EOSINOFILIA EN NEONATOLOGIA

OCTUBRE 2011

CASO CLINICO

- Prematuro de sexo masculino, 2° emb, 2 dosis de maduración, nace a las 31 semanas, cesárea de urgencia por preeclampsia. PN: 1113 gr.
- Apgar: 8 y 9, sin distress. No requiere surfactante, se coloca en CPAP nasal por 1 día.
- Al 3° día con eritema umbilical, distensión abdominal y residuo bilioso

- Se trata con cloxa y genta por 8 días. Al 3° día de AB se agrega además metronidazol.
- Screening infeccioso negativo
- Reg 0 por 7 días por sospecha de NEC 1A
- Alimentación parenteral por 12 días
- Alimentación enteral con LM y fórmula
- A los 13 días de vida con eosinofilia de 1110
- Alos 27 días con 9000-6770-9700-
- Al mes 2000.

Historia

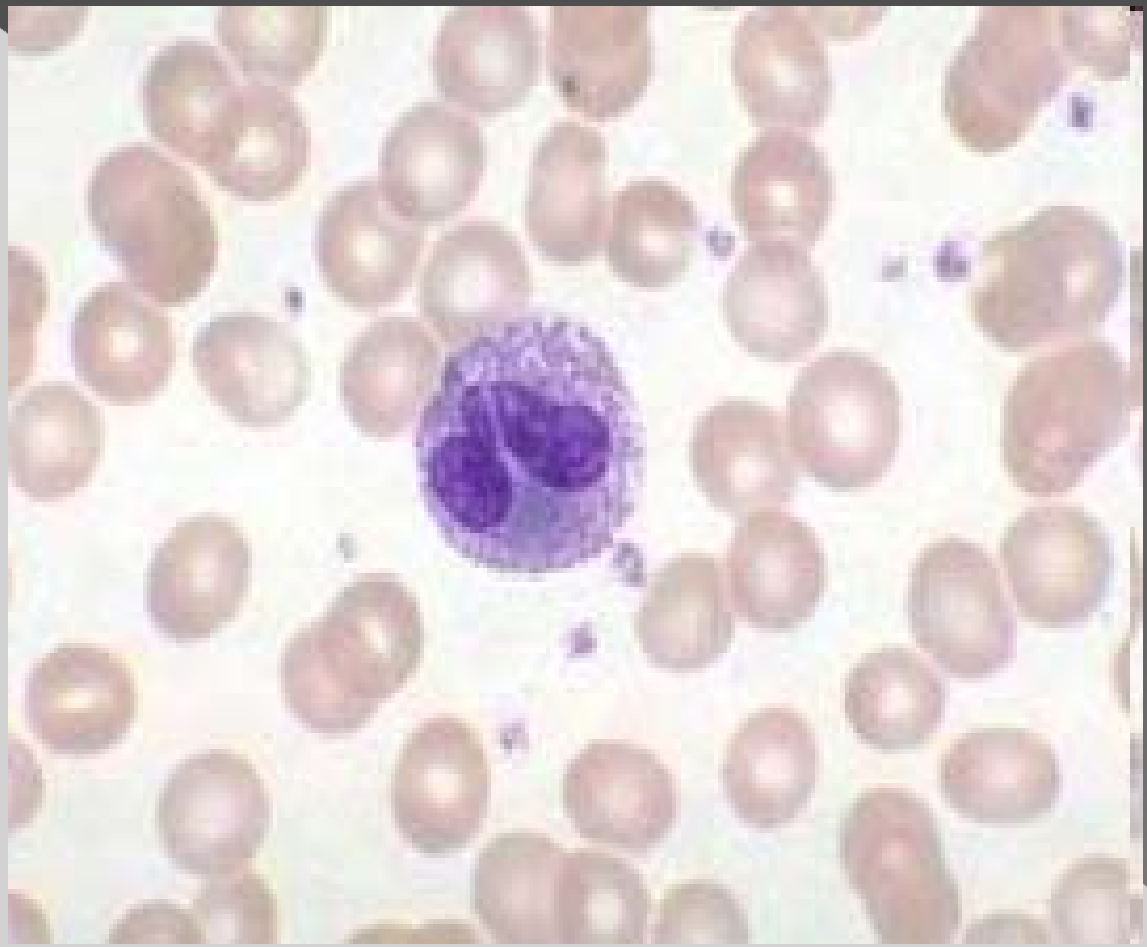
- Hace 45 años atrás Medoff y Barbero reportaron que la eosinofilia era frecuente de encontrar en los prematuros.
- Se encuentra entre 13 al 76%
- Su incidencia precisa , su significado y los mecanismos causales no son conocidos.
- Se revisan las características fisiológicas, las condiciones en que se presenta y una forma de enfrentar al prematuro con esta condición.

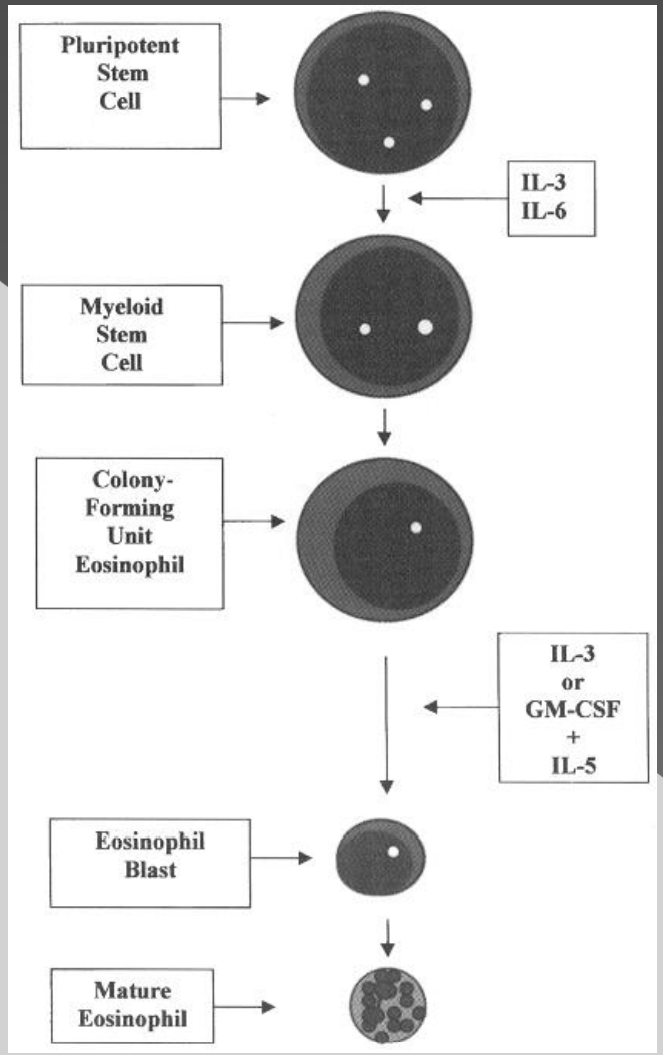
Características fisiológicas de los Eosinófilos

- Se relacionan con la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpos y destrucción de parásitos.
- Su diámetro es 9 a 11 µm y tiene gránulos rosado oscuro que tienen proteínas, proteasas y neurotoxinas.
- La producción está influenciada por citoquinas y quemoquinas, y es el resultado de varios procesos:

1. Diferenciación de células progenitoras y proliferación en la médula ósea

- Se producen en la medula ósea de células hematopoyéticas pluripotenciales y maduran en 3 a 6 días.
- Esta diferenciación ocurre bajo la influencia de interleukina-3 , IL-5 y un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
- La IL-5 es la más especifica para Eo y se demuestra en ratas transgénicas que sobreproducen IL-5 y tienen gran eosinofilia.



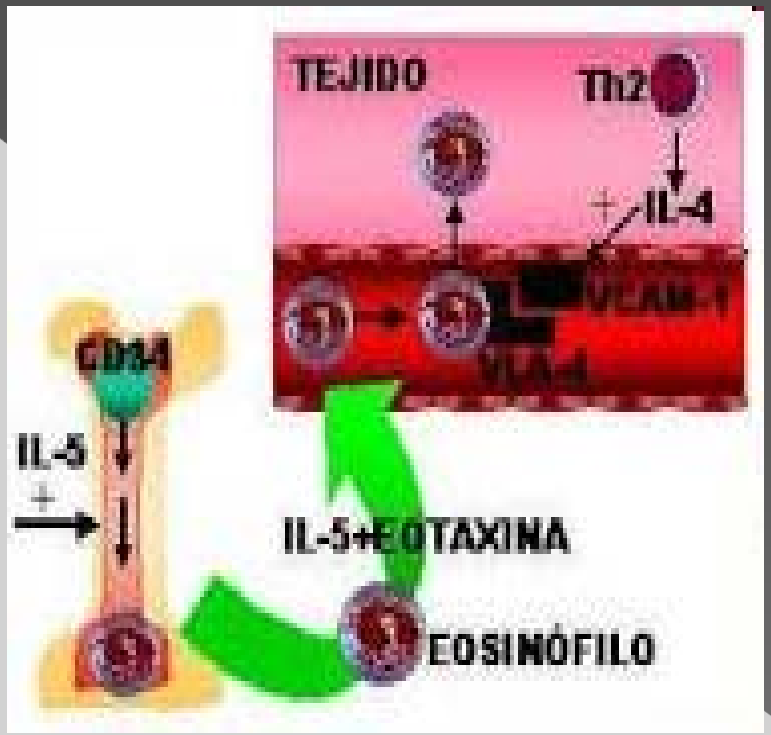

Pluripotent Stem Cell
IL-3
IL-6
Myeloid Stem Cell
Colony-Forming Unit Eosinophil
IL-3
or
GM-CSF
+
IL-5
Eosinophil Blast
Mature Eosinophil

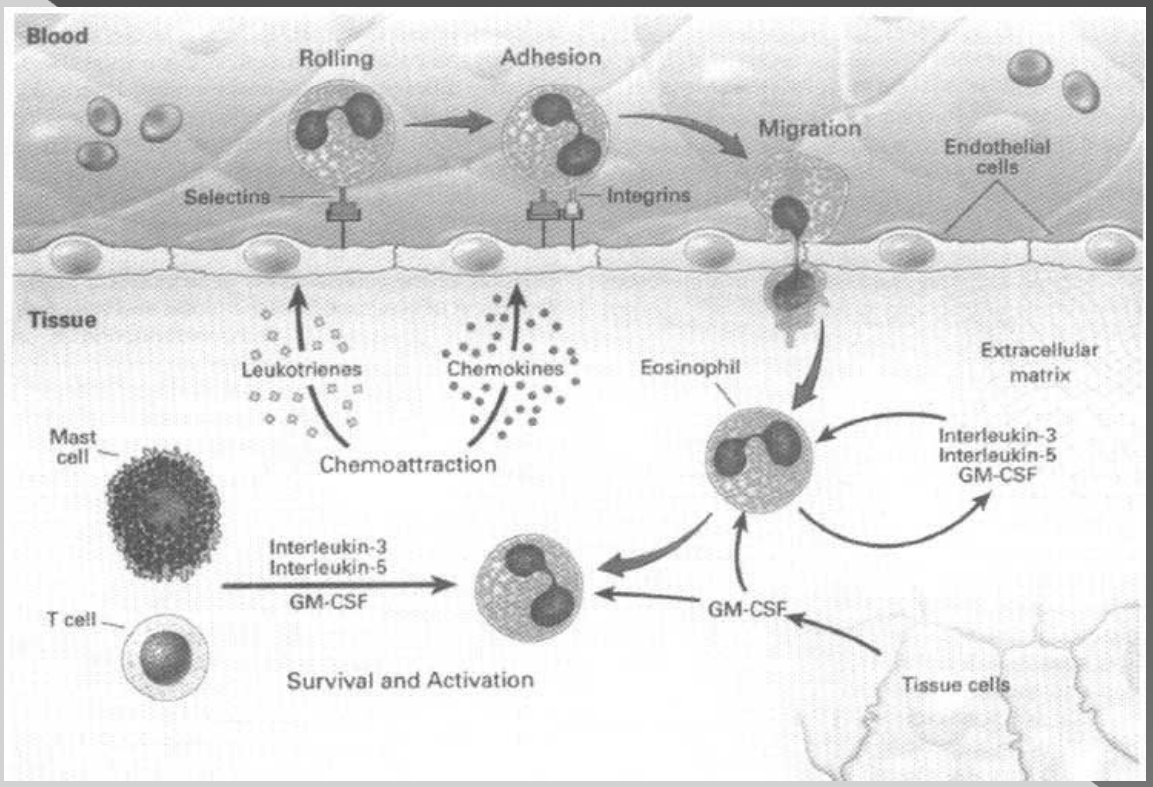
2. Adhesión y Migración de Eosinofilos

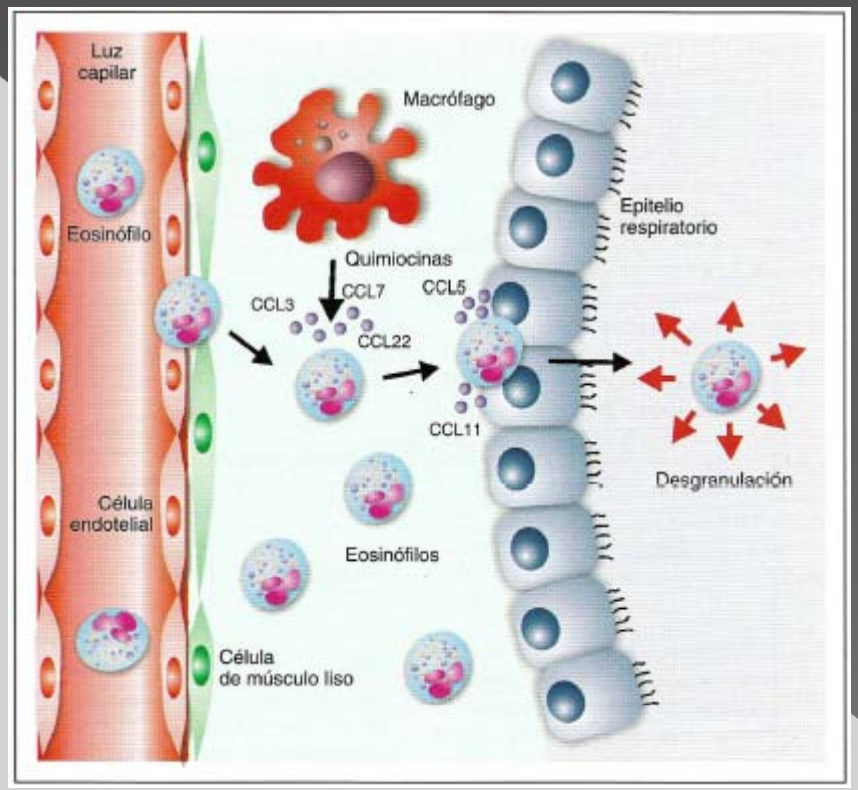
- Los factores que controlan la entrega de Eo maduros de la MO al torrente sanguíneo son poco conocidos. Se piensa que varias familias de reguladores moleculares controlan la extravasación de leucocitos de la sangre a los tejidos. Selectinas ayudan al rodaje de leucocitos sobre la superficie de las células endoteliales. Integrinas están relacionadas a la adhesión y extravasación. Citoquinas de bajo peso molecular o chemokinas acomodan la extravasación.

Chemokinas

- Inician la migración de Eo de la circulación a los tejidos (llevarlos a la lamina propia del tracto GI) y reclutarlos hacia tejidos inflamados.
- Hay varias familias de chemoquinas como las eotaxinas que son especificas para los eosinosinofilos, y en ratas que no tenían un gen para la eotaxina los eosinofilos no migraban al tracto intestinal.


TEJIDO
Th2
IL-4
VCAM-1
VLA-4
CD34
IL-5
IL-5+EOTAXINA
EOSINÓFILO


Blood
Rolling
Adhesion
Migration
Endothelial cells
Selectins
Integrins
Tissue
Leukotrienes
Chemokines
Chemoattraction
Eosinophil
Extracellular matrix
Mast cell
Interleukin-3
Interleukin-5
GM-CSF
Interleukin-3
Interleukin-5
GM-CSF
T cell
GM-CSF
Survival and Activation
Tissue cells


Luz capilar
Eosinófilo
Célula endotelial
Célula de músculo liso
Macrófago
Quimiocinas
CCL3
CCL7
CCL22
CCL5
CCL11
Eosinófilos
Epitelio respiratorio
Desgranulación

3. MEDICIONES

- Se midieron varias sustancias en el suero del adulto, en sangre de cordón y suero neonatal y se encontró que las eotaxinas estaban significativamente disminuidas en sangre de cordón y suero de pretérmino y término.
- La deficiencia quimiotáctica de los neonatos puede estar relacionada en parte por la deficiencia de eotaxinas.
- Se debe seguir estudiando esto para testear esta hipótesis.

4. SOBREVIVENCIA Y DESTRUCCION

- Una vez en la sangre los eosinófilos son removidos al azar. En adultos pueden circular por 6 a 10 hrs antes de migrar a los tejidos, donde se quedan por 8 a 12 dias.
- La sobrevivencia de los Eo dependen de las citoquinas (IL-3 y IL-5 inhiben la apoptosis en vitro) y si no hay citoquinas se mueren antes de 48 hrs.

- Los Eo migran a los tejidos que tienen superficies expuestas como el árbol traqueobronquial, tracto GI, glándula mamaria, vagina y cuello uterino.
- La relacion sangre/tejido de los Eo es de 1:300 a 1:500.
- El recuento absoluto de Eo en eosinofilia es sobre 700 celulas/mm3

Burrell J: A comparative study of the circulating eosinophil levels in babies. Part II: Premature Infants. Arch Dis Child 28:140, 1953

CLASIFICACION DE EOSINOFILIA

- Leve: entre 700 y 999
- Moderada entre 1000 y 2999
- Severa sobre 3000
- Los Eo constituyen menos del 4% de la poblacion total de GB y 3 a 4% de la medula osea
- En las primeras 12 horas de vida van desde 19 a 800 cel/mm3

VARIACIÓN DIURNA

- En los adultos existe una variación horaria en el # de Eo, en que es alto en la noche y bajo en la mañana.
- Este ritmo circadiano se correlaciona con la variación de los glucocorticoides.
- Este mecanismo es desconocido, y aparentemente se secuestran los Eo en un lugar desconocido (¿compartimiento vascular?)
- No está presente en los RN

CAUSAS

Hematológicas

-S. hipereosinofílico

-Reacción eosif. Leucemoide

-Leucemia eo

-Trombocitopenia con ausencia de radio

-Neutropenia congenita con eosif

OTRAS CAUSAS

- Bacterianas
- Virales
- Fúngicas

Desórdenes inmunes:

Sindromes congénitos de ID

Hiperinmunoglobulina E

Eosinofilia familiar

Reacciones a drogas: Ceftriaxona y L-Triptofano

Misceláneas: CC y Enf pulmonar crónica

- Gibson y col encontraron que la Eosinofilia era una condición normal en el prematuro especialmente cuando llegan a su estado anabólico.
- Wolach y col encontraron una relación entre eosinofilia y Enf por candidas
- Patel y col encontraron que el 100% de los pret <26 sem con eosinofilia se infectaban

- Exposicion a antígenos en nutrición parenteral y en neonatos transfundidos.

Bhat A, Scanlon J: The pattern of eosinophilia in premature infants. J Pediatr 98:612, 1981

S. Hipereosinofílico

- Eo de más de 1500/mm3 por mas de 6 meses, con fiebre, hepatomegalia, daño cardíaco, pérdida de peso, anemia y diarrea. Se da en adultos. Muy raro en niños o RN .
- Puede ser benigno en relación al espectro hematológico o bien puede ser un proceso proliferativo.
- Va desde el S. de Loeffler hasta leucemia eosinófila que es crónica y finalmente fatal.

S. HIPEREOSINOFILICO

- Se han reportado casos de SHEO congénito en RN prematuros con derrame pericárdico y leucocitosis de 100 mil con 30% de eo y 15% de blastos. El derrame pericárdico con gran porcentaje de eosinófilos. Algunos de estos RN tenían además S. de Down.
- Se trataron con corticoterapia y el cuadro se resolvió en 2 meses.
- Se han descrito mutaciones en el cromosoma 4 en los genes RHCE y PDGFR

S. HIPEREOSINOFÍLICO

- Se reportó otro caso cuya madre presentaba SHEO y nace un niño con reacción leucemoide eosinofilica con 63% de eo. No tenía otras anormalidades y fue dado de alta al 4° día.
- Al mes tenía 67 mil blancos con 90% de eo maduros.
- A los 4 meses tenía 30 mil blancos y 42% de eo
- A los 8 meses tenia rcto normal y en los controles siguientes sigue estando normal

LEUCEMIA EOSINOFILICA

- No de han reportado casos en neonatos, aunque no se sabe si algunos casos con eosinofilia en ese período progresan a una variedad de leucemia

INFECCIONES POR CANDIDA

- Se sabe que los RN y especialmente los prematuros son huéspedes que favorecen la colonización de oportunistas como la cándida.
- Se evaluaron 18 casos de corioamnionitis por cándida. Y se encontró que 2 RN tenían cultivos (+) con evidencia radiológica de neumonia.
- Estos niños tenían neutrofilia y eosinofilia (Calhoun et al)

INFECCIONES BACTERIANAS

- En estudio retrospectivo de encontró que los RN con eosinofilia eran en su mayoría prematuros de > de 26 sem y estos tenían significativamente más episodios sépticos que los controles.
- Todos los <de 26 sem con eosin tuvieron sepsis.
- Las infecciones por Gram (-) y NEC se produjeron solo en prem con eosinofilia

INFECCIONES BACTERIANAS

El aumento del rcto de eo se produjo pocos días después del inicio de la infección

Patel L, Garvey B, Arnon S, et al: Eosinophilia in newborn infants. Acta Paediatr 83:797, 1994

Ellos concluyeron que la eosinofilia en RN generalmente tenía una explicación y se asociaba generalmente a una infección aguda, en contraposición a reportes previos que sugerían que el rcto de eo disminuía durante la infección.

Bass D: Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation: II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. J Clin Invest 56:870, 1975

INFECCIONES BACTERIANAS

- Estudio prospectivo de eosinofilia en UCIN 201 niños, por un período de 6 meses,
- 21 pacientes tuvieron eosinofilia por más de 24 hrs y con el consentimiento parental se les estudio niveles de IL-5 y un factor estimulante de macrófagos.
  No fue concluyente.
- Notaron que los pacientes con eo severa les duraba mas tiempo que las leves

INFECCIONES BACTERIANAS

- En adultos y niños mayores se relaciona con enf alérgicas y con parásitos, en los prematuros con la infección.

Wolach B, Bogger-Goren S, Whyte R: Perinatal hematological profile of newborn infants with candida antenatal infections. Biol Neonate 59:5, 1991

- Otro estudio de 56 menores de 2 meses con neumonia afebril por Clamidia, el 71% tenían mas de 300 eo/mm3 (max. 6400)

HIPEREOSINOFILIA E HIPERINMUNOGLOBULINA E

- Prematuros que reciben formula de leche de vaca, incluso de poca monta, pueden hacer una eosinofilia entre 2mil a 16 mil . Tienen anticuerpos anti leche de vaca IgE. Si se examina la médula ósea tienen hiperplasia de eo normales.
- En algunos casos también proctitis eosinófila.

EOSINOFILIA FAMILIAR

- Tambien se le llama Eo constitucional . El conteo absoluto de eo va entre 7mil a 12mil y es hereditaria.
- Es una anormalidad benigna probablemente causada por un desorden regulatorio en su producción .
- Hay que descartar parasitosis y alergias.

ESTADO ANABOLICO

- Se examinaron 38 prematuros de 27 a 35 sem que tuvieron eosinofilia “benigna” y se concluyó que tenía que ver con el día que recuperaban el peso de nacimiento y el peak de eosinofilia.
- Sus datos sugerían que es común en pret en crecimiento.

HIPERSENSIBILIDAD A DROGAS

- Se describe eosinofilia en el neonato de madre que ingirió L-Triptofano durante el embarazo por insomnio e hiperemesis.
- La ceftriaxona se usó en neonatos por probable Infeccion connatal. Más del 6% evolucionaron con eosinofilia. El mecanismo no ha sido dilucidado.

- Hatch D, Garona J, Goldman L, et al: Persistent eosinophilia intrauterine exposure to L-tryptophan Pediatrics 88:810, 1991
- Van-Reempts P, Van-Overmeire B, Mahieu L, et al: Clinical experience with ceftriaxone treatment in the neonate. Chemotherapy 41:316, 1995

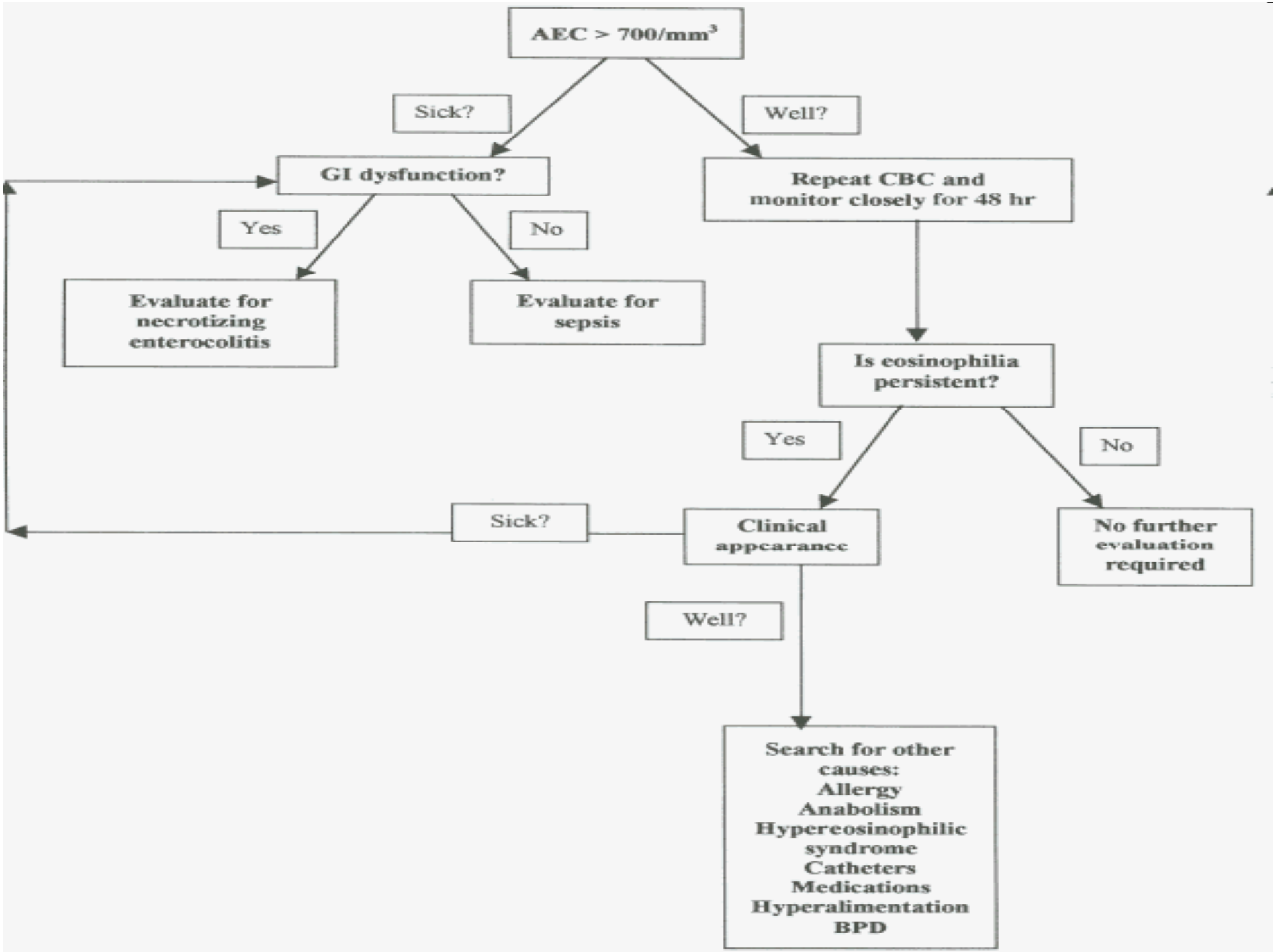
MISCELANEAS

- Cardiopatías congénitas (190 pacientes con shunt de izq a der, estenosis aortica, estenosis pulmonar, Co ao, CIV y CIA)

Mehrizi A, Rowe R: Eosinophilia in patients with congenital cardiovascular malformations. J Pediatr 68:475, 1966

- Displasia broncopulmonar

Yamamoto C, Kojima T, Hattori K, et al: Eosinophilia in premature infants: Correlation with chronic lung disease. Acat Pediatr 85:1232, 1996


AEC > 700/mm³
Sick?
Well?
GI dysfunction?
Repeat CBC and monitor closely for 48 hr
Yes
No
Evaluate for necrotizing enterocolitis
Evaluate for sepsis
Is eosinophilia persistent?
Yes
No
Sick?
Clinical appearance
No further evaluation required
Well?
Search for other causes:
Allergy
Anabolism
Hypereosinophilic syndrome
Catheters
Medications
Hyperalimentation
BPD

Se plantea alergia alimentaria por el buen estado general del paciente y se pide test de sangre oculta que fue negativo y IGE especifica para leche de vaca que resulta positiva débil a beta lactoalbúmina.

BIBLIOGRAFÍA

- Sullivan SE - *Clin Perinatol* - 01-SEP-2000; 27(3): 603-22, vi
- Calhoun DA - *J Perinatol* - 01-APR-2000; 20(3): 166-71
- Rakel: Textbook of Family Medicine, 8th ed.
- Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed.
- Katz HT, et al: Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) differs from adult HES. *J Pediatr* 2005
- Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed.
- Journal of Allergy and Clinical Immunology- Vol. 126, Issue 1 (July 2010)