

EOSINOFILIA ASOCIADA A CARCINOMA PULMONAR. ESTUDIO CLINICO DE 6 CASOS

H. VERA HERNANDO, M. T. MARTIN EGAÑA, J. MASA JIMENEZ, L. DOMINGUEZ JUNCAL y J. FONTAN BUESO

Sección de Neumología. C.S. Juan Canalejo. La Coruña.

Presentamos seis pacientes diagnosticados de carcinoma pulmonar (cuatro epidermoides, un indiferenciado de células grandes y un *oat-cell*) que cursaban con eosinofilia periférica (EP) entre 1.440 y 15.964/ μ l). En tres casos no se detectaron datos bioquímicos ni gammagráficos que sugiriesen metástasis. Aunque en tres pacientes la EP remitió con el tratamiento, en uno no se elevó significativamente con la recurrencia del proceso. La evolución fue más tórpida en los que tenían EP más elevada. Aunque, en ocasiones, puede facilitar la aparición de tromboembolias, su interés es de limitado valor en el manejo de la enfermedad de base.

Arch Bronconeumol 1985; 21:266-269

Eosinophilia in association with cancer of the lung

The authors report seven patients with pulmonary cancer (4 epidermoid, 1 undifferentiated giant cell and 1 oat cell) who presented peripheral eosinophilia (PE) between 1.440-15.964/ml. In 3 cases no biochemical nor gammagraphic data suggesting metastasis were found. Although in 3 of the patients the PE remitted with treatment, in another one recurrence of the process did not result in any significant elevation. Patients with the highest EP showed the slowest course. Although on certain occasions, PE may favour thromboembolisms, its presence in the particular patients is of limited value only.

Introducción

Las causas más frecuentes de eosinofilia periférica (EP) son las infestaciones por parásitos y enfermedades por hipersensibilidad alérgica¹. Ocasionalmente aparece también en carcinomas, sarcomas y neoplasias hematológicas, pero su asociación a EP elevada es infrecuente²⁻⁴.

Hay entidades en las que, además, se añade una destacada participación pulmonar: A) Con alteraciones radiológicas características que traducen grados variables de infiltración eosinófila en el parénquima pulmonar, agrupados como «infiltrados pulmonares con eosinofilia»⁵. B) Procesos localizados en pulmón y EP, sin obligada infiltración de eosinófilos en este órgano¹, como ocurre en algunos carcinomas pulmonares^{3,4}. En esta comunicación presentamos seis casos de carcinoma pulmonar con leucocitosis y EP verosímilmente relacionada con su tumor. En esta entidad la EP supone un pronóstico desfavorable⁶ y en nuestros casos su cifra guardó cierta correlación con la evolución posterior.

Recibido el 21-1-1985 y aceptado el 13-4-1985.

Observaciones clínicas

En los últimos cinco años hemos visto siete pacientes con EP y carcinoma pulmonar. Uno de ellos, con un carcinoma epidermoide y 1.850 eosinófilos/ μ l, era alérgico a penicilina y padecía urticaria crónica. De los seis restantes ninguno tenía antecedentes atópicos ni intolerancia a drogas y la investigación repetida de parásitos en heces fue negativa. Omitimos los datos del hemograma, Ca, P, urea, glucosa, ácido úrico, colesterol, proteínas totales, albúmina, colemia, fosfatasa alcalina, LDH, GOT, e iones que resultaron normales (tabla I):

Caso 1: Varón de 56 años, fumador, diagnosticado tres años antes de hepatopatía alcohólica, siendo en aquella fecha normal su fórmula leucocitaria. Cuatro meses antes de ser visto por nosotros aqueja deterioro general y esputos hemoptoicos, mostrando en la radiografía de tórax una consolidación mal definida y 793 eosinófilos/ μ l en sangre periférica. La citología y baciloscopia fue negativa pese a lo que se inició tratamiento tuberculostático. Posteriormente empeoró, apareciéndole fiebre y dolor pleurítico derecho, presentaba desnutrición importante y hepatomegalia de 4 cm. La radiografía mostraba condensación de lóbulo inferior izquierdo y moderado derrame pleural homolateral. Leucocitos 30.700/ μ l, con 32 % segmentados, 6 % cayados, 52 % eosinófilos (15.964/ μ l), 6 % linfocitos y 4 % monocitos. Hb 10,6 g/dl. Fosfatasa alcalina 110 mU/ml, albúmina 2,5 g/dl, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y complemento fueron normales o negativos. IgE sérica (Prist): 287 U/ml. Linfocitos T en sangre periférica (Rosetas E): 25 % (normal: 59 %), linfocitos B (SmIg): 27 % (19 %). Eco-cardiograma normal. Broncofibroscopia (BFC): signos indirectos de infiltración en segmento VI de lóbulo inferior izquierdo;

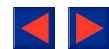


TABLA I

Pacientes	Leucocitos/ μ l	Eosinofilos/ μ l	Diagnóstico	Tratamiento	Seguimiento
1	30.700	15.964	Epidermoide	—	falleció en 3 meses
2	10.800	3.564	Epidermoide	Quirúrgico	recidiva local en 3 meses
3	20.200	8.484	Oat-Cell	Quimioterapia	falleció en 10 días
4	24.500	4.410	Indiferenciado células grandes	Radioterapia	falleció en 8 meses
5	9.600	1.440	Epidermoide	Radioterapia	vivía 7 meses después
6	20.692	2.690	Epidermoide	—	desconocido

citología: células atípicas. Biopsia pleural: infiltración por carcinoma epidermoide. Citología pleural: células atípicas de carcinoma epidermoide y numerosos eosinófilos. Medula ósea: hiperplasia con moderada eosinofilia y sin atipias. Trece días después del ingreso falleció tras un cuadro de disnea brusca.

Caso 2: Varón de 76 años y fumador, seis meses antes había presentado expectoración hemoptoica. En la radiografía de tórax se apreciaba una masa redondeada de 7×5 cm en lóbulo inferior derecho. Leucocitos $10.800/\mu$ l con 50 % segmentados, 32 % eosinófilos ($3.564/\mu$ l), 19 % linfocitos y 9 % mastocitos. Hb 11,3 g/dl. Gammaglobulina 2,04 g/dl. BFC: infiltración por tumor en pirámide basal derecha. Biopsia bronquial: carcinoma epidermoide. Gammagrafía hepática y ósea normales. Se realizó lobectomía inferior derecha. El tumor estaba infiltrado por numerosos eosinófilos y las adenopatías y borde de resección se hallaban libres del mismo. A los 3 meses presentó recidiva local, recibiendo cobaltoterapia (5.000 rads). Tres meses más tarde la gammagrafía hepática mostraba defectos de captación. La cifra de 87 eosinófilos/ μ l, un mes después de la intervención, se elevó a $693/\mu$ l al detectarse la recidiva local y era de $555/\mu$ l después de la cobaltoterapia.

Caso 3: Varón de 59 años y fumador, con importante deterioro general. En la radiografía mostraba derrame pleural derecho, adenopatías hiliares izquierdas y neumonía obstructiva con signos de linfangitis en lóbulo superior izquierdo. Leucocitos $20.200/\mu$ l, con 21 % segmentados, 7 % cayados, 1 % promielocitos, 2 % mielocitos, 3 % metamielocitos, 42 % eosinófilos en gran número degranulados ($8.484/\mu$ l), 21 % linfocitos y 3 % monocitos. Hb 9 g/dl, eritroblastos basófilos 8 %. Fosfatasa alcalina 1.400 mU/ml. LDH mayor de 2.400 mU/ml. GPT 420 y GOT 340 mU/ml. BFC: infiltración tumoral en lóbulo superior izquierdo. Biopsia bronquial: carcinoma indiferenciado de células pequeñas tipo *oat-cell*. Gammagrafía ósea: múltiples defectos de captación. La médula ósea mostraba nidos celulares metastásicos y predominio eosinófilo del 43 %. Falleció días después de iniciada la quimioterapia.

Caso 4: Varón de 72 años y fumador. Aquejaba astenia, anorexia y adelgazamiento. Radiografía de tórax: colapso de lóbulo superior derecho con adenopatías subcarinales. Leucocitos $24.500/\mu$ l con 70 % segmentados, 6 % cayados, 18 % eosinófilos ($4.410/\mu$ l), 5 % linfocitos y 1 % monocitos. BFC: estenosis subtotal en bronquio principal derecho. Biopsia bronquial: carcinoma indiferenciado de células grandes. Gammagrafía ósea normal. La médula ósea mostraba hiperplasia mieloide y eosinofilia sin atipias. El paciente recibió cobaltoterapia, tras lo que la eosinofilia descendió a $650/\mu$ l. Falleció a los 8 meses del diagnóstico.

Caso 5: Varón de 79 años, fumador, acude por expectoración hemoptoica. Radiografía de tórax: masa de 4×5 cm en segmento VI derecho. Leucocitos $9.600/\mu$ l con 60 % segmentados, 15 % eosinófilos ($1.440/\mu$ l), 18 % linfocitos y 7 % monocitos. BFC: sin alteraciones. Citología de cepillado y esputo: carcinoma epidermoide. Gammagrafía ósea y hepática negativas. El paciente recibió cobaltoterapia, descendiendo la eosinofilia a $296/\mu$ l en control a los 7 meses después del diagnóstico. Desconocemos su evolución posterior.

Caso 6: Varón de 72 años, fumador y bebedor. Un año antes se le había detectado un nódulo umbilicado en lóbulo superior derecho, rechazando otros estudios. Por entonces la fórmula leucocitaria era normal. Ingresa por molestias y dolor en hombro derecho, en la radiografía de tórax se aprecia consolidación en lóbulo superior derecho con erosión de la segunda costilla y signos de espondilitis. Leucocitos $20.692/\mu$ l con 75 % neutrófilos, 3 % cayados, 13 % eosinófilos ($2.690/\mu$ l), 4 % linfocitos, 5 % monocitos. Plaquetas $563.000/\mu$ l. Hb 12,4 g/dl. Fosfatasa alcalina 165 mU/ml. Gammaglutamiltranspeptidasa 40 mU/ml. GOT y GPT normales. Alfa 2 globulina 1,23 y gammaglobulina 1,91 g/dl. HLA-B 27 positivo. IgE 60 U/ml. BFC: tumoración en bronquio de lóbulo superior derecho. Biopsia bronquial: carcinoma epidermoide poco diferenciado. Médula ósea: moderada eosinofilia sin atipias celulares. Rechazó el tratamiento y desconocemos su evolución posterior.

Discusión

La EP moderada en asociación a patología tumoral diversa no es rara⁷ y hasta un 10 % de carcinomas pulmonares pueden tener cifras discretas⁸, pero EP elevada es menos frecuente^{4,9}. Nuestros pacientes tenían cifras superiores a 1.400 eosinófilos/ μ l y uno superaba los 15.000, pero en otros casos han llegado a ser superiores a $50.000/\mu$ l en algún momento de su evolución^{11,13}. La serie predominantemente aumentada ha sido la eosinofilia, aunque es de destacar la leucocitosis que presentaban cuatro de ellos, con neutrofilia significativa en dos y, en el caso 3, en el que se objetivaron metástasis en médula ósea, importante desviación izquierda, datos ya conocidos como reactivos a procesos tumorales¹⁶. Ocasionalmente la radioterapia puede causar EP transitoria y discreta¹⁰, pero en dos de nuestros pacientes la EP descendió después de aquel tratamiento.

Esta asociación ha sido interpretada como secundaria a la necrosis tumoral o a las metástasis^{4,16} hasta el hallazgo por Wasserman et al, de un péptido con propiedades quimiotácticas para eosinófilos, en un paciente con carcinoma pulmonar y EP¹¹. La sustancia, de 300-400 daltons, sería diferente del factor quimiotáctico sintetizado por el mastocito, y estaba ausente en un adenocarcinoma con EP sin infiltración eosinófila en el tumor¹². Posteriormente Slungaard et al¹³, aislaron una glicoproteína



de 45.000 daltons, con especificidad eosinofilo-poiética similar a una hormona, en otro paciente con elevada EP. Estas dos sustancias diferentes explicarían que, en determinadas circunstancias, como ocurría en nuestros dos primeros casos, los eosinófilos infiltran el tumor. En otras ocasiones, únicamente es relevante la EP, como en el caso de Slungaard et al, en el que no se apreciaba eosinofilia en la pieza de resección. Desconocemos si la presencia aislada del factor quimiotáctico de Wasserman et al, justificaría la elevada EP, ya que en los casos estudiados por su grupo no se comenta si se buscaron otro tipo de sustancias^{11,12}.

La EP puede apreciarse antes de reconocer radiológicamente la presencia de tumor¹⁴, pero en nuestro 6.º caso, cuando ya se encontraba un pequeño nódulo, no se detectó. Tampoco pudimos encontrar metástasis con estudios bioquímicos e isotópicos en tres pacientes, aunque la presencia de EP suele indicar metástasis o gran masa tumoral¹⁶. Habitualmente los eosinófilos descienden con la remisión terapéutica⁸ y recurren con aparición de metástasis^{4,13,15}; esto sólo se ha cumplido en parte en nuestra casuística, siendo el curso evolutivo más desfavorable en aquellos con EP más elevada. Salvo en algún caso⁹, las estirpes predominantes son epidermoide o indiferenciado de células grandes con rasgos ultraestructurales¹⁷ de epidermoide^{12,13,14,15}, y si exceptuamos nuestro caso con un *oat-cell*, el resto entraba en aquellas estirpes.

Se podría esperar, dado que eosinofilia y síntesis de IgE son respuestas T dependientes^{18,19}, una correlación entre ambas. Takenaka et al²⁰, encuentran elevación de IgE sólo en la tercera parte de un grupo de carcinomas con EP, uno de los cuales era pulmonar. Nosotros, en dos únicos pacientes en los que se determinó, encontramos sólo una cifra discretamente elevada en uno. Elevaciones similares han sido encontradas en carcinomas pulmonares en situación de mal pronóstico²¹.

La evolución clínica de algún caso y los hallazgos necrópsicos^{13,15} sugieren que la incidencia de embolismo y cardiopatía asociada a eosinofilia deben ser frecuentes. Estas complicaciones son independientes de la etiología del proceso, guardan relación con el número de eosinófilos degranulados^{22,23} y probablemente se deban a lesiones endoteliales por liberación de proteínas catiónicas²⁴. Nuestro primer caso no mostró alteraciones ecocardiográficas, pero su fallecimiento fue compatible con embolismo. Además de reconocer esta posibilidad embolígena, oscurecida en el seno de una enfermedad con importante deterioro general, la EP asociada a carcinoma tiene poca repercusión para el manejo del enfermo, aunque en determinados casos su monitorización puede tener algún valor en el seguimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Weller PF. Eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:1-10.
2. Williams WJ, Bentler E, Erslen A, Lichtman MA. *Hematology*. 5 ed. New York: Mac Graw Hill 1983.
3. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MSR. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol* 1981; 34:1343-1348.
4. Isaacson NH, Rapaport P. Eosinophilia in malignant tumors: its significance. *Ann Intern Med* 1946; 25:893-902.
5. Lahoz F. Eosinofilia pulmonar. Introducción y clasificación. XII Congreso de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. En: *Allergol Immunopathol (Madrid)* 1980; 7:39-40.
6. Beeson PB. Cancer and eosinophilia (Editorial). *N Engl J Med* 1983; 309:792-793.
7. Noirot C, Leynadier F, Luce H, Abuaf N, Bernard PhF, Dry J. Hyperosinophilie au cours des cancers et des cirrroses: M. têtér du compte absolu des eosinophiles. *Sem Hosp Paris* 1982; 58:133-137.
8. Healy TM. Eosinophilia in bronchogenic carcinoma (Letter). *N Engl J Med* 1974; 291:794.
9. Dellon AL, Hume RB, Chretien PB. Eosinophilia in bronchogenic carcinoma (Letter). *N Engl J Med* 1974; 291:207-208.
10. Ghossein NA, Bosworth JL, Stacey P, Muggia FM, Krishnaswamy V. Radiation-related eosinophilia. *Radiology* 1975; 117:413-417.
11. Wasserman SI, Goetzl EJ, Ellman L, Ansten KF. Tumor associated eosinophilotactic factor. *N Engl J Med* 1974; 290:420-424.
12. Goetzl EJ, Tashjian AH, Rubin RH, Ansten F. Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. *J Clin Invest* 1978; 61:770-780.
13. Slungaard A, Ascensao J, Zangani E, Jacobs H. Pulmonary carcinoma with eosinophilia. *N Engl J Med* 1983; 309:778-781.
14. Ramaiah RS, Biagi RW. Eosinophilia: an unusual presentation of carcinoma of the lung. *Practitioner* 1982; 226:1805-1806.
15. Barrett AJ, Barret A. Bronchial carcinoma with eosinophilia and cardiomegaly. *Brit J Dis Chest* 1975; 69:287-292.
16. Fahey RJ. Unusual leukocyte responses in primary carcinoma of the lung. *Cancer* 1951; 4:930-935.
17. Churg A. The fine structure of large cell undifferentiated carcinoma of the lung: evidence for its relation to squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Human Pathol* 1978; 9:143-156.
18. Tada T. Regulation of reaginic antibody formation in animals. *Prog Allergy* 1975; 19:122-127.
19. Basten A, Beeson P. Mechanism of eosinophilia II. Role of the lymphocyte. *J Exp Med* 1970; 1288-1305.
20. Takenaka T, Okuda M, Kubo K, Uda H. Studies on interrelations between eosinophilia, serum IgE and tissue mast cells. *Clin Allergy* 1975; 5:175-180.
21. Hallgren B, Arrendal H, Hiesche K, Lundquist G, Nöu E, Zetterström O. Elevated serum immunoglobulin E in bronchial carcinoma: its relation to the histology and prognosis of the cancer. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:398-406.
22. Olsen EGJ, Spry CJF. The pathogenesis of Loeffler's endomyocardial disease and its relationship to endomyocardial fibrosis. *Progres Cardiol* 1979; 8:281-303.
23. Fauci AS (Moderador). The idopathic hipereosinophilia syndrome. Clinical pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97:78-92.
24. Frigas E, Loegerin DA, Gleich GG. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1980; 42:35-43.