Vall d'Hebron
Hospital

Estudio de eosinofilia y/o IgE elevada en niños procedentes de áreas tropicales

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
(Servicio de Pediatría).
Servicio de Farmacia.
Servicio de Microbiología.

Agosto de 2021

Institut Català de la Salut
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona
Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES:

Apellido 1	Apellido 2	Nombre	Categoría profesional	Servicio
Espiau	Guarner	María	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Fernández	Polo	Aurora	Farmacéutica especialista	Servei de Farmàcia
González	Aumatell	Alba	Médico residente	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Jiménez	Vila	Guillem	Médico residente	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia	Pediatra colaboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacin	Pere	Facultativo especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soriano	Arandes	Antoni	Facultativo especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Sulleiro	Igual	Elena	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Vilagrasa	Restifo	Grisel	Pediatra colaboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Se trata de un protocolo de actuación frente al paciente en edad pediátrica procedente de áreas tropicales con eosinofilia y/o IgE elevada, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Este documento se ha consensuado entre todos los servicios implicados.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de aparición de novedades significativas en este campo.

REVISIÓN	REVISADO POR	FECHA REVISIÓN	DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES	VALIDADO POR	FECHA VALIDACIÓN
01	María Espiau Alba González Grisel Vilagrasa	Noviembre 2017	Revisión y actualización del contenido	Todos los autores colaboradores	Enero 2018
02	Guillem Jiménez María Espiau	Julio 2021	Actualización del apartado de filariasis	MEG	Agosto 2021

1. JUSTIFICACIÓN

La eosinofilia y la elevación de la IgE son alteraciones analíticas frecuentes, de causa primaria o secundaria a múltiples procesos, cuyo abordaje debe ser sistemático. En el paciente procedente de áreas tropicales, su estudio debe incluir el despistaje de infecciones parasitarias, sin olvidar otras causas compartidas con los pacientes autóctonos. El presente documento pretende guiar en el proceso de diagnóstico diferencial y tratamiento de la eosinofilia y/o IgE elevada en estos pacientes, situación cada vez más común en la práctica diaria.

2. OBJETIVO

Estandarización de las pautas de diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos procedentes de áreas tropicales con eosinofilia y/o IgE elevada.

3. ÁMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (< 18 años de edad) procedentes de áreas tropicales con eosinofilia y/o elevación de la IgE atendidos en nuestro centro. En caso de eosinofilia y/o elevación de la IgE en niños procedentes de otras áreas o autóctonos, se debe individualizar el estudio y consultar con la UPIIP para posibles causas infecciosas.

4. ACTIVIDADES. CONTENIDO DEL PROTOCOLO

4.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

4.1.1. Eosinofilia

Definición: presencia de ≥500 eosinófilos/µL en sangre periférica.
Clasificación:

- Leve: 500-1499 eosinófilos/µL
- Moderada y grave: ≥1500 eosinófilos/µL

4.1.2. Elevación de la IgE

Definición: En el caso de pediatría, se debe considerar elevación de la IgE todo aquel valor que exceda el límite superior de la normalidad por edad (ver **anexo 8.1.**).

4.2. ETIOLOGÍA

4.2.1. Eosinofilia en el niño procedente de áreas tropicales

4.2.1.1. Infecciones

- <u>Parásitos</u>: Principalmente helmintos (*Strongyloides stercoralis, Toxocara canis, Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides, Echinococcus granulosus, Ancylostoma* spp., *Schistosoma* spp., filarias), que son la causa principal de eosinofilia y/o elevación de la IgE en estos pacientes (ver **anexo 8.2.** para distribución de los principales geohelmintos).

- Otras causas parasitarias: Escabiosis. Los protozoos no suelen ser causa de eosinofilia, con la excepción de *Cystoisospora belli, Sarcocystis* spp., y *Dientamoeba fragilis*.

- Virus: HIV.

- Hongos: *Aspergillus* spp. (aspergilosis broncopulmonar alérgica), *Coccidiodes* spp., *Paracoccidioides* spp., *Histoplasma* spp., *Cryptococcus* spp. (valorar según clínica asociada).

4.2.2. Elevación de la IgE en pediatría en el niño procedente de áreas tropicales

4.2.2.1. Infecciones

- <u>Parásitos</u>: Principalmente helmintos, que son la causa principal de eosinofilia y/o elevación de la IgE en estos pacientes.

- Otras causas parasitarias: Escabiosis.

4.2.2.2. Enfermedad atópica

- Rinitis alérgica, asma alérgica, rinosinusitis alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En el **anexo 8.3.** se describen otras causas de eosinofilia y/o elevación de la IgE independientes del lugar de origen.

4.3. EVALUACIÓN DEL PACIENTE PROCEDENTE DEL TRÓPICO CON EOSINOFILIA Y/O ELEVACIÓN DE LA IgE

4.3.1. Historia clínica

- País de origen o visitado, ruta migratoria, tiempo de estancia en país de origen, tiempo transcurrido desde el regreso.
- Condiciones de vida (entorno rural/urbano, acceso a agua corriente).
- Conductas de riesgo (baños en agua dulce, ingesta de alimentos crudos o poco cocinados, caminar descalzo, contacto con animales).
- Picaduras de insectos y/o contacto con animales.
- Calendario vacunal (incluida BCG y otras vacunas no incluidas en nuestro calendario).
- Infecciones previas/infecciones activas.
- Ingesta de fármacos actual o reciente.
- Alergias.
- Sintomatología asociada.

4.3.2. Exploración física por aparatos

Prestar especial atención a estado nutricional, lesiones cutáneas o mucosas, adenopatías, sibilancias o dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, distensión abdominal o hidrocele.

4.3.3. Exploraciones complementarias

4.3.3.1. En la primera visita:

- Estudio de parásitos en heces (3 muestras) y cultivo de *S. stercoralis*.
- Examen directo de parásitos en orina para estudio de esquistosomiasis urinaria si procedente de Cuenca del Nilo, África subsahariana u Oriente Medio (ver mapa en **anexo 8.4.**).

4.3.3.2. En caso de negatividad de las pruebas anteriores:

- Hemograma y fórmula leucocitaria.
- Bioquímica: función hepática y renal, proteínas y albúmina, enzimas musculares si sintomatología asociada.
- IgE: mezcla alergenos inhalados/alimentos.
- Examen de microfilarias en sangre según procedencia (ver tabla y mapas en **anexo 8.5**.). Consultar laboratorio de referencia para horario de extracción más adecuado (ver **anexo 8.6.**).
- Serologías:

  * VIH 1 y 2

  * *Schistosoma mansoni* (ver mapa en **anexo 8.4.**), *Fasciola hepatica* (salvo lactancia materna exclusiva), *Strongyloides stercoralis*, *Echinococcus granulosus, Toxocara canis, Taenia solium* (salvo lactancia materna exclusiva).

4.3.4. Otras exploraciones complementarias según sintomatología asociada:

- Serología para filarias linfáticas[1] si linfangitis y/o edemas y examen de microfilarias en sangre negativas (ver tabla y mapas en **anexo 8.5.**).
- Serología *Onchocerca volvulus*[1] y/o pellizco cutáneo o "skin-snip" (biopsia de piel exangüe) para detección de microfilarias titulares en el diagnóstico de filariasis cutánea (*Onchocerca volvulus* y *Mansonella streptocerca*), si síntomas y signos compatibles (prurito crónico, nódulos subcutáneos). Realización en crestas ilíacas si paciente procedente de África y región subescapular si procedente de América del Sur (ver tabla y mapas en **anexo 8.5.**).
- Examen directo de parásitos en esputo o lavado broncoalvevolar si sintomatología respiratoria.
- IgE específica frente a *Aspergillus* si sospecha de aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Prueba de imagen adecuada según signos y síntomas asociados.

4.4. TRATAMIENTO

-Tratamiento dirigido según la causa:

Consultar "Treatment Guidelines from The Medical Letter. Drugs for parasitic infeccions. 2013;11(Suppl):e1-e31". Disponible aquí.

- Tratamiento empírico en caso de estudio negativo (y >2 años de edad):

*** Mebendazol 100mg cada 12h 3 días.** Debe evitarse el uso concomitante de metronidazol por su posible relación con la aparición de Síndrome Stevens-Johnson/necrolisis tóxica epidérmica.

* Valorar **praziquantel 25mg/kg vía oral dosis única** (*Hymenolepis nana*) si persiste la eosinofilia y/o la elevación de IgE tras el tratamiento empírico con mebendazol.

Ajustar la dosis a fracciones de comprimido según el peso (comprimidos de 600mg fraccionables en dosis de 150mg).

[1] Las serologías a filarias se realizan en laboratorio externo.

Peso (kg)	22-26	27-33	34-38	39-44	45-50	51-56	57-62	63-68	69-75
Nº comprimidos	1	1¼	1½	1¾	2	2¼	2½	2¾	3

Praziquantel no está comercializado en España y deberá solicitarse de manera individualizada por paciente al Servicio de Farmacia. En el hospital se dispone siempre de medicación. No se recomienda en <4 años.

En los <2 años debe individualizarse el tratamiento, ya que mebendazol no está recomendado en este grupo de edad. Otras opciones incluirían mantener una actitud expectante (según el grado de eosinofilia) o tratar de forma empírica con **pamoato de pirantel 11 mg/kg/día dosis única (máx 1 g) vía oral**, teniendo en cuenta sus limitaciones (aprobado a partir de 6 meses de edad).

4.5. ASPECTOS ADICIONALES DEL DIAGNÓSTICO Y/O TRATAMIENTO

Valorar derivar a la Unidad de Alergología Pediátrica si existe clínica sugestiva o en caso de negatividad de todo el estudio y no respuesta al tratamiento empírico.

4.6. SEGUIMIENTO

- Control parasitario 1 mes postratamiento, repitiendo la prueba complementaria que resultó positiva.
- Hemograma e IgE 6 meses postratamiento.
- En casos de eosinofilia moderada o grave, control 1 mes después del tratamiento. En casos de elevación importante de IgE, control en 3 meses.
- Monitorizar hasta normalización de los valores de eosinófilos e IgE.

5. INDICADORES

No corresponde.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Butt NM, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia . British Journal of Haematology, 2017, 176, 553–572.
- C. Vidal, et al. Evaluación de la elevación de la IgE. En: Aspectos generales de las enfermedades alérgicas, capítulo 6, pág. 81-94. Disponible en: http://www.seaic.org/.
- Checkley AM, et al. Investigation and initial management of eosinophilia in returning travellers and migrants. Journal of Infection (2010) 60, 1e20.
- Díaz-Menéndez M, et al. Las filariasis en la práctica clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(Supl 5):27-37
- Huerga H, Lopez-Velez R. Infectious diseases in sub-Saharan African immigrant children in Madrid, Spain. Pediatr Infect Dis J. 2002 Sep;21(9):830-4.
- Jourdan PM, et al. Soil-transmitted helminth infections. Lancet. 2018; 391: 252–65.
- Martins TB, et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):589-91. Epub 2013 Oct 15.

- Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia Semin Hematol. 2012 Apr;49(2):149-59.
- Morales Martínez R, Treviño Maruri B, Cabezos Otón J. Eosinofilia en inmigrantes. FMC 2004;11(4):198-202.
- Muennig P, et al. The cost effectiveness of strategies for the treatment of intestinal parasites in immigrants. N Engl J Med. 1999 Mar 11;340(10):773-9.
- O'Connell EM. Eosinophilia in Infectious Diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35:493–522.
- Salas-Coronas J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada en viajeros e inmigrantes: recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). Rev Esp Quimioter. 2017;30:62-78.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S73.
- Whetham J, et al. Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. J Infect. 2003 Apr;46(3):180-5.

7. DOCUMENTOS RELACIONADOS

- Patología importada, cribado. 2021.

8. ANEXOS

8.1. Intervalos de referencia IgE sérica total

EDAD	IgE 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

8.2. Distribución geográfica de geohelmintos

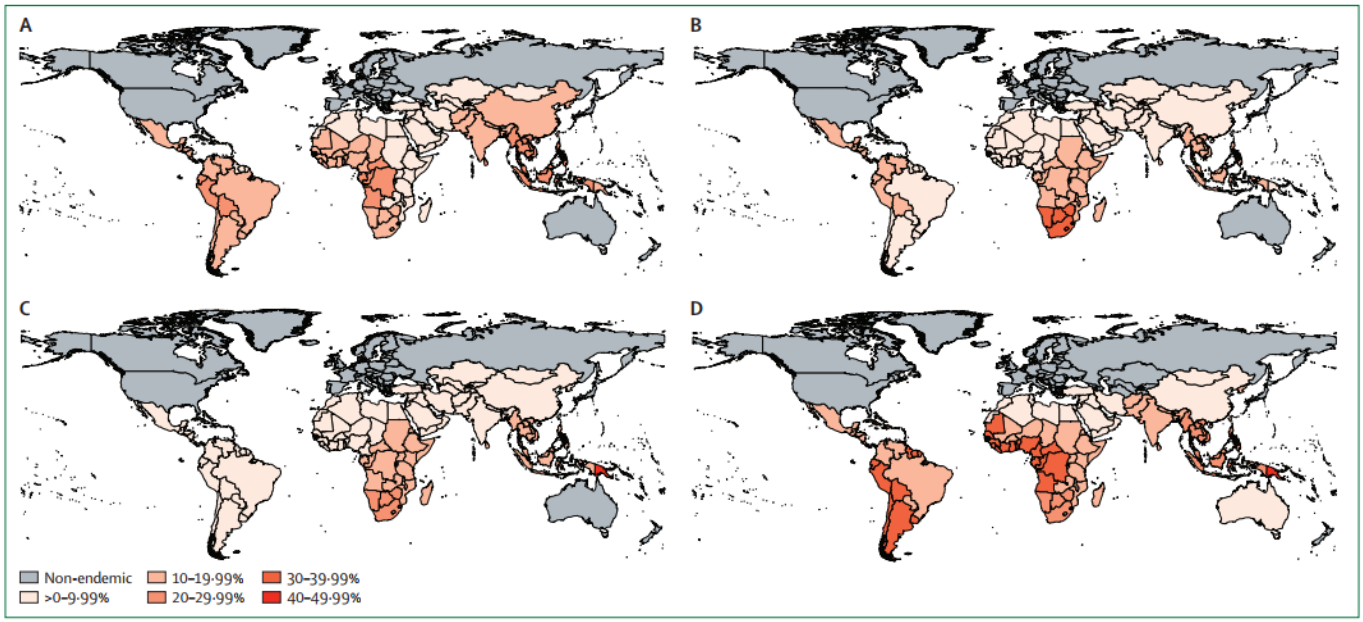


Figure 1: Prevalence by global regions of (A) *Ascaris lumbricoides* (for 2010), (B) *Trichuris trichiura* (for 2010), (C) hookworm (*Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale*; for 2010), and (D) *Strongyloides stercoralis* (for 2011)

Data for (A), (B), and (C) from Pullan and colleagues.[2] Data for *S stercoralis* are especially scarce and may be associated with strong publication bias; estimates from data by Schär and colleagues.[3] Data from single community-based studies suggest that *S stercoralis* might be present also in Australia, Israel, and Japan (which is marked as non-endemic on the map).

8.3. Otras causas de eosinofilia y/o elevación de IgE independientes del lugar de origen

8.3.1. Eosinofilia:

8.3.1.1. Fármacos

- **Alergia/hipersensibilidad a fármacos** (incluido DRESS -Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
- **Antiinfecciosos:** penicilinas, cefalosporinas, glucopéptidos, sulfamidas (cotrimoxazol, sulfadiazina), minociclina, nitrofurantoína, ciprofloxacino, antituberculosos (isoniazida, rifampicina y etambutol, moxifloxacino), estreptomicina, fosfomicina, linezolid, meropenem, metronidazol oral, equinocandinas, azoles, neomicina.
- **Sistema cardiovascular:**captopril, espironolactona, diltiazem, digoxina.
- **Sistema nervioso:** antipsicóticos (clorpromazina, olanzapina), antidepresivos (imipramina, trazodona, triptófano), anticonvulsivantes (difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital, valproato).
- **Otros:** AINES, ranitidina, omeprazol, aminosalicilatos, metotrexate, enoxaparina, alopurinol.

8.3.1.2. Procesos alérgicos

Dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica.

8.3.1.3. Otras patologías

- **Enfermedades hematológicas y neoplasias:** Síndrome hipereosinofílico primario y otros síndromes mieloproliferativos, mastocitosis sistémica, leucemias y linfomas (Hodgkin y no Hodgkin estirpe B y T) y algunos tumores sólidos.
- **Enfermedades del tejido conectivo/enfermedades reumatológicas:** Síndrome de Churg-Strauss, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener, esclerosis sistémica, artritis reumatoide severa, Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, fascitis eosinofílica, enfermedad de Behçet.
- **Inmunodeficiencias:** Síndrome de hiper IgE, síndrome de Omenn, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), síndrome IPEX.
- **Enfermedades por tóxicos:** Síndrome del aceite tóxico, síndrome de mialgias y eosinofilia por ingesta de triptófano
- **Otras enfermedades:** insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo, enfermedad ateroembólica con émbolos de colesterol, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, rechazo de trasplante de órgano sólido, enfermedad injerto contra huésped en trasplante de precursores hematopoyéticos, esofagitis y gastritis eosinofílica, enfermedad celíaca, neumonía eosinofílica idiopática, dermatitis herpetiforme, Síndrome de Wells, pénfigo bulloso.

8.3.2. Elevación de la IgE:

Otras enfermedades infecciosas	Virus	Virus respiratorios, virus Epstein-Barr, sarampión, VHA (hepatitis aguda), VHB (aguda y crónica), VIH, virus Puumala, CMV
	Bacterias	*Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Bordetella pertussis*
	Hongos	Candidiasis sistémica, coccidiomicosis
Enfermedades inflamatorias	Glomerulonefritis (especialmente cambios mínimos), LES, penfigoide ampolloso, enfermedad de Kimura, Sd. de Guillain-Barré, vasculitis, artritis inflamatoria	
Neoplasias	Linfoma Hodgkin	
Enfermedades con inmunodeficiencia	Malnutrición, trasplante de médula ósea, Sd. de hiperIgE, Sd. de Wiskott-Aldrich, Sd. de Di George atípico, Sd. de Nezelof, Sd. de Ommen, anemia de Fanconi.	
Otras	Mieloma IgE , fibrosis quística, síndrome nefrótico	

8.4. Distribución geográfica de esquistosomiasis

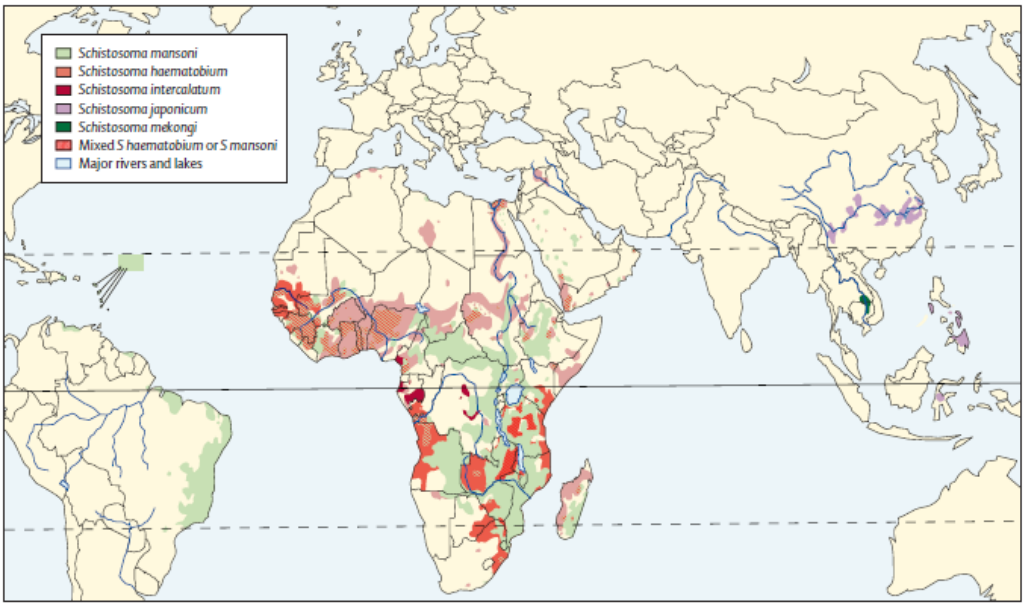


Figure 2: Global distribution of countries where human schistosomiasis is transmitted.
Adapted from Gryseels and colleagues.[5]

Daniel G Colley et al. Lancet 2014; 383: 2253–64.

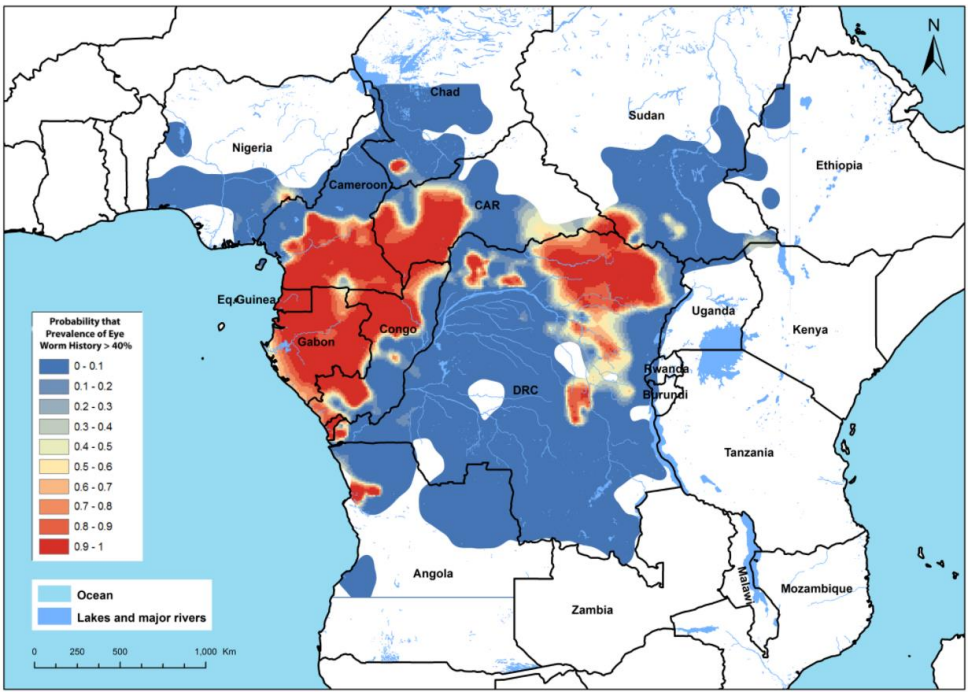
8.5. Distribución geográfica de filariasis

Características epidemiológicas de las filarias humanas más importantes

Especie	Distribución	Vector	Característica
Wuchereria bancrofti	África Subsahariana, Sudeste Asiático, India, islas del Pacífico, focos en Latinoamérica	*Culex, Anopheles, Aedes*	– Periodicidad nocturna
			– Formas subperiódicas diurnas en islas del Pacífico y en las islas de Andamán y Nicobar (India)
Brugia malayi/timori	Sudeste de China, India, Indonesia, Malasia, Filipinas, islas del Pacífico	*Mansonia, Anopheles*	– Periodicidad nocturna
	Islas de Timor e Indonesia *(B. timori)*		– Formas subperiódicas nocturnas en bosques pantanosos
Onchocerca volvulus	África, Yemen, focos en Centro y Sudamérica	*Simulium*	– Sin periodicidad
Loa loa	Centro y oeste de África	*Chrysops*	– Periodicidad diurna
Mansonella perstans	África Central	*Culicoides*	– Sin periodicidad
Mansonella streptocerca	África Central	*Culicoides*	– Sin periodicidad
Mansonella ozzardi	América Central y del Sur	*Culicoides*	– Sin periodicidad

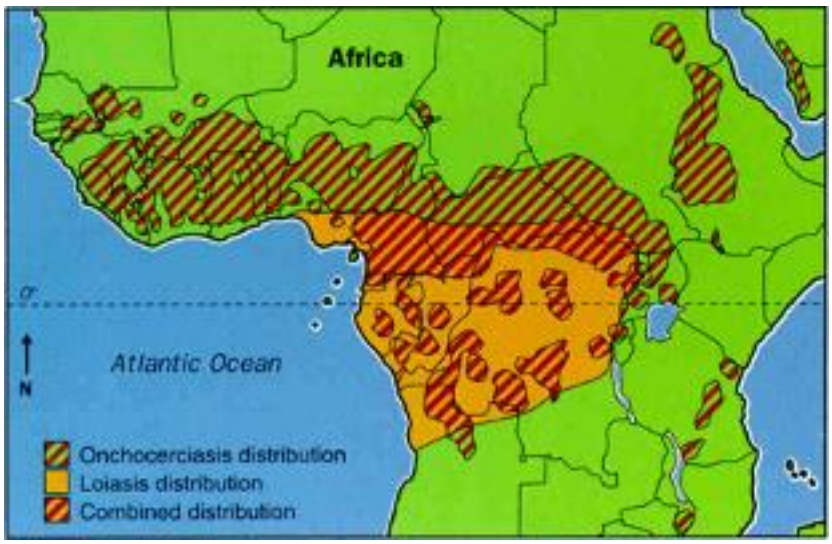
M. Díaz-Menéndez et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(Supl 5):27-37

8.5.1. Distribución geográfica de loasis

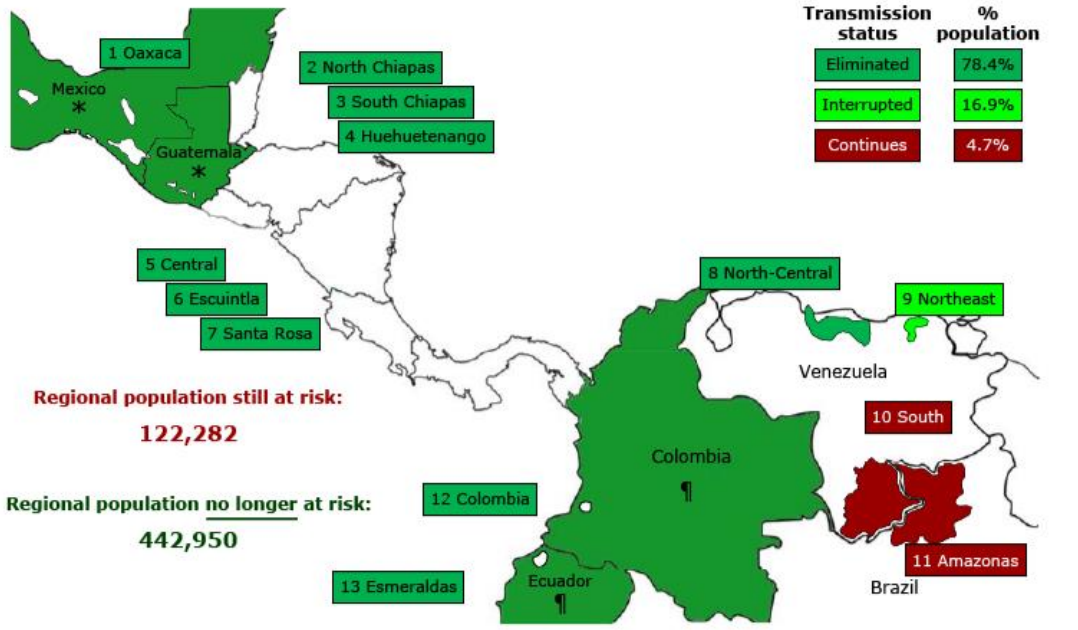


https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001210.g005

8.5.2. Distribución geográfica de oncocercosis en África (y loasis)



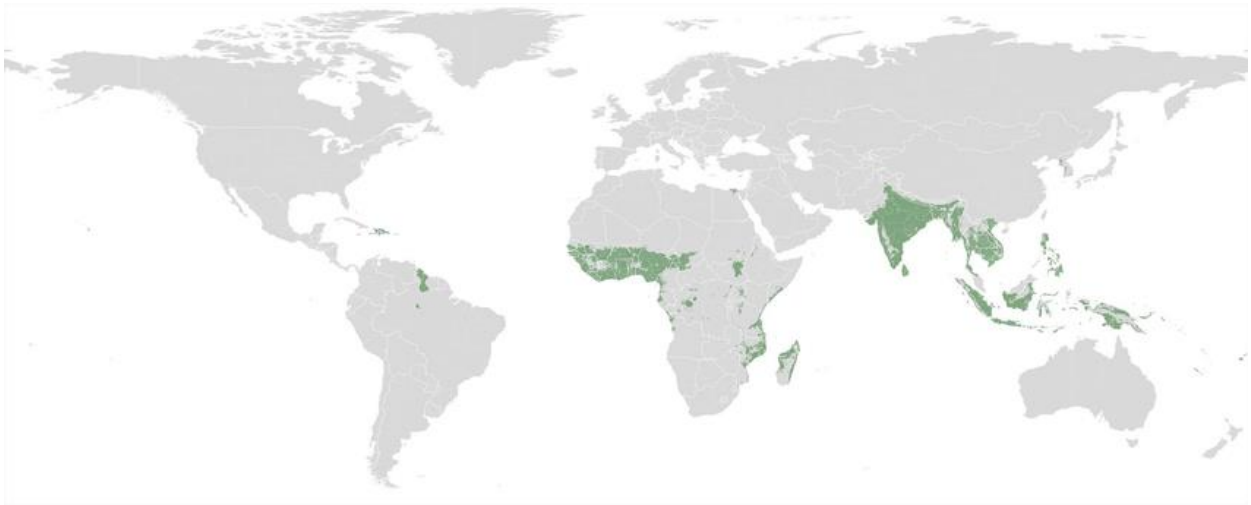
8.5.3. Distribución geográfica de oncocercosis en América (2014)



* Have requested World Health Organization (WHO) verification of elimination.
¶ WHO has verified elimination.

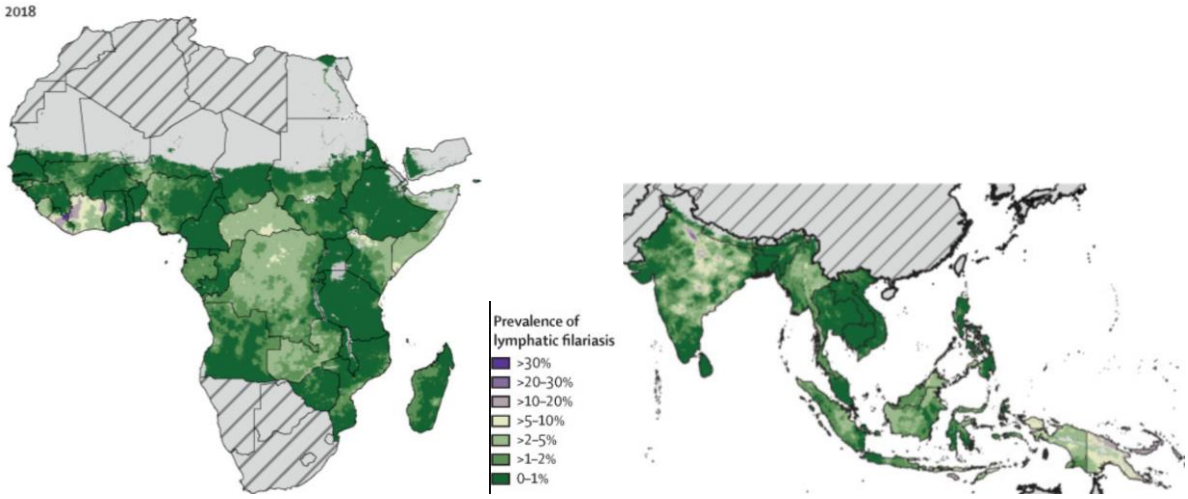
Reproduced with permission from: Onchocerciasis Transmission in the Americas 2015. Copyright © 2015 The Carter Center.© 2021 UpToDate.

8.5.4. Distribución geográfica de filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori)*



Golding et al. BMC Medicine (2015) 13:249

Filariasis linfática en África y Yemen / en el sur y Sudeste Asiático (detalle)



Local Burden of Disease 2019 Neglected Tropical Diseases Collaborators. Lancet Glob Health 2020; 8: e1186–94

8.6. Localización y periodicidad de las microfilarias para el diagnóstico parasitológico

Filaria	Sangre (sangre anticoagulada, técnicas de concentración)	Piel (pellizcos cutáneos, técnica de cámara húmeda)
Wuchereria bancrofti[a]	Sí	No
Brugia malayi[b]		
Brugia timori[c]		
Onchocerca volvulus[d]	No	Sí
Mansonella streptocerca[d]		
Loa loa[e]	Sí	No
Mansonella ozzardi[d]		
Mansonella perstans[d]		

[a]Extracción nocturna (de 21-03 h) (ciclo periódico nocturno). Extracción diurna (ciclo subperiódico diurno) si el paciente proviene del Pacífico sur y en las islas de Andamán y Nicobar (India).
[b]Extracción nocturna y diurna (ciclo periódico nocturno y subperiódico nocturno).
[c]Extracción nocturna (ciclo periódico nocturno).
[d]Extracción a cualquier hora del día (sin ciclo periódico).
[e]Extracción diurna (ciclo periódico diurno con pico a mediodía).

M. Díaz-Menéndez et al / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(Supl 5):27-37