



VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005

Hipereosinofilia secundaria paraneoplásica asociada a Carcinoma pancreático

Diana Maite Hernández Fernández*, Diana González Rodríguez*, Ana María Castro Morillo*, Reynol García González*

* Hospital Universitario "Faustino Pérez Hernández" Matanzas CUBA

Resumen

La hipereosinofilia puede representar un gran problema clínico si los procedimientos de diagnóstico inicial como son la historia clínica, la anamnesis, el examen físico y los exámenes de laboratorio clínico básicos fallan en su misión de encontrar la causa. Se hace necesario en estos casos un estudio exhaustivo para determinar si procesos alérgicos, infecciosos, tumorales y enfermedades linfoproliferativas son la base del proceso en sí.

Presentación del caso: paciente masculino, blanco de 68 años de edad, fumador, con antecedentes de salud, que ingresa por presentar dolor abdominal y síndrome general, con hallazgos al examen físico inespecíficos y una leucocitosis inicial de $29 \times 10^9/L$ con 0.64 eosinófilos que llega a cifras de Leucocitos $239.4 \times 10^9/L$ con 0.98 de eosinófilos, por Ultrasonido se detectan metástasis hepáticas múltiples pero sin definirse con el resto de los estudios imaginológicos el tumor primitivo, se compromete el estado del paciente falleciendo a los 14 días de su ingreso

Discusión: La hipereosinofilia paraneoplásica es más frecuente (dejando a un lado los Linfomas) en los carcinomas del tracto respiratorio y digestivo y las reacciones leucemoides hipereosinofílicas asociadas a neoplasias epiteliales es un evento en extremos raro, en nuestro caso estaba asociado a un Carcinoma pleomórfico poco diferenciado de grandes conductos pancreáticos. Se realizó necropsia, se incluyó estudio de Médula ósea lo que descartó otras entidades como Leucemia eosinofílica y Síndrome hipereosinofílico sobre la base de los criterios de la OMS(2001) concluyéndose como Hipereosinofilia secundaria paraneoplásica inducida por Carcinoma pancreático en etapa IV

Introducción

La hipereosinofilia puede representar un gran problema clínico si los procedimientos de diagnóstico inicial como son la historia clínica, la anamnesis, el examen físico y los exámenes de laboratorio clínico básicos fallan en su misión de encontrar la causa

La eosinofilia se define como aumento del número de eosinófilos en sangre sobre la cifra normal de 1 a 3 en cifra porcentual (0.01 a 0.03). Por encima de 4% (0.04) se habla de eosinofilia (1)

La hipereosinofilia secundaria responde a múltiples causas: hipersensibilidad, parasitosis, enfermedades infecciosas, pulmonares, de la piel, colagenosis, neoplasias, entre otras. Se ha mencionado que existe un incremento fisiológico del número de eosinófilos durante la menstruación, el embarazo y después de la realización de ejercicios físicos (2)

Se considera que el 10% de las hipereosinofilias son paraneoplásicas,, considerándose esto como un signo de mal pronóstico(2) encontrándose reacciones

leucemoides con hipereosinofilia y prurito como parte de las manifestaciones hematológicas de los síndromes paraneoplásicos (3)

Dentro de las neoplasias en que puede aparecer eosinofilia se encuentran principalmente la enfermedad de Hodgkin (hasta en un 15% de casos)(4) y otras neoplasias hematológicas, en concreto leucemias (sobre todo con fenotipo M4) y linfomas (sobre todo de estirpe B (5)). En lo que respecta a los tumores sólidos, es más frecuente en las neoplasias de células grandes no queratinizadas de cuello, carcinomas indiferenciados de células grandes de pulmón, carcinomas epidermoides de pene, vagina, piel y nasofaringe, adenocarcinomas de estómago, colon y endometrio así como en el carcinoma transicional de vejiga. (2)

Se han reportado casos raros de hipereosinofilia asociados con Hemangioendotelioma maligno metastásico en corazón, a Rabdomiosarcoma cardíaco, y a Hepatocarcinoma (6,7, 8)

Nosotros presentamos un caso de una Hipereosinofilia paraneoplásica con curso fatal, secundaria a un Carcinoma pancreático en fase de diseminación metastásica.

Presentación del caso

Paciente JAGD de 68 años de edad, masculino, color de la piel blanca, de procedencia rural con antecedentes de salud anterior y de ser fumador inveterado que ingreso el 27 de febrero del 2005 en nuestro centro por presentar dolor abdominal difuso que se aliviaba al reposo, acompañado de marcada astenia, anorexia y pérdida de peso, sin precisar en cuanto tiempo

Examen físico positivo al ingreso

- Mucosas: secas
- Lengua: saburral y seca.
- Pile del tórax: Presencia de circulación colateral.
- Aparato Respiratorio: murmullo vesicular disminuido globalmente.
- Cardiovascular: FC: 110/min TA: 130/70
- Abdomen: contracturado, resistente a la palpación, doloroso difusamente a la misma, hepatomegalia dolorosa, que llega a mesogastrio y flanco derecho y esplenomegalia de + 3 cm.
- Región inguinal izquierda: presencia de masa T, de + 4 cm, reductible, que protruye con los golpes de tos.
- Hemolinfopoyético: se palpan adenopatías inguinales, axilares y epitrocleares, duras, movibles e indoloras.

COMPLEMENTARIOS REALIZADOS EN CUERPO DE GUARDIA:

- Hto: 0.48
- Leucograma: $29 \times 10^9/L$ Seg: 0.28, Linf: 0.08, Eos: 0.64.
- Glicemia: 8.2 mmol/L.
- Citoria: L: 10.000, H: 60.000, Prot: vestigios.

Evoluciona con alivio del dolor abdominal, pero al recibirse los resultados de los complementarios indicados por sala se observo Eritrosedimentación acelerada en 70 mm/seg y un aumento significativo del Leucograma que llevo a $189.9 \times 10^9 /L$ con Seg: 0.08, **Eos: 0.92**. Lámina periférica: normocitosis, normocromía, plaquetas adecuadas, **eosinofilia severa** (maduros en su mayoría).

Aparece al 3er día un ligero íctero de piel y mucosas, resto del examen físico sin modificaciones.

Se realiza U/S abdominal que informa:

Gran hepatomegalia a predominio de lóbulo izquierdo, de contorno irregular y estructura heterogénea, con múltiples im ágenes de aspecto metastático. Vesícula con doble contorno y paredes gruesas, de 9.6 mm, con bilis de éxtasis y hacia el fondo vesicular se observa una masa ecogénica de base ancha de 14 x 18 mm.

Vías biliares dilatadas y distorsionadas.

Páncreas con aumento de su ecogenicidad.

Presencia de adenopatías periaórticas.

Riñones y bazo: normales.

En el Rx de tórax presentaba ateromatosis del cayado aórtico, área cardiaca normal, no otras alteraciones pleuro pulmonares.

Se incrementa al 4to día el Leucograma hasta $239.4 \times 10^9 /L$ Seg: 0.02, **Eos: 0.98**, resto de los complementarios:

- Glicemia: 7.6 mmol/L
- Creatinina: 54
- Coagulograma:
 - o Coag: 6 min.

- o Sang: 1 min.
- o Coagulo: retráctil.
- o Plaquetas: 249.000
- o Tiempo de protrombina: c: 14 seg., p: 18 seg.
- o TPT: 30 seg.
- Reticulocitos: 42×10^{-3}
- TGP: 47.1 u/l
- GGT: 820 u/l
- FAS: 1458 u/l
- LDH: 10720 u/l
- Albúmina sérica: 28.2 u/l
- ?glob: 31.2 u/l.

Reaparece el dolor abdominal y se acentúa la toma del estado general, el ictero se intensifica, aparece letargo y somnolencia, la hepatomegalia es cada día mayor

Complementarios finales

- Hto: 0.46
- Plaquetas: 154.000
- Leucograma: 180×10^9 /l Stab_c 0.8, Stab_{neut} 0.3, seg: 0.9, eos: 77, Mono: 0.1, linfo: 0.2.
- Glicemia: 9 mmol/l
- Creatinina: 66

Persisten las manifestaciones clínicas aparece edema de declive en miembros inferiores y región sacra, polipnea superficial y gran toma del estado general falleciendo el día 14 de su ingreso con la impresión diagnóstica clínica de Leucemia aguda eosinofílica v/s Reacción leucemoide eosinofílica secundaria de etiología no precisada. Se le realiza necropsia para estudio definitivo.

Resultados

Encontramos en la AUTOPSIA un paciente anciano con color icterico de piel y mucosas con panículo adiposo disminuido, sin otra señal significativa en piel. Las cavidades estaban con adecuada disposición de los órganos correspondientes, llamaba la atención la gran hepatomegalia con algunos nódulos blanquecinos umbilicados

Al procederse a la disección se encontró:

BLOQUE CARDIOPULMONAR: corazón aumentado de tamaño, de 410 gramos con hipertrofia del ventrículo izquierdo donde se observó al corte gran trombo intracardiaco de color amarillento, vegetaciones pequeñas en válvula mitral y área amarillo-rojiza subendocárdica en todo el ventrículo izquierdo y tabique interventricular (Foto 1). Presencia de trombos en ramas finas y medias de arterias pulmonares con infartos pulmonares en diferentes estadios de evolución y nódulos de entre 0.5 y 0.8 cm. a la palpación del parénquima pulmonar

BLOQUE GENITOURINARIO: próstata pequeña, vejiga con ligero edema de la mucosa, uréteres normales, riñones que decapsulaban con facilidad, nódulos blanquecinos en la corteza, al corte buena relación córtico-medular, áreas mal definidas de color amarillento que no guardaban relación con los nódulos. (Foto 2) Aorta con ateromatosis moderada, complicada en la aorta abdominal infrarrenal.

BLOQUE DIGESTIVO: presencia de nódulos gástricos entre 0.8 y 1.2 cm. Algunos con superficie ulcerada. Engrosamiento de la pared duodenal en porción media con endurecimiento de la cabeza del páncreas que al corte se

correspondía con tejido de contorno mal definido de color blanco amarillento, pétreo que infiltraba grasa vecina, pared duodenal y que al disecar colédoco infiltraba en forma de anillo su porción media (Foto 3) Se observó dilatación de vías biliares, nódulos hepáticos blanquecinos al corte en parenquima de color rojo-anaranjado (Foto 4), En el fondo vesical se halló un nódulo ulcerado de 3 cm que se continuaba en el lecho hepático.

HEMOLINFOYÉTICO Bazo con áreas amarillentas mal delimitadas. Adenomegalias para aórticas, en hilo hepático y suprapancreáticas

ENCEFALO: moderado aplanamiento y engrosamiento de las circunvoluciones con adelgazamiento de los surcos, esbozo de hernia amigdalina bilateral.

MICROSCÓPICAMENTE el trombo intracardíaco estaba constituido fundamentalmente por eosinófilos en diferentes estadios de maduración (Foto 5), se encontraron trombos con infartos sépticos en miocardio, pulmón, bazo (Fotos 6, 7, 8) y riñón. El tumor pancreático se clasificó como Carcinoma ductal poco diferenciado (Foto 9 y 10), encontrándose metástasis con eosinofilia en su vecindad en pulmón, riñón (Foto 11) estómago, vesícula, hígado (Foto 12), ganglios y médula ósea (Foto 13)



Foto 1 - Cardiomegalia por hipertrofia ventricular izquierda con extensa área subendocárdica rojo-amarillenta. Obsérvese infarto pulmonar en la base



Foto 2- Nódulos metastásicos en riñón, áreas amarillentas mal definidas sin relación con los primeros



Foto 3- Tumor pancreático, dilatacion del conducto excretor principal, estenosis del colédoco. Obs érvese fragmento de vesícula a la derecha



Foto 4- Múltiples nódulos metastásicos hepáticos de tamaño variable, algunos con centro umbilicado.

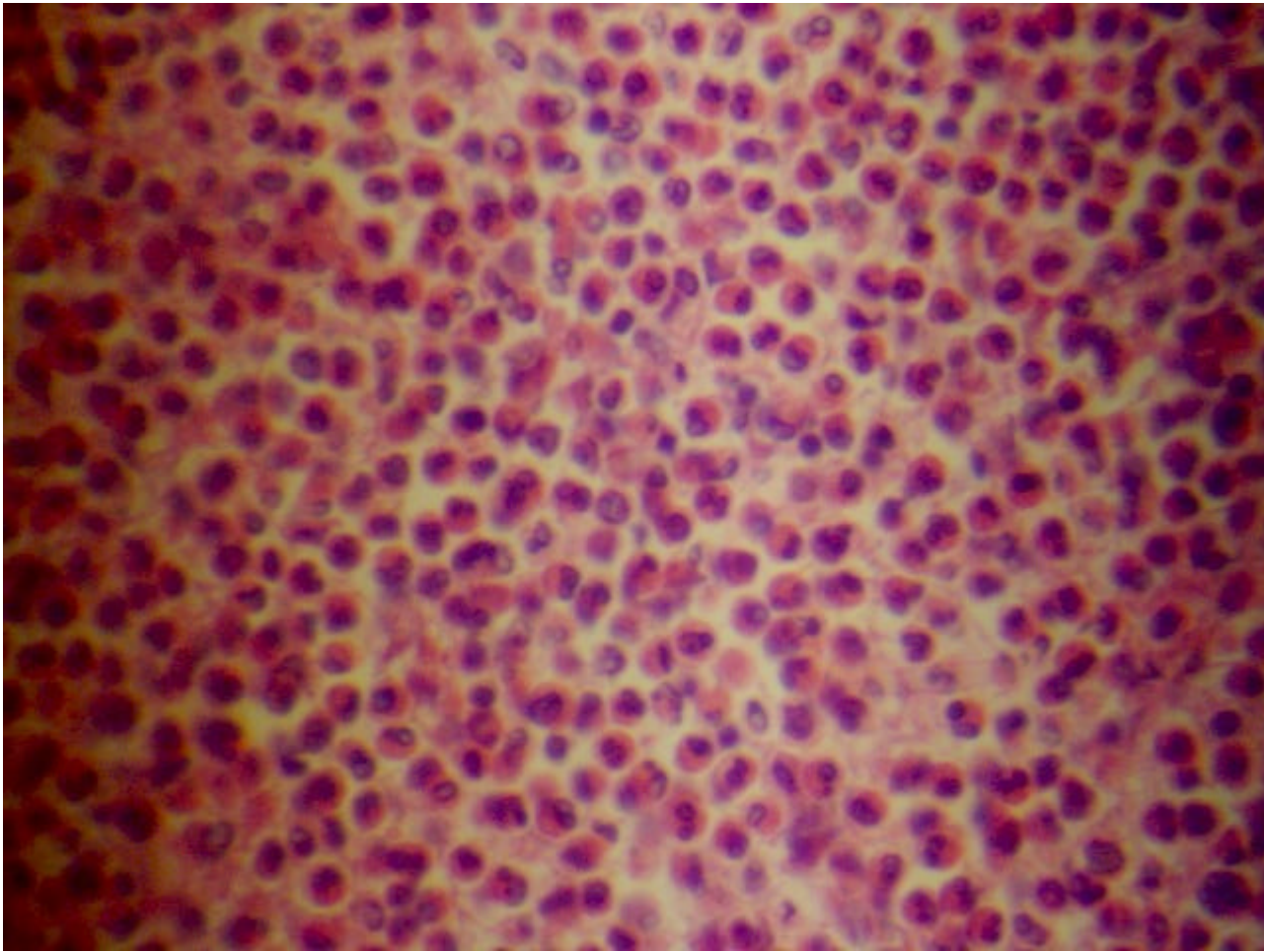


Foto 5- Imagen microscópica del trombo intracardiaco formado básicamente por gran número de eosinófilos en diferentes estadios de maduración. H/E 400x

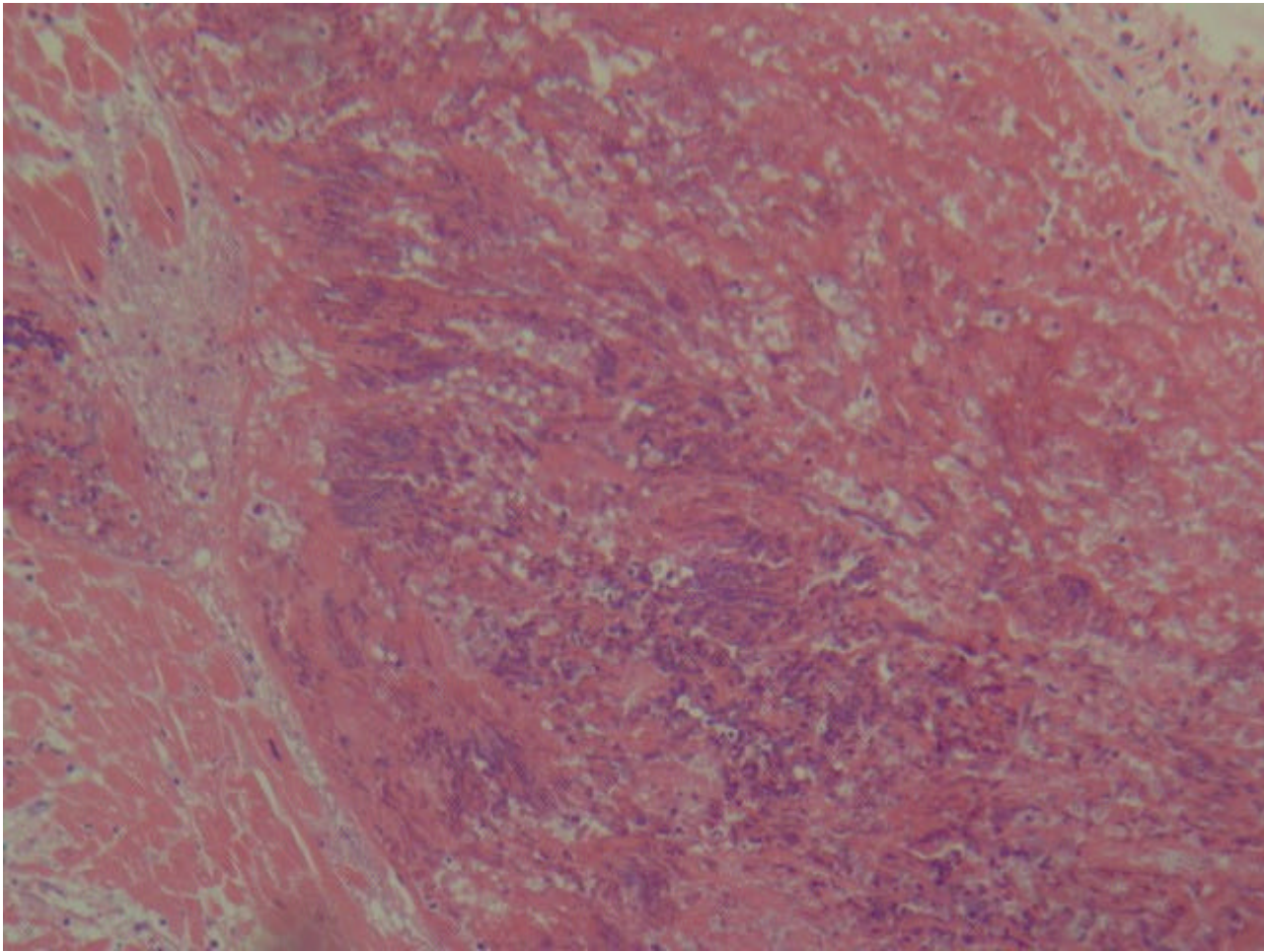


Foto 6- Infarto miocárdico séptico. H/E 200x

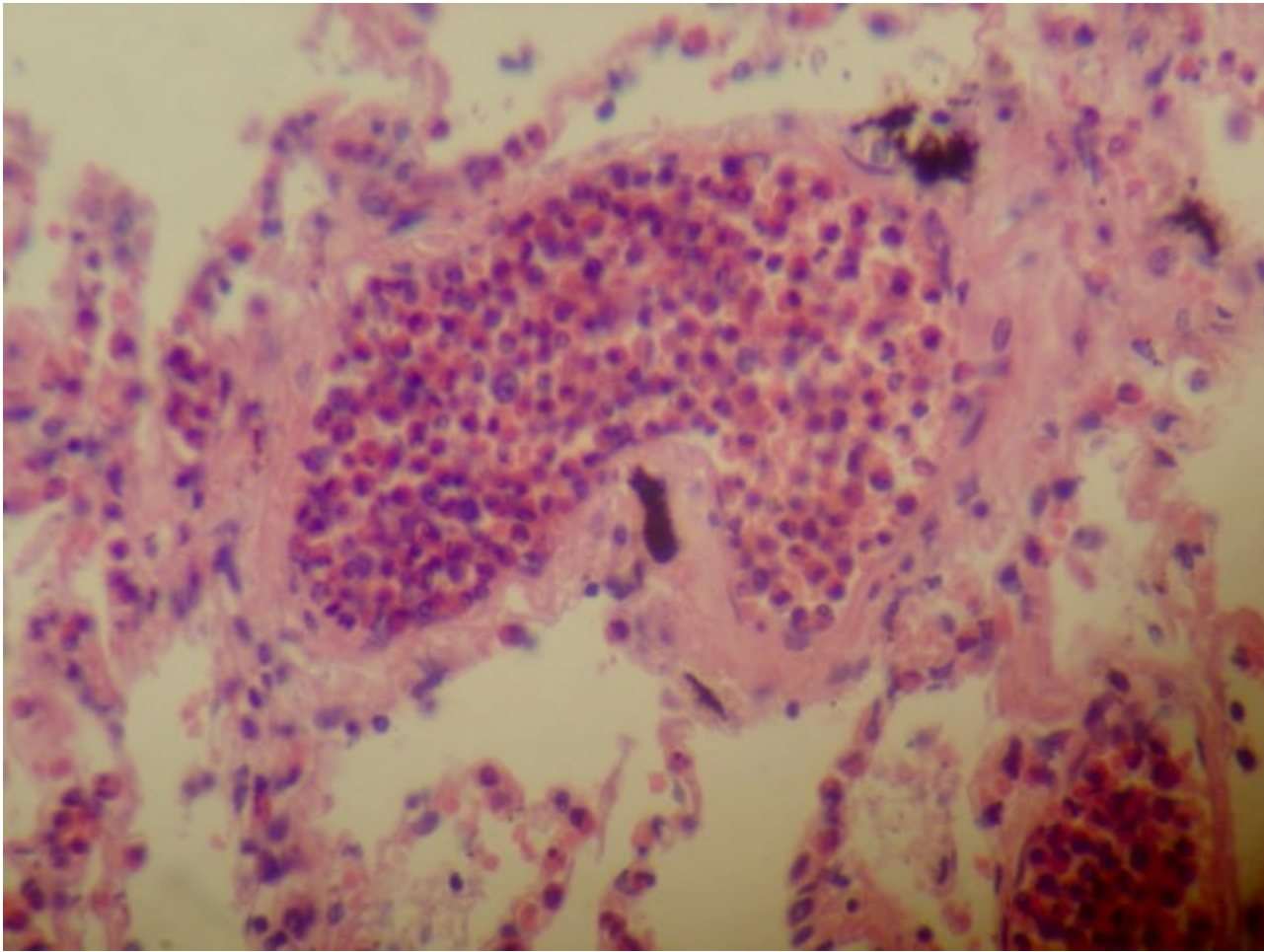


Foto 7 - Trombo eosinofílico pulmonar. H/E 400x Observe restos de antracosis y presencia de los eosinófilos en los finos tabiques alveolares



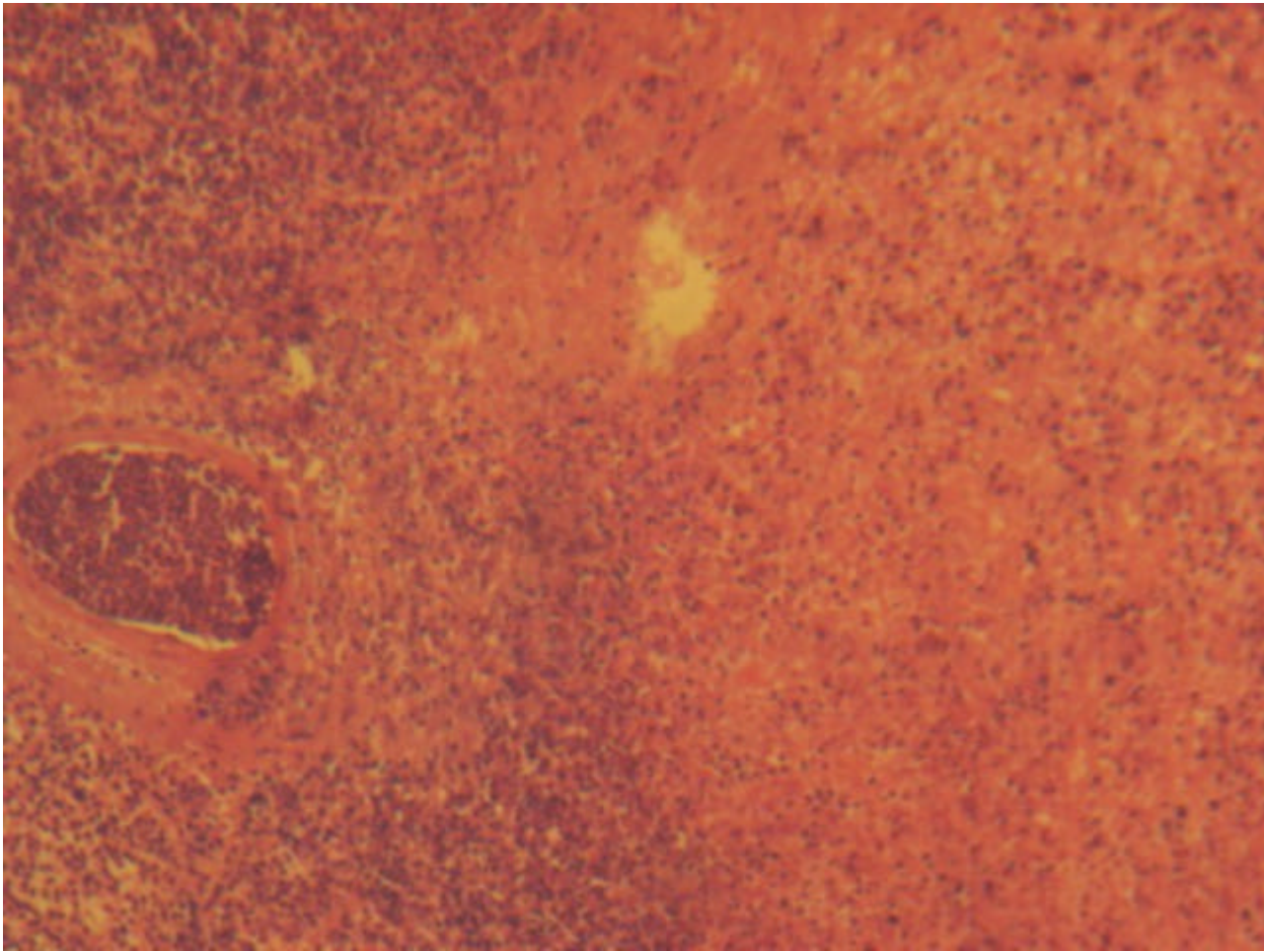


Foto 8- Trombo eosinofílico en el bazo en la vecindad del área infartada. H/E 200x

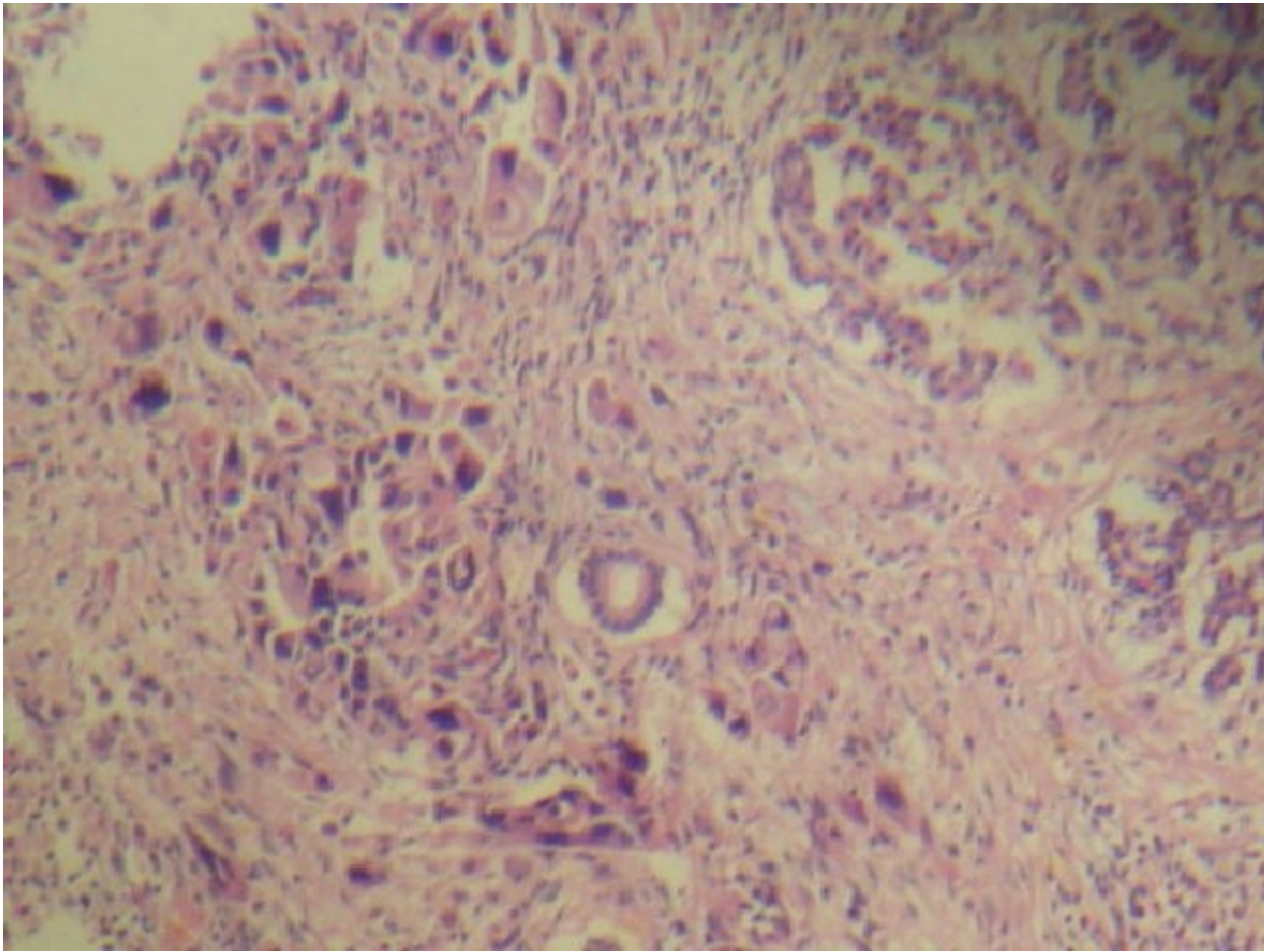


Foto 9- Células tumorales pleomórficas, desmoplasia, nótece los acinos pancreáticos y un pequeño conducto conservado. H/E 200x

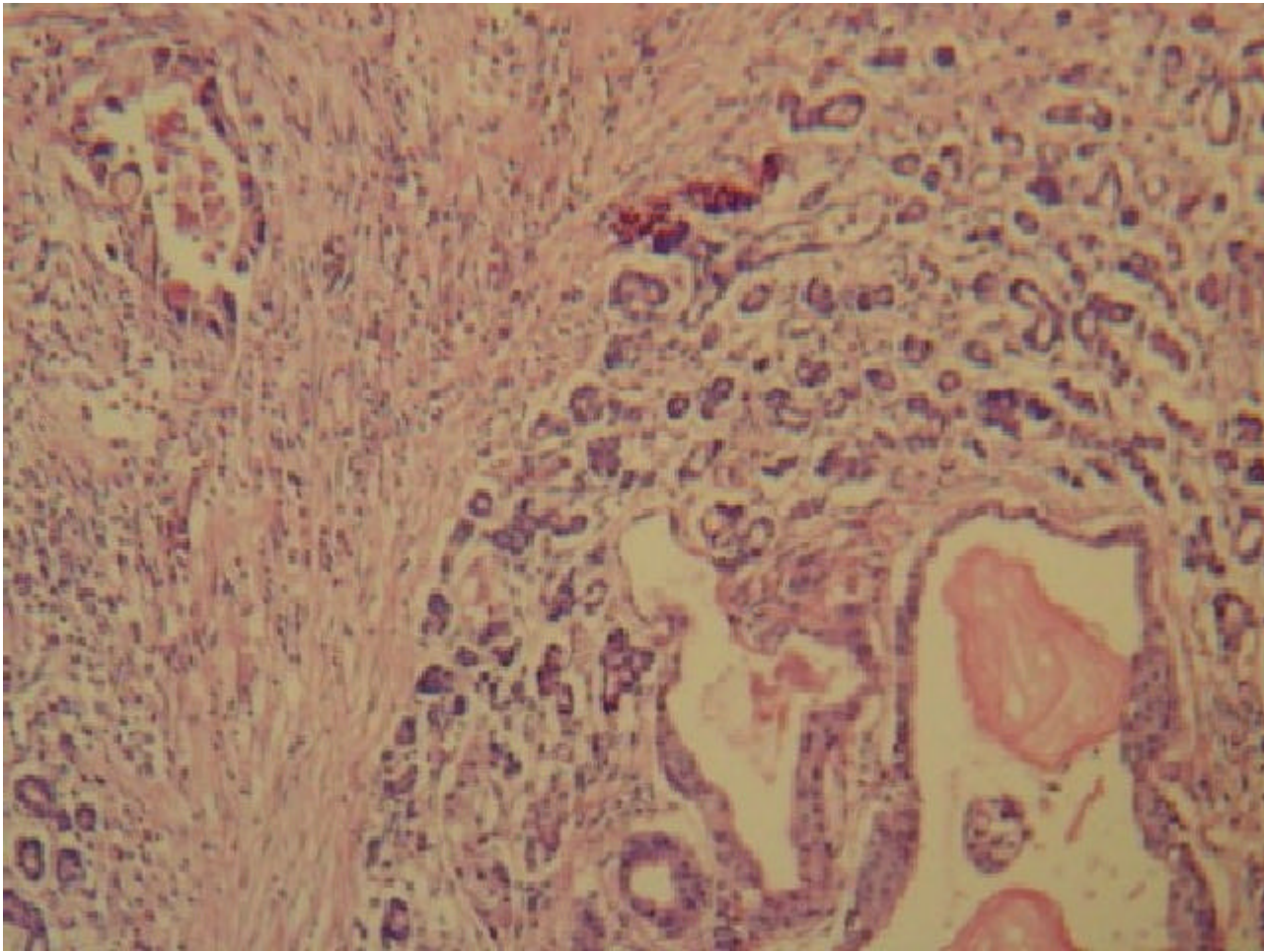


Foto 10- Origen del carcinoma en grandes conductos pancreáticos, presencia de gran conducto con metaplasia y displasia de su epitelio y conducto mediano en esquina superior izquierda revestido por células francamente neoplásicas. Pequeño acúmulo de eosinófilos

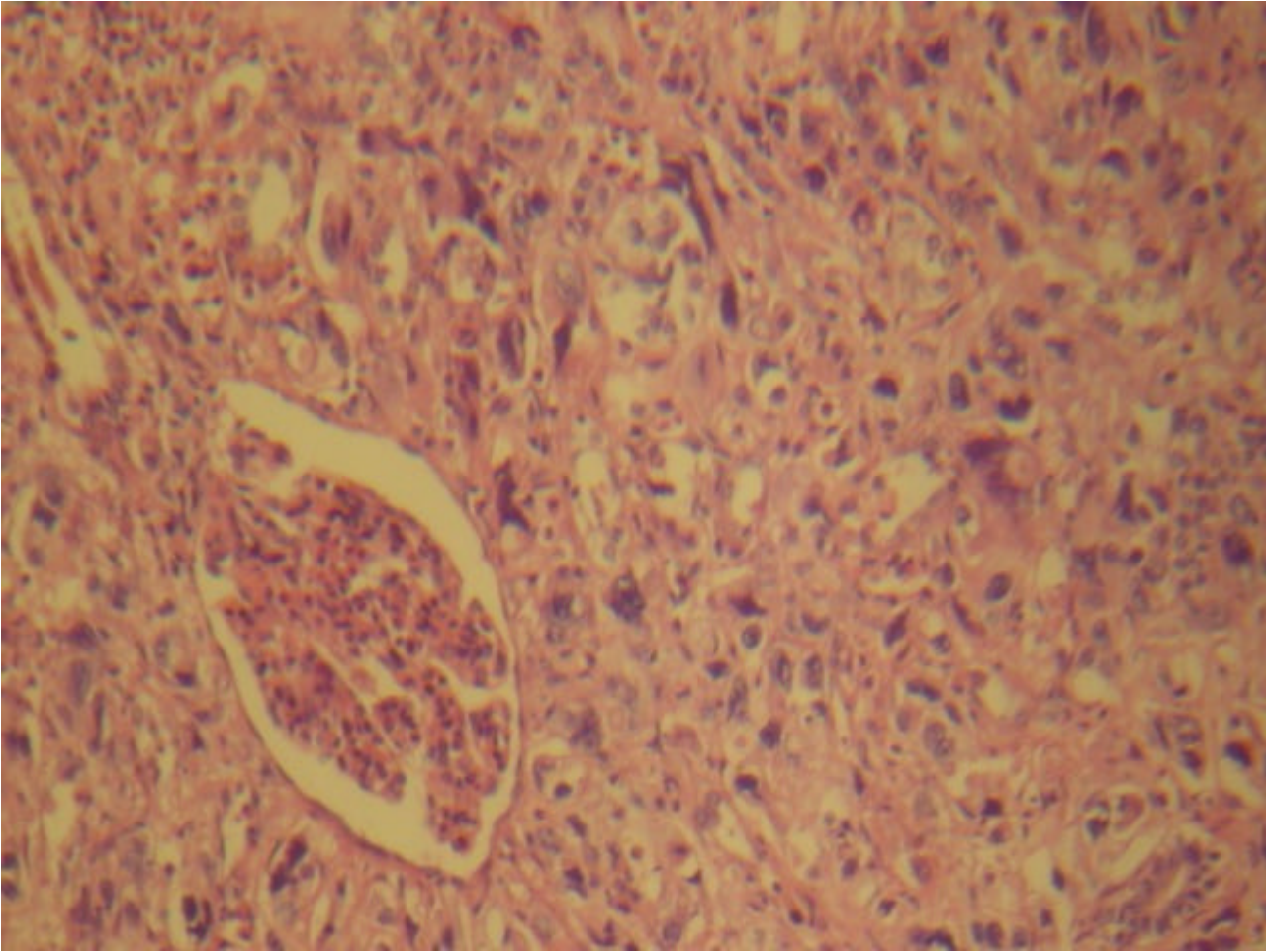


Foto 11- Metástasis renal, presencia de un gromérulo en este campo. H/E 400x

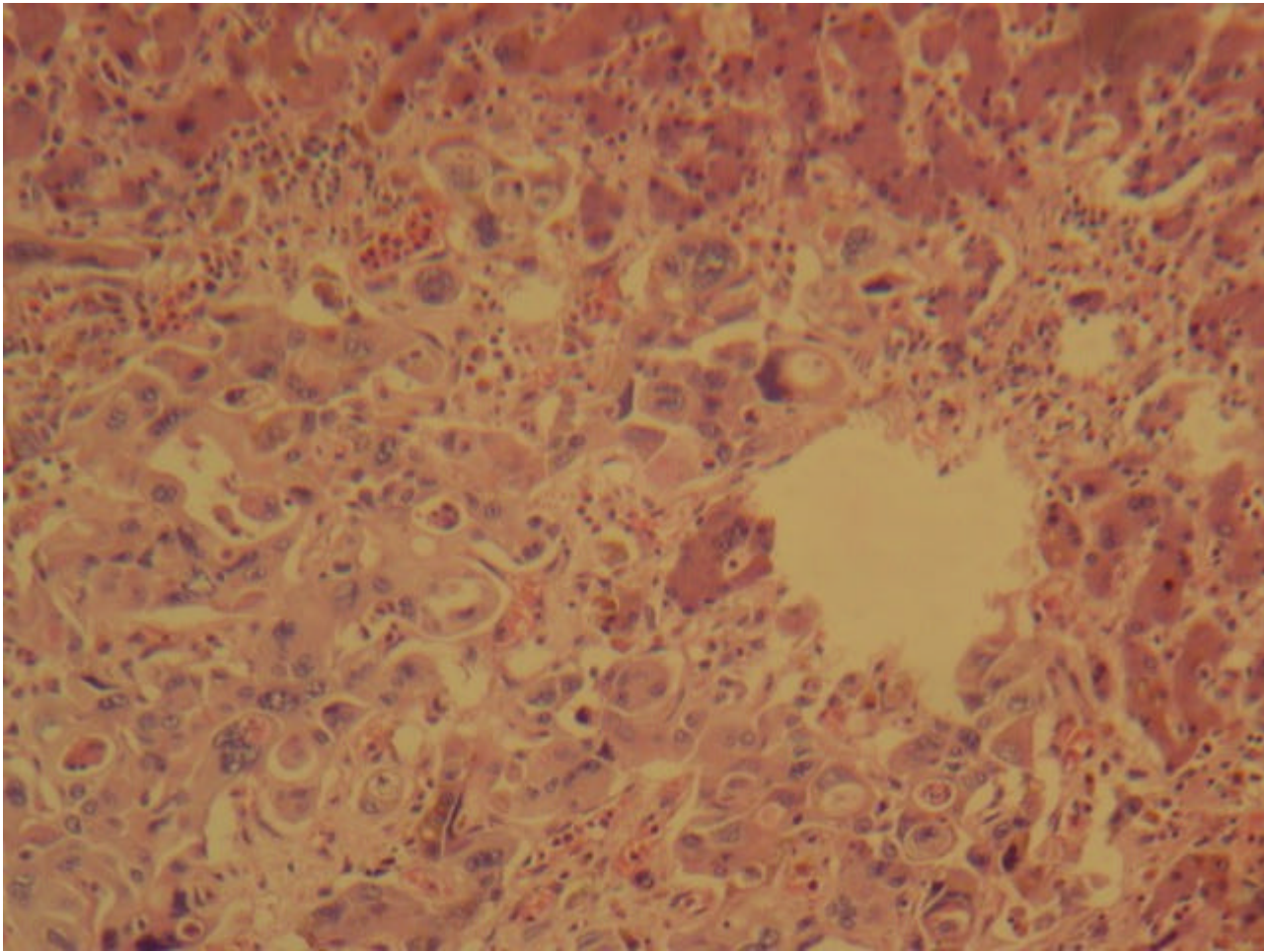


Foto 12- Metástasis hepática. H/E 400x

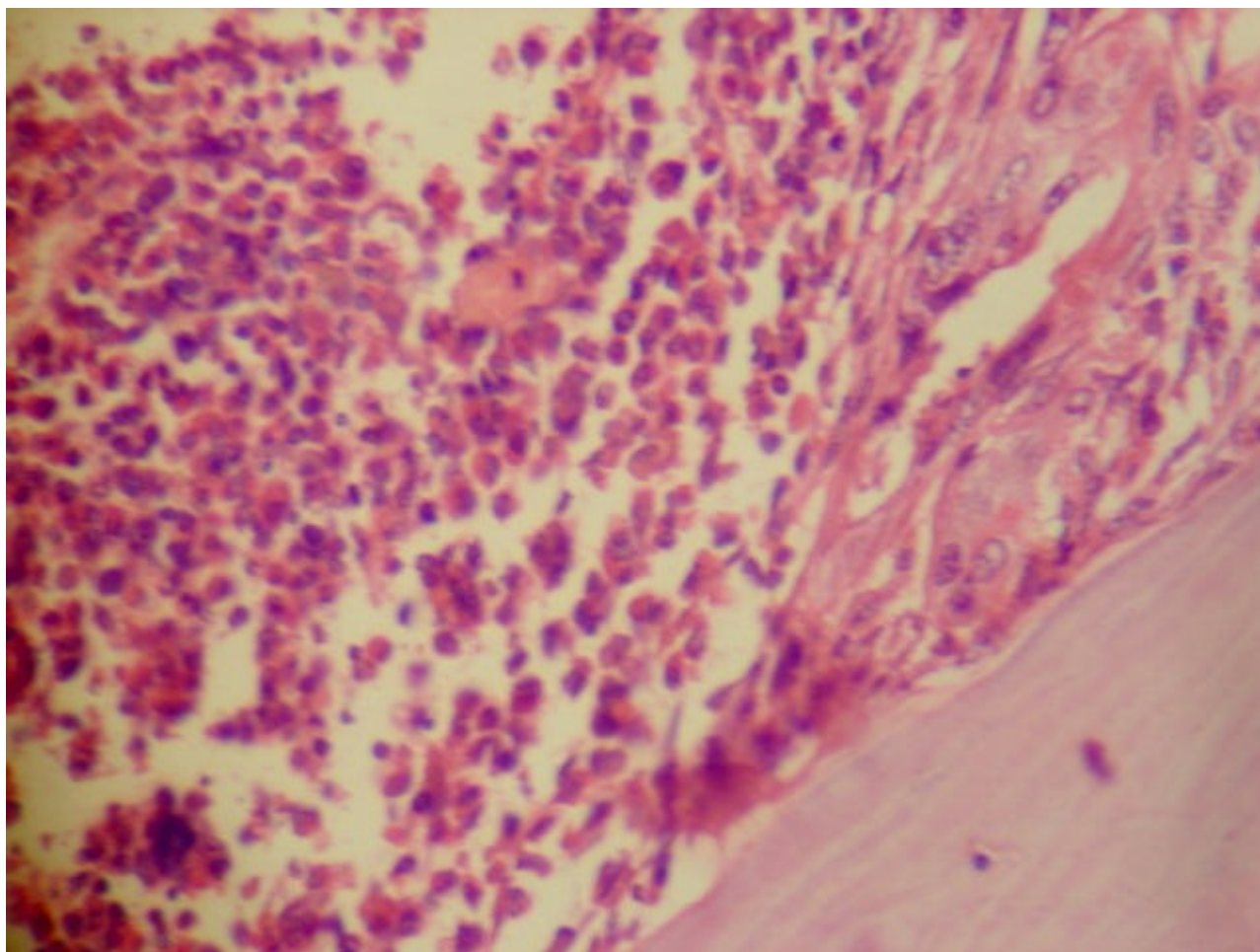


Foto 13- Metástasis en médula ósea. Resulta llamativa la proliferación de eosinófilos y sus precursores. Presencia de trabécula ósea con células pleomórficas metastásicas aledañas. H/E 400x

Discusión

Este es probablemente el primer reporte de una hipereosinofilia paraneoplásica secundaria a un Carcinoma pancreático en fase de diseminación. Se diferenció de un caso con un Adenocarcinoma inoperable de páncreas en el que se produjo la hipereosinofilia inducida por el tratamiento con inyecciones intratumoral y peritumoral con *Viscum album* L. Se detectó el aumento de eosinófilos después de la 3ª inyección, llegando a su pico máximo en la 5ª (9) mientras que en nuestro paciente el incremento en el número de eosinófilos fue desde el ingreso, constituyendo el tumor pancreático un hallazgo autopsico.

El diagnóstico diferencial de una eosinofilia puede ser difícil, cuando un paciente presenta una hipereosinofilia de etiología desconocida se deben hacer estudios regularmente durante su seguimiento para detectar un proceso maligno (10)

Según los mecanismos que producen la hipereosinofilia cuando la causa es secundaria a una neoplasia maligna epitelial en diseminación se invocan las metástasis hepáticas y la afectación de la médula ósea por el tumor como ocurrió en nuestro caso (2)

Se descarta la Leucemia eosinofílica y el Síndrome hipereosinofílico que según la OMS La leucemia eosinofílica crónica (CEL, por sus siglas en inglés) es un trastorno mieloproliferativo crónico de etiología desconocida en el cual la proliferación clonal de precursores eosinofílicos resulta en un aumento persistente del número de eosinófilos en la sangre, médula ósea y tejidos periféricos. En la CEL, el conteo de eosinófilos es $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en la sangre. (11) Para hacer un diagnóstico del CEL, debe existir alguna prueba de clonalidad de los eosinófilos o un aumento de blastos en la sangre o médula ósea. En muchos casos sin embargo, es imposible probar la

clonalidad de los eosinófilos, en cuyo caso, si no hay un aumento de los blastos se prefiere un diagnóstico de síndrome de hipereosinofílico idiopático (HES, por sus siglas en inglés). Debido a la dificultad que presenta el distinguir la CEL del HES, se desconoce la verdadera incidencia de esta enfermedad aunque es poco común. En alrededor del 10% de los pacientes la eosinofilia se detecta de forma incidental. En otros casos, encontramos síntomas constitucionales, como fiebre, fatiga, tos, angiodema, dolores musculares, prurito y diarrea. (11) No se ha identificado en la CEL ni una anomalía citogenética o genético molecular específica. Al no encontrarse en nuestro caso blastos en periferia entre 2 y 20% y en médula ósea entre 5 y 19 de las células nucleadas se descarta la Leucemia eosinofílica. Se excluye el Síndrome hipereosinofílico ya que uno de los requisitos para su diagnóstico es que no exista enfermedad demostrable que cause la eosinofilia.

Conclusiones

Se trata de un paciente fallecido con una neoplasia maligna del páncreas (Carcinoma ductal poco diferenciado) en etapa IV con TNM-T2N1M1, que desarrolla una hipereosinofilia severa secundaria a su diseminación metastásica que incluyó médula ósea. La hipereosinofilia ocasionó daño en múltiples órganos en base a su capacidad de realizar daño tisular, causar hipercogulabilidad y por la formación de trombos de eosinófilos con los subsiguientes infartos que lo llevaron al fallo multiorgánico.

Bibliografía

- Gleich G, Adolphson CR. The eosinophilic leucocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39: 177-253
- Alfani J, Espejo R. Eosinofilia: revisión de sus causas. http://orbita.starmedia.com/~forobioq/art_eosino.html 25 Nov 2004
- Santacroce L, Gagliardi S. Paraneoplastic síndromes. <http://www.emedicine.com/med/topic1747.htm> July 21, 2005
- Pinto A, Aldinucci D, Gloghini A, Zagonel V, Degan M, Perin V, Todesco M, De Iulii A, Improta S, Sacco C, Gattei V, Gruss HJ, Carbone A.** The role of eosinophils in the pathobiology of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1997; 8 Suppl 2: 89-96
- Perez-Arellano J. L., Pardo J., Hernández-Cabrera M. et al. Manejo práctico de una eosinofilia. *An. Med. Interna (Madrid)*, mayo 2004, vol. 21, no. 5, p. 44-52. ISSN 0212-7199.
- Lederlin P, Morel O, Witz F, Delgendre A, Guerci A. Pseudoleukemic hypereosinophilia accompanying metastatic malignant hemangioendothelioma of the heart. *Rev Med Interne.* 1989 May-Jun; 10(3):280-1
- Vincent Lo R, Kevin R. F, Victor A. F, Craig H. S, Plamen M. K, Jay R. K. Hypereosinophilia associated with cardiac rhabdomyosarcoma. *Am. J. Hematol.* 2003; 74: 64-67
- Bonaventure C, Etienne-Mastroianni B, Alessio A, Scoazec JY, Boillot O, Dumortier.** Paraneoplastic hypereosinophilia associated with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003 Dec; 27(12):1167-9.
- Huber R, Barth H, Schmitt-Graff A, Klein R.** Hypereosinophilia induced by high-dose intratumoral and peritumoral mistletoe application to a patient with pancreatic carcinoma. *J Altern Complement Med.* 2000 Aug; 6(4):305-10.
- Abali H, Kadri Altundag M, Engin H, Özen Altundag O, Türker A, Üner A, Huracán S. Hypereosinophilia and metastatic anaplastic carcinoma of Unknown Primary. *Med Oncol* 2001; 18(4):285-288
- Bain B, Pierre P, Imbert M, et al.: Chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours, 3., pp 29-31