

para activar CD4. También produce una disminución del número de eosinófilos^{8,9}, tanto en esputo, como en tejido pulmonar, del número de monocitos⁹, de la fracción expirada de óxido nítrico (FENO)^{9,10} y de las concentraciones de endotelina-1 en el condensado de gas exhalado¹⁰. Por otro lado, la estimulación de la IgE incrementa el depósito de colágeno I, III y IV, y de fibronectina por la vía Erk1/2 MAPK, lo que incrementa el remodelado de la vía aérea. Al bloquear dicha acción se consigue disminuir la proliferación muscular y el depósito de sustancias proinflamatorias¹¹.

La evolución de nuestra paciente, además de demostrar el efecto favorable del fármaco, apoya que el tratamiento con omalizumab puede tener efectos relevantes que van más allá de un simple efecto sobre la IgE, siendo también relevante su acción sobre la inflamación eosinofílica. Este efecto se ve apoyado por los resultados de estudios básicos y se confirma por la descripción de respuestas favorables, como la de nuestra paciente, en otras afecciones como la enfermedad de Churg-Strauss o la rinosinusitis crónica, en las que es clave la inflamación por eosinófilos¹².

Bibliografía

1. Kaya H, Gümüş S, Uçar E, Aydoğan M, Muşabak U, Tzkoparan E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012;142:513-6.
2. Domingo C, Pomares X. Can Omalizumab be effective in chronic eosinophilic pneumonia? *Chest*. 2013;143:274.
3. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Toglas A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεpsilonRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:527-30.
4. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεpsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:297-302.
5. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, et al. Reduced FcεpsilonRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and che-

6. mokes from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151:275-84.
7. Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Xiao H, Saini SS, et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125, 896.e6-901.e6.
8. Chand HS, Schuyler M, Joste N, Hensler C, Tesfaigzi, Masten B, et al. Anti-IgE therapy results in decreased myeloid dendritic cells in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125, 1157-1158.e5.
9. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:583-93.
10. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:S107-17.
11. Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respiration*. 2010;80:534-42.
12. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, Sąg CT, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One*. 2013;8:e56015.
13. Sattler C, García G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:56-61.

Eduardo Laviña-Soriano*, Ana Ampuero-López y José Luis Izquierdo-Alonso

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org (E. Laviña-Soriano).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.009>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Varón de 60 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y eosinofilia



A 60-Year-Old Male Smoker With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Hypereosinophilia

Estimado Director:

En la práctica clínica se sospecha el diagnóstico de eosinofilia pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios (disnea, tos o sibilancias), infiltrados pulmonares migratorios en la radiografía del tórax y la demostración de eosinofilia en la sangre periférica o, preferentemente, en el pulmón^{1,2}. El síndrome hipereosinofílico (HES) es una entidad rara con diferentes variedades, una de las más excepcionales es la mieloproliferativa. Presentamos el caso de un HES mieloproliferativo con FIP1L1/PDGFRα diagnosticado de eosinofilia pulmonar.

Varón de 60 años de edad fumador de 50 paq/año visto en neumología por empeoramiento de su tos y expectoración habituales, sin otra clínica asociada en los 2 meses previos. El paciente había sido diagnosticado 2 años antes de EPOC grado II (volumen espiratorio forzado en primer segundo [FEV₁] 79%) con buen control clínico tras el abandono del hábito tabáquico y tratamiento con fluticasona/salmeterol 25/250 mcg.

En la exploración física no se apreciaron adenopatías, la auscultación objetivó algún roncus con una frecuencia respiratoria de

16 rpm y cardíaca rítmica a 90 latidos por minuto. El resto de la exploración fue normal.

Se solicitó análisis de sangre donde destacó una leucocitosis de 12.590 células/mm con eosinófilos 8.560 (61%). El resto del hemograma, coagulación y bioquímica fueron normales. Las pruebas de función respiratoria: FEV₁ 2,610 l (87%), capacidad vital forzada (FVC) 4,090 l (109%), FEV₁/FVC 63,78%. El test broncodilatador y la provocación con metacolina fueron negativas. La radiografía de tórax evidenció signos radiológicos de EPOC. La TC de tórax y abdomen mostró enfisema centroacinar y paraseptal con micronódulos en los lóbulos pulmonares superiores, lóbulo medio y lóbulo lingular, así mismo engrosamiento al nivel de la vejiga con sospecha de malignidad (fig. 1). El ecocardiograma fue normal. Tras estos hallazgos el paciente fue visto por el servicio de urología con diagnóstico posterior de carcinoma urotelial, estableciendo tratamiento específico. La elevada cifra de eosinófilos en sangre llevó a plantear un diagnóstico diferencial minucioso. Se solicitaron pruebas para parásitos, helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Taenia solium*, hidatidosis, *Toxocara canis*, *Leishmania*), hongos y coproducto, siendo todas negativas. Además, la serología para virus de hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, estudio de *Mycobacterium* y *Bordetella* fueron negativos. Ante estos hallazgos se practicó una fibrobroncoscopia obteniendo muestras de broncoaspirado, lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB). El broncoaspirado fue negativo para células malignas. El recuento celular del BAL fue: linfocitos 6%, polimorfonucleares



Figura 1. TC de tórax con múltiples imágenes micronodulares.

69% y eosinófilos 20%. El análisis anatomopatológico de la BTB objetivó mucosa bronquial y parénquima pulmonar con infiltrados de eosinófilos. Se confirmó por tanto eosinofilia pulmonar. El estudio inmunológico con anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos y factor reumatoide también resultó negativo.

Se consultó al servicio de hematología ante la persistencia de eosinofilia elevada ($11,330/\mu\text{l}$) con alto nivel de eosinofilia pulmonar (20%). Con estos resultados programaron biopsia de médula ósea que mostró marcada eosinofilia de predominio maduro. Realizaron además citometría de flujo que reveló un predominio de CD3. Se llevó a cabo análisis por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para la detección genética, técnica que permite detectar y localizar una secuencia específica de ADN en un cromosoma tras hibridación con una molécula fluorescente. Se detectó mediante esta técnica positividad para el gen 4q12 FIP1L1 en el 20% de las células con un cariotipo normal. El resto del análisis genético fue negativo. Con estos datos e inmunofenotipo se consideró el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico de naturaleza tumoral, permitiendo diferenciar entre mieloproliferativo y linfoproliferativo. El paciente fue diagnosticado entonces de síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo con afectación pulmonar y se inició tratamiento específico.

El síndrome hipereosinofílico (HES) es un grupo heterogéneo de trastornos que engloba desde causas idiopáticas hasta enfermedades tumorales. Afecta sobre todo a varones entre 20-40 años de edad con una eosinofilia $\geq 1,500 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$ durante más de 6 meses y signos de afectación orgánica³. En un 40% de los casos se detecta afectación pulmonar (tos e infiltrados pulmonares con micronódulos en la TC y afectación pleural)⁴.

Nuestro paciente presentaba una marcada eosinofilia periférica junto con un empeoramiento de su enfermedad respiratoria (EPOC) de 2 meses de evolución y pruebas de imagen con afectación pulmonar. El diagnóstico diferencial de este tipo de proceso patológico es complejo. En los pacientes con afectación pulmonar y sin evidencia de daño en otros órganos y eosinofilia se deben excluir en primer lugar causas infecciosas, alérgicas, fármaco-

cos y/o enfermedades autoinmunes⁵. Gracias a la valoración por parte del servicio de hematología fue posible establecer un diagnóstico definitivo. En este caso la presencia de eosinófilos en BAL y en BTB nos llevó a practicar una biopsia de médula ósea, la cual junto con la posterior valoración genética permitió la confirmación del diagnóstico de HES mieloproliferativo con FIP1L1/PDGFR α positivo^{6,7}.

El HES incluye una variante linfoproliferativa en el 90% de los casos y una mieloproliferativa en el 10%. Esta variable se debe en la mayoría de las ocasiones a la reordenación del gen FIP1L1/PDGFR α , aunque pueden evidenciarse otros trastornos genéticos. Se detecta mediante la técnica de FISH, la cual consigue identificar anomalías cromosómicas al captar el punto fluorescente en el cromosoma al que hibrida cada sonda de FISH. Esta mutación provoca la activación continua de una tirosina quinasa que da lugar a una proliferación clonal de eosinófilos⁸⁻¹⁰.

Aunque el HES es una entidad muy rara y que se desconocen muchos aspectos de ella, no pensamos que tenga relación con el tumor urotelial que presenta nuestro enfermo, aunque no se puede descartar con seguridad.

Para concluir, en la valoración de las eosinofias pulmonares hay que tener en cuenta, cuando el número de eosinófilos es muy elevado, la posibilidad de enfermedades raras hematológicas como el HES mieloproliferativo con FIP1L1/PDGFR α positivo.

Bibliografía

1. Woolnough K, Wardlaw AJ. Eosinophilia in pulmonary disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015;35:477-92.
2. Cottin V, Cordier JF. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed Philadelphia: Elsevier; 2015.
3. Falchi L, Verstovsek S. Eosinophilia in hematologic disorders. *Immuno Allergy Clin N Am*. 2015;3:439-52.
4. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:607-12.
5. Yamamoto H, Khan DA. A 45-year-old man with shortness of breath and eosinophilia. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:259-62.
6. Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015;35:387-402.
7. Hossain NM, Jain N, Steinmetz JL, McConville JF, Anastasi J, Odenike O. A 32-year-old man with persistent cough, shortness of breath, eosinophilic pneumonia, and peripheral blood eosinophilia. *Chest*. 2012;142:1680-3.
8. Bain BJ. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFR α , PDGFR β or FGFR1. *Haematologica*. 2010;95:696-8.
9. Kunimasa K, Arita M, Arai Y, Uchino K, Iwasaku M, Jo T, et al. Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS) in a patient with hypereosinophilic syndrome showing multiple nodules on chest computed tomography. *Intern Med*. 2011;50:2417-21.
10. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2009;114:3736-41.

Marta Sánchez-Jareño^{a,*}, Víctor Yuste Jiménez^b,
Carlos Villasante^c, Miguel Ángel Canales^b y Rodolfo Álvarez-Sala^c

^a Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martasanchezjare@gmail.com
(M. Sánchez-Jareño).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.016>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.