuria desde la infancia, baño en agua dulce

ESQUISTOSOMIASIS UROGENITAL CRÓNICA POR *S. HAEMATOBIIUM*



Los pacientes con eosinofilia pueden tener una infección por helmintos que aún sea pronto para detectar: la excreción de huevos en heces u orina puede tardar semanas y las serologías pueden resultar positivas a las 4-12 semanas

TABLE 3
Helminthic infections causing eosinophilia in travelers

Name	Mode of transmission	World distribution	Diagnosis			Treatment
			Time to patency	Stool*	Serology*	
Frequently described pathogens with frequent eosinophilia						
<i>Ascaris Lumbricoides</i>	Geo-helminth	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	2 months	+	-	Albendazole, mebendazole, ivermectin
Human hookworm spp.	Geo-helminth	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	5-6 weeks	+	-	Albendazole, mebendazole
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Geo-helminth	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	4 weeks	±	+	Albendazole, ivermectin
<i>Schistosoma</i> spp.	Aquatic	Africa>> South America, Asia	4-6 weeks	+ (urine)	+	Praziquantel
Frequently described pathogens with infrequent eosinophilia						
<i>Trichuris trichiura</i>	Geo-helminth	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	3 months	+	-	Albendazole, mebendazole
Zoonotic hookworms, (cutaneous larva migrans)	Geo-helminth	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	Never	-	-	Albendazole, mebendazole
Rarely described pathogens with frequent eosinophilia						
<i>Lymphatic filariasis</i>	Mosquito bite	Africa>>Asia, South America	3-8 months	-	+	Ivermectin, albendazole, doxycycline, DEC
<i>Loa loa</i>	Chrysops flies	West/central Africa	5 months	-	+	Ivermectin
<i>Onchocerca volvulus</i>	Blackfly bite	Africa	-	-	+	Ivermectin
<i>Taenia solium/saginata</i> (Taeniasis)	Food borne	Cosmopolitan	2 months	+	±	Praziquantel
<i>Taenia solium</i> (cysticercosis)	Food borne	Cosmopolitan	2 months	±	+	Albendazole
<i>Trichinella</i> spp.	Food borne	Cosmopolitan	Never	-	+	Albendazole (if early)
<i>Paragonimus</i> (lung flukes)	Food borne	Asia, Latin America	10-12 weeks	-(sputum)	+	Praziquantel
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Food borne	Southeast Asia, Latin America	Never	-	+	Albendazole
<i>Ancylostoma caninum- Eosinophilic gastroenteritis</i>	Geo-helminth, Fecal-oral	Cosmopolitan, mostly tropical, subtropical	Never	-	Experimental	Albendazole, mebendazole

* +, available; -, not available; ±, available, but infrequently positive.
DEC = diethylcarbamazine.

La investigación de la eosinofilia debería realizarse a los 3 meses del regreso del trópico en pacientes asintomáticos

La investigación de la eosinofilia debería repetirse a los 3 meses del regreso del trópico en pacientes sintomáticos si el primer estudio resulta negativo

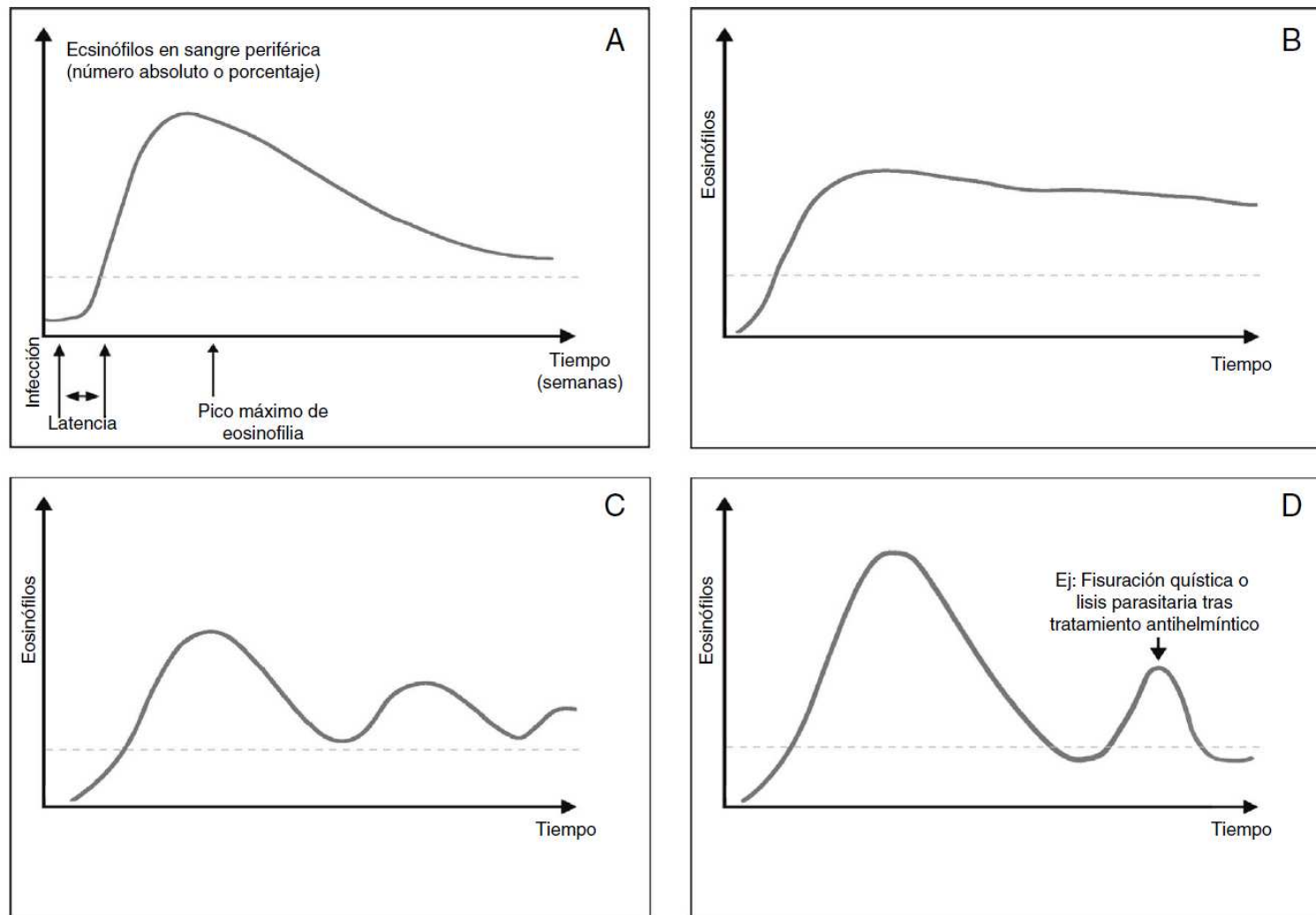


Figura 1. Tipos de cinéticas o curvas temporales de la eosinofilia parasitaria. A) «Clásica» o de Lavier (p. ej., *Ascaris lumbricoides*); B) «mantenida» (p. ej., filariosis, *Fasciola hepatica*); C) «fluctuante» (p. ej., *Strongyloides stercoralis*); D) «episódica» (p. ej., tras fisuración de un quiste parasitario o en el «síndrome de lisis parasitaria» tras tratamiento). Fuente: tomado de Bourée³⁰ y Anane³¹.

Valores normalidad IgE total (UI/mL)

6-12 meses	2-34
1-2 años	2-97
3 años	2-199
4-6 años	2-307
7-8 años	2-403
9-12 años	2-696
13-15 años	2-629
16-17 años	2-537
≥18 años	2-214

El valor de la IgE como marcador de parasitosis es controvertido

Causas elevación IgE total

Infecciones	Parásitos helmintos VEB, CMV, VIH, virus respiratorios, sarampión, VHA, VHB MTB, <i>B. pertussis</i> Candidiasis sistémica, coccidiomicosis, aspergilosis (ABPA)
Alergia	Dermatitis atópica, asma, rinitis
Inmunodeficiencias	Síndrome hiperIgE , WAS, IPEX, Omenn, Di George atípico
Enfermedades autoinmunes	Vasculitis (EGPA), Kimura, LES
Trastornos hematológicos	Linfoma Hodgkin, mieloma IgE
Otros	Síndrome nefrótico (cambios mínimos), fibrosis quística, OH

Frecuentemente niveles >1000

Protocolo estudio eosinofilia

Se desconoce cual es la evaluación óptima, gran reto diagnóstico

Iniciar estudio causas eosinofilia si:

- Eosinófilos ≥ 1500 en 2 extracciones distintas separadas ≥ 1 mes
- Eosinófilos > 500 y síntomas de lesión tisular asociada
- Eosinófilos > 500 y estancia previa en países endémicos de parasitosis por helmintos

1. Anamnesis

- Antecedentes de eosinofilia y enfermedades previas
- Antecedentes de viajes internacionales:
País y lugar de procedencia, ruta migratoria, tiempo de estancia y fecha de regreso
- Exposiciones de riesgo (baño en agua dulce, caminar descalzo, ingesta alimentos crudos o poco cocinados, contacto con animales, picadas insectos)
- Alergias (dermatitis atópica, rinitis, asma, alimentos)
- Ingesta reciente de fármacos o similares (herboristería, suplementos dietéticos)
- Síntomas asociados (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, artralgias/mialgias, diarrea, dolor abdominal, tos, hematuria)

2. Exploración física completa

Con especial atención a:

- Estado nutricional
- Presencia de lesiones cutáneas (urticaria, eczema, larva currens, larva cutánea migrans, edemas, nódulos), adenopatías
- Distensión abdominal, hepatoesplenomegalia
- Dificultad respiratoria, sibilantes



Lactante de 7 meses con lesión cutánea 7 días evolución, regreso hace 1 semana de Bolivia, ha estado en contacto con el suelo, presencia de gatos

LARVA CUTANEA MIGRANS POR ANCYLOSTOMAS ANIMALES (*A. braziliense* y *caninum*)



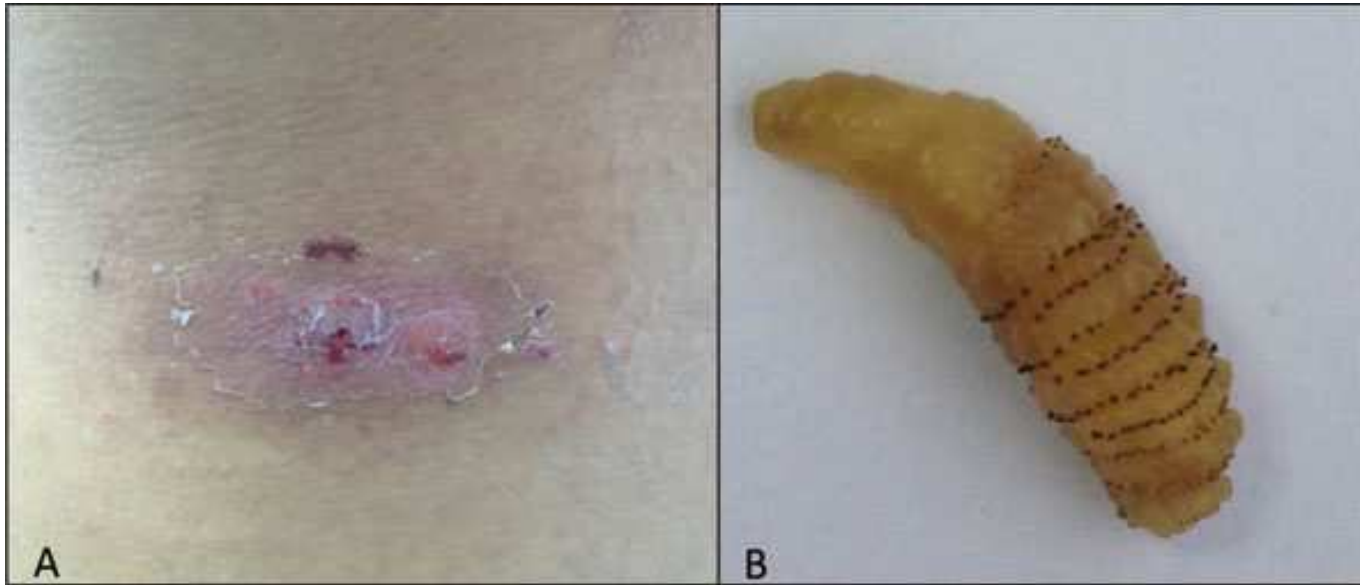
Lesión urticariforme de tipo lineal, evanescente

LARVA CURRENS POR INFECCION CRÓNICA POR *S. STERCOLARIS*



Edema, dolor o prurito, no eritema, dura 2-4 días

EDEMA DE CALABAR POR *LOA LOA*



Lesión forunculoide

MIASIS

3. Exploraciones complementarias

- En presencia de datos localizadores realizar estudios específicos y/o derivar a especialista

a. Fase inicial:

- Estudio parásitos heces (3 muestras recogidas a días alternos, no guardar en nevera)
- Sedimento y estudio parásitos en orina (*S. haematobium*) sólo si estancia en zona endémica

b. Segunda fase: si estudio previo negativo

- Repetir estudio parásitos heces (3 muestras recogidas a días alternos, no guardar en nevera) y si es posible añadir cultivo específico para *S. stercolaris*
- Repetir sedimento y estudio parásitos en orina (*S. haematobium*) sólo si estancia en zona endémica
- Análisis de sangre: hemograma, extensión SP (si >5000), función renal y hepática, VSG, vitamina B12 a valorar:

CK, LDH, inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG, IgE total), IgE alérgenos inhalantes o alimentos
serologías: VIH si factores de riesgo

S. stercolaris, T. canis

T. solium, T. spiralis, F. hepatica, E. granulosus

Schistosoma sólo si estancia en zona endémica

estudio microfilarias en sangre (extracción diurna *Loa Loa* o nocturna *W. bancrofti*) o biopsia piel (*O. volvulus*) y serologías y PCR filarias (laboratorio externo) si procedente de zona endémica

- Pruebas de imagen según clínica (RX tórax, ECO abdominal y vías urinarias, otras)

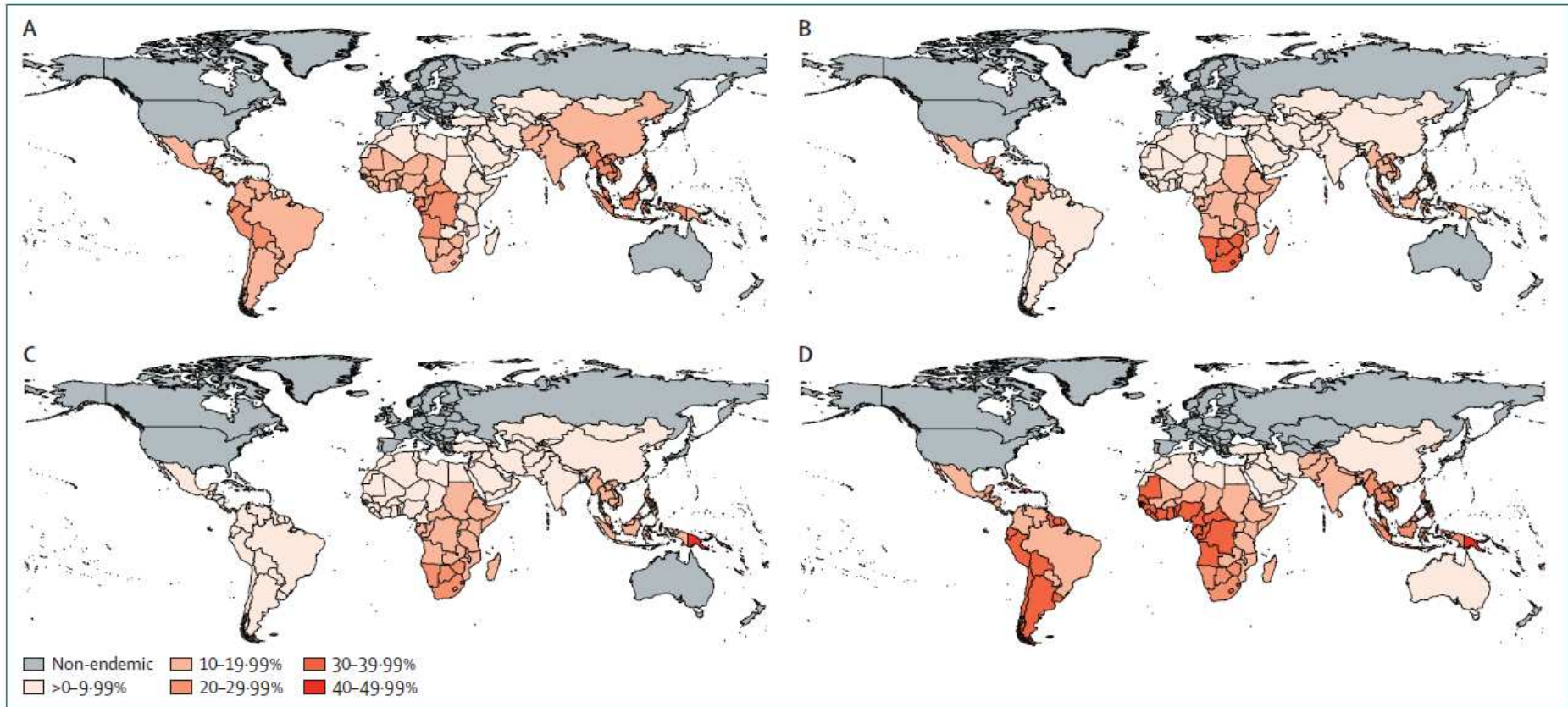


Figure 1: Prevalence by global regions of (A) *Ascaris lumbricoides* (for 2010), (B) *Trichuris trichiura* (for 2010), (C) hookworm (*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*; for 2010), and (D) *Strongyloides stercoralis* (for 2011)

Distribución helmintos intestinales

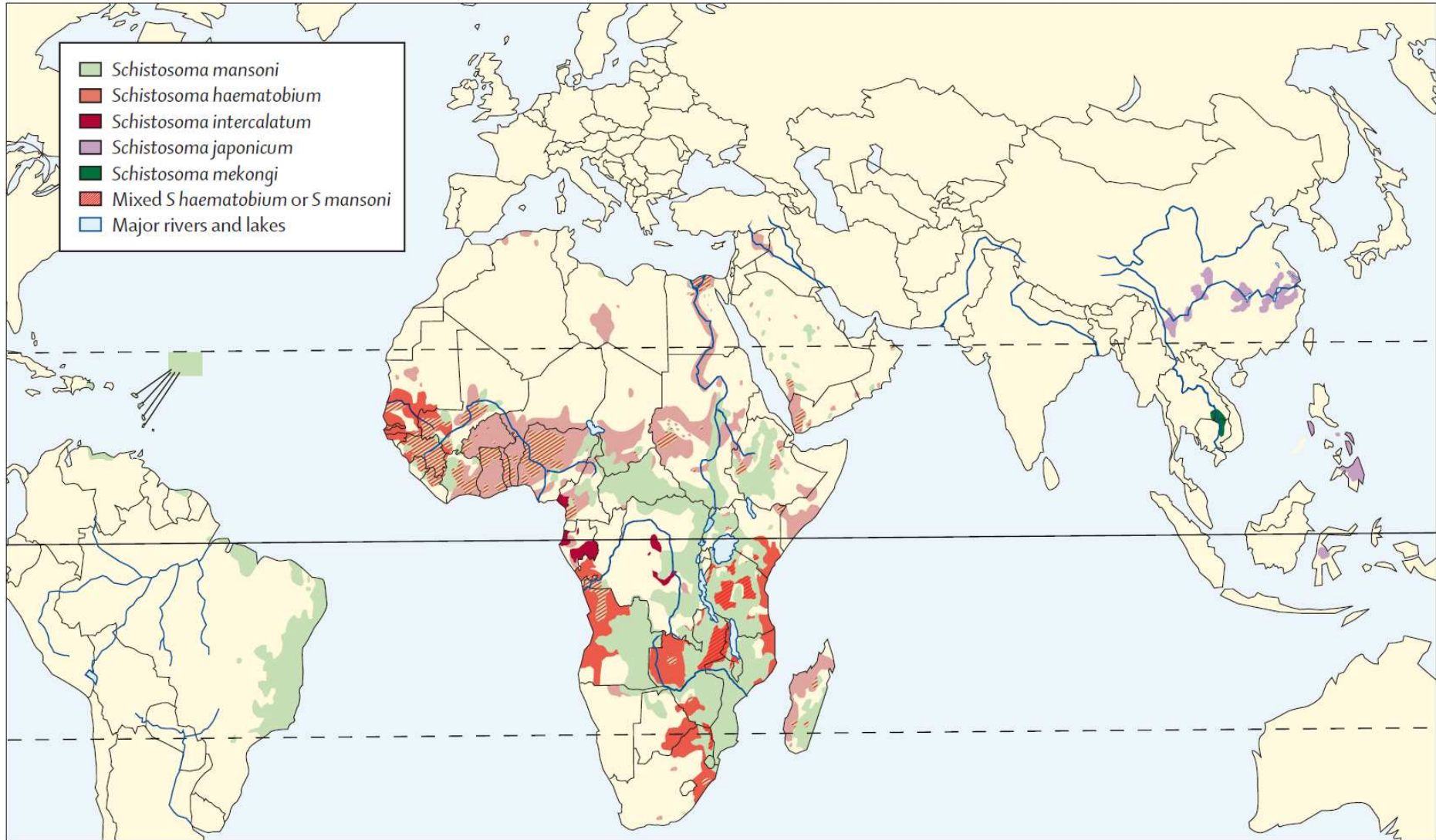
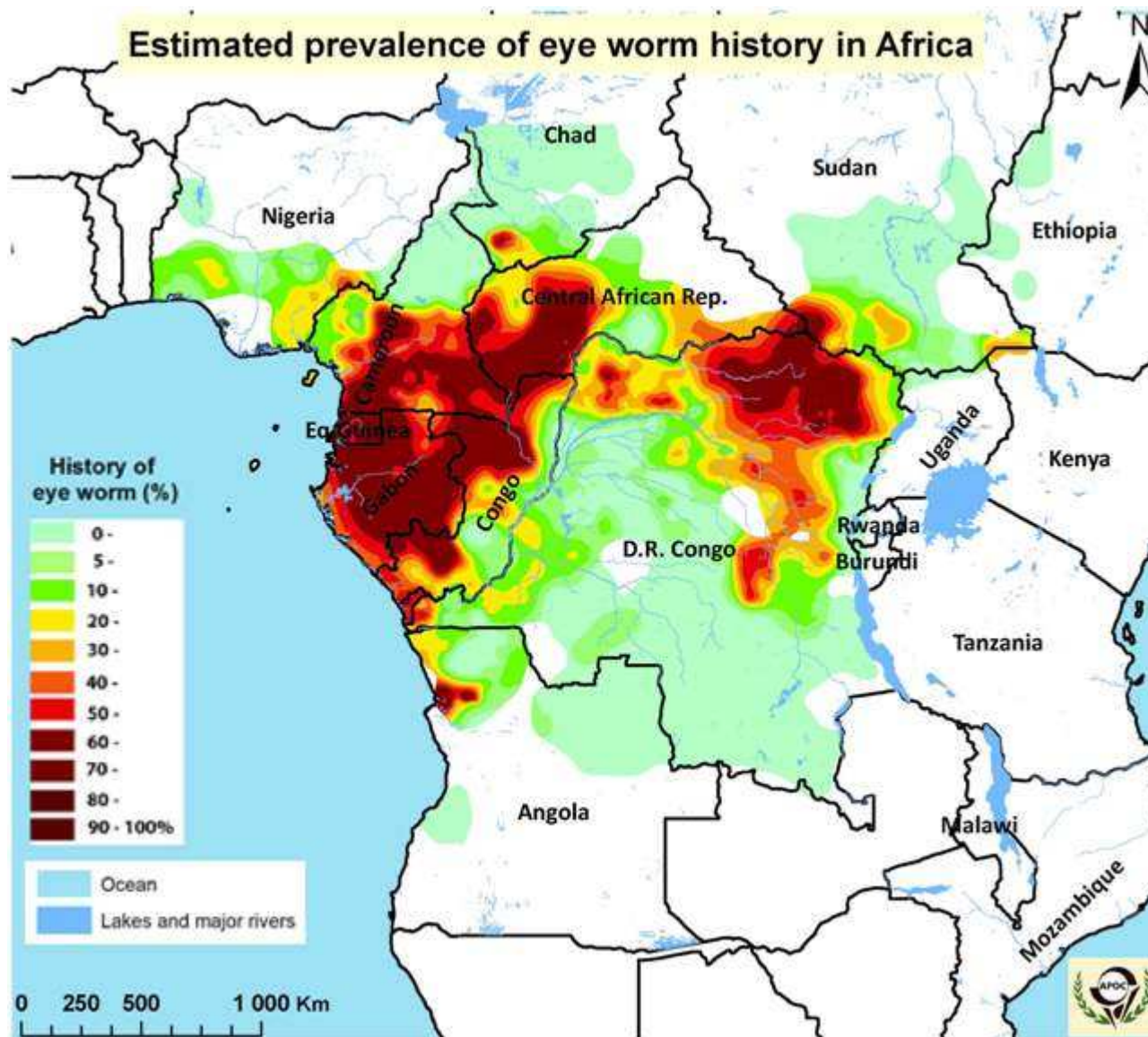
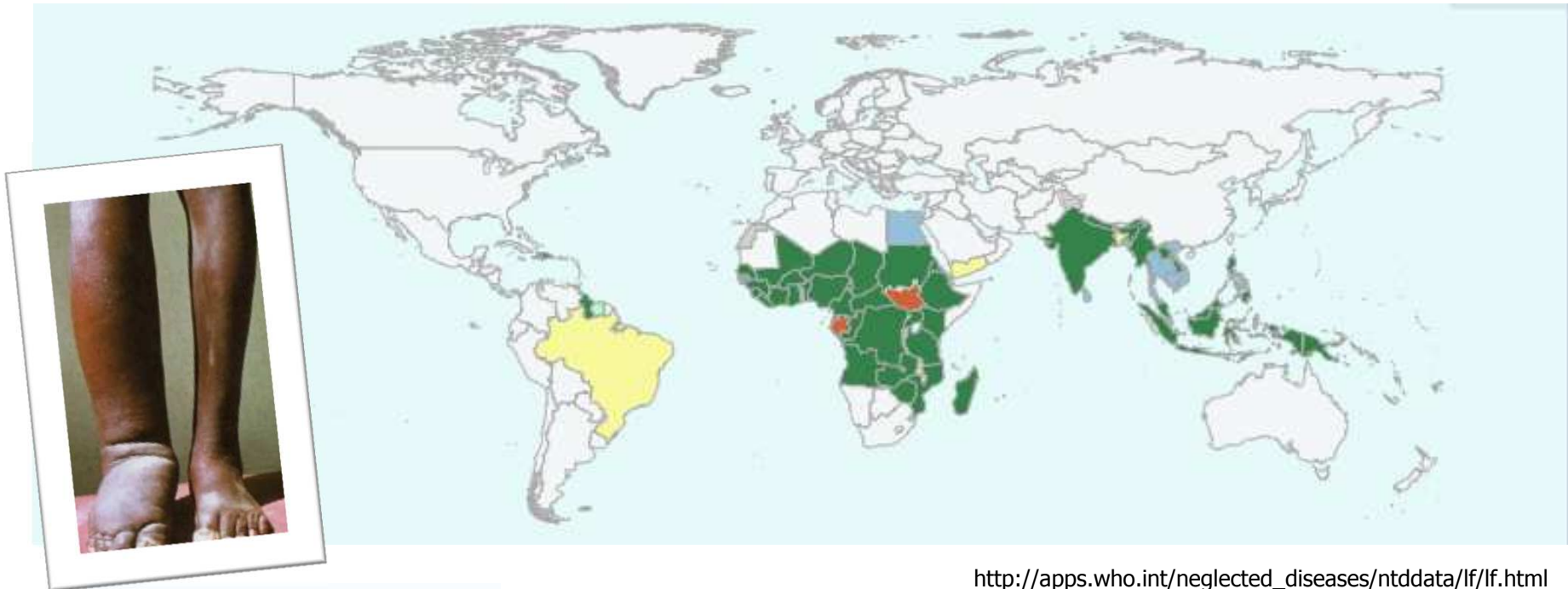


Figure 2: Global distribution of countries where human schistosomiasis is transmitted.
 Adapted from Gryseels and colleagues.⁵

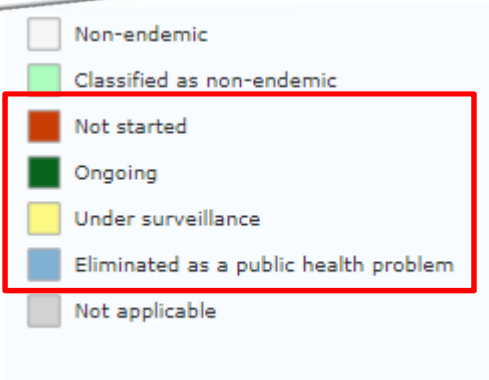
Distribución esquistosomiasis



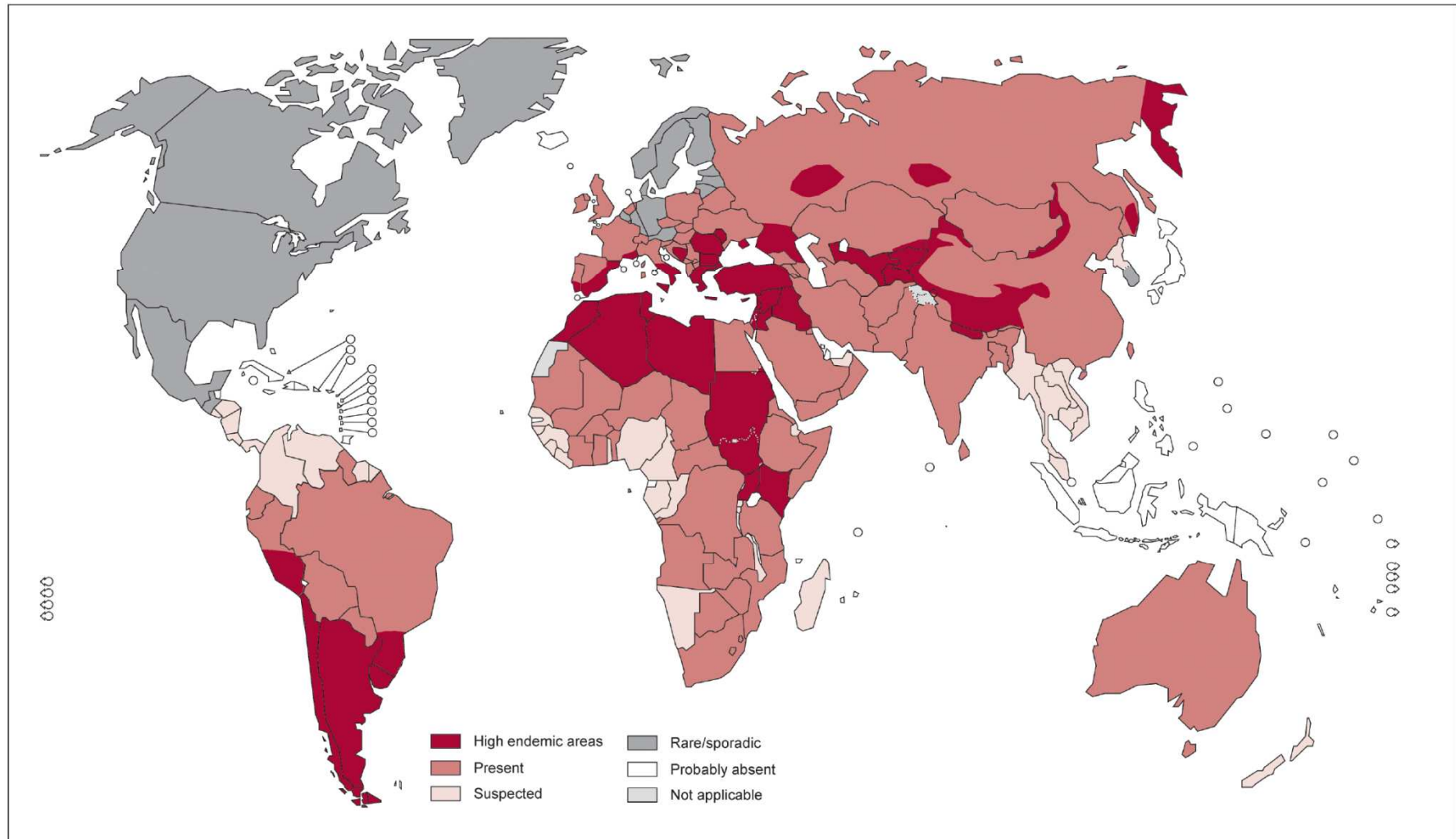
Distribución loiasis y oncocercosis



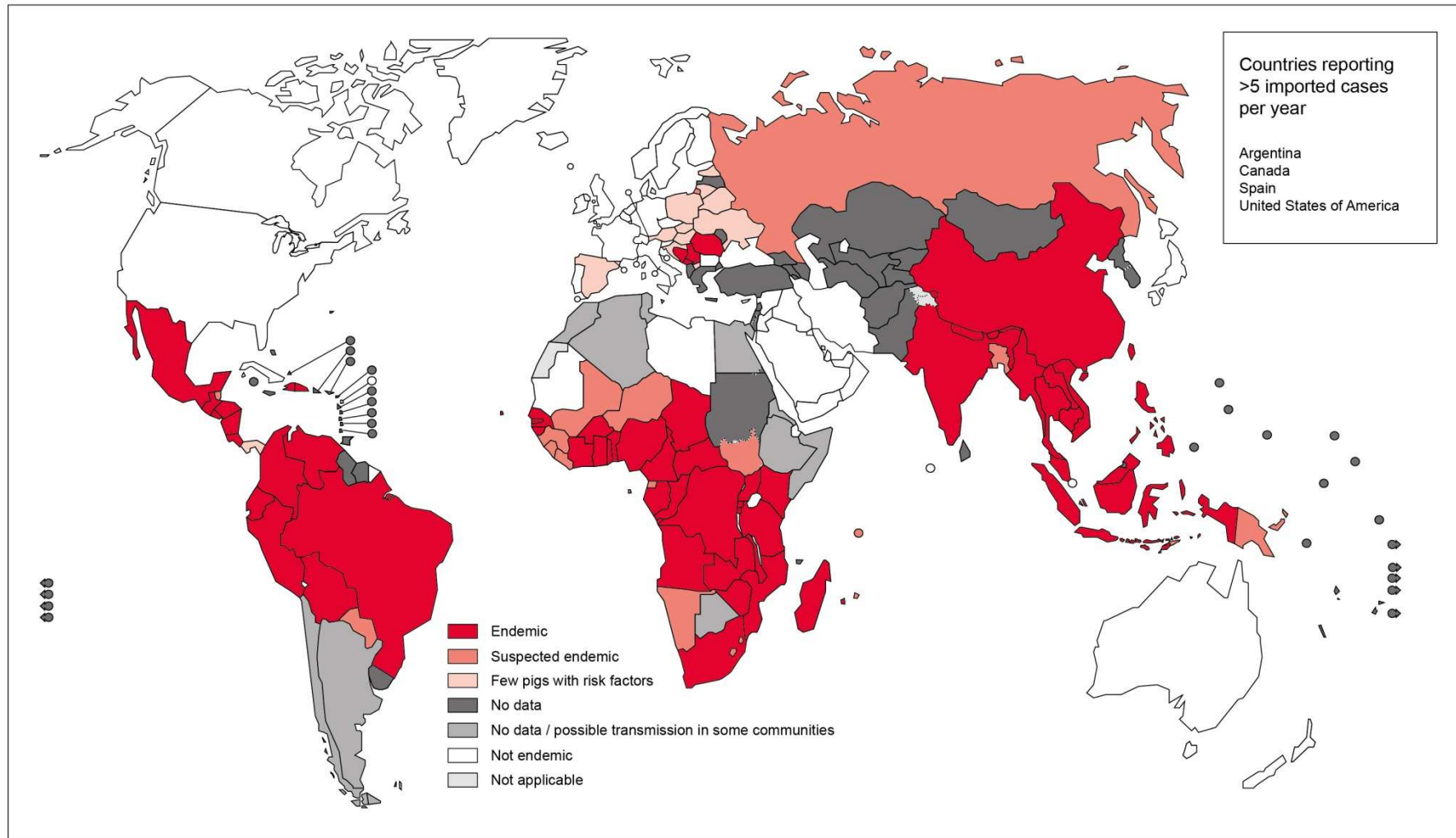
http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/lf/lf.html



Distribución filariasis linfática



Distribución equinocosis



Distribución *T. solium*

4. Tratamiento

a. Etiológico: dirigido si se establece la causa con las pruebas realizadas

- En el caso de parasitosis:

<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol 100 mg cada 12h 3 días
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol 100 mg cada 12h 3 días
<i>Ancylostoma duodenale</i> <i>Necator americanus</i>	Mebendazol 100 mg cada 12h 3 días
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectina ME 0,2 mg/kg/día cada 24h 2 días
<i>Hymenolepis nana</i>	Praziquantel ME 25 mg/kg/día dosis única y repetir a los 7 días
<i>Schistosoma haematobium</i>	Praziquantel ME 40 mg/kg/día cada 12h 1 día

ME Medicación extranjera

Mebendazol: Lomper® suspensión 100 mg/5mL, comp. 100 mg, pocos estudios en <2 años (OMS recomienda ≥ 1 año)

Ivermectina: Mectizan®, Stromectol® comp. 3 mg, no recomendada en <15kg

Praziquantel: Biltricide® comp. 600 mg, no recomendado en <4 años

La eosinofilia disminuye a los 15-20 días de iniciar el tratamiento y remite a los 1-3 meses aunque con variaciones: 2-3 meses si uncinarias, 4-12 meses si esquistosomiasis, 6 o más meses si *Trichinella* sp o *S. stercoralis*

Hacer control estudio parásitos en heces u orina si resultó positivo al mes de finalizar el tratamiento

Hacer control hemograma al mes de finalizar tratamiento si eosinofilia ≥ 1500 o a los 6 meses si eosinofilia <1500

b. Empírico: en caso de estudio negativo (hasta un 50% de los casos) se puede hacer prueba terapéutica con **mebendazol 100 mg cada 12 horas durante 3 días** si sospecha parasitosis

- Otra opción es no tratar y hacer seguimiento evolutivo a los 6-12 meses si se trata de un paciente inmunocompetente, asintomático y con eosinofilia <1500

- En todo caso si persiste eosinofilia ≥ 1500 o síntomas consultar y/o derivar a Infectología, Alergología o Hematología