



Hipereosinofilia severa como síndrome paraneoplásico en un paciente con cáncer diferenciado de tiroides

Severe hypereosinophilia as a paraneoplastic syndrome in a patient with differentiated thyroid cancer

Hipereosinofilia grave como síndrome paraneoplásica em paciente com câncer diferenciado de tireoide



Bertha De La Torre¹, Pablo Ferrada², Jorge Miller³,
Eduardo Torres⁴, Analia Alvarez⁵, Javier Herrera⁶,
Elizabeth Videla⁷

DATOS DE AUTORES

1. Residente de 3er año del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza. Mail de contacto: berthadelatorre93@gmail.com
2. Endocrinólogo, médico de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.
3. Endocrinólogo, médico de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.
4. Endocrinólogo, médico de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.
5. Clínica médica, jefa de servicio del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.
6. Endocrinólogo, médico de planta del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.
7. Residente de 2do año del Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza.

Recibido: 2024-03-05 Aceptado: 2024-05-18

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n2.44472>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Hipereosinofilia severa como síndrome paraneoplásico en un paciente con cáncer diferenciado de tiroides.

CONCEPTOS CLAVE.

¿Qué se sabe sobre el tema?

Los síndromes hipereosinofílicos comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes que resultan en el daño de diferentes órganos blanco. La etiología de dichos síndromes es diversa y puede resultar un desafío diagnóstico para el médico. La hipereosinofilia como síndrome paraneoplásico en cáncer diferenciado de tiroides es infrecuente ya que hay muy pocos casos descritos en la literatura.

¿Qué aporta este trabajo?

El cáncer diferenciado de tiroides posee buen pronóstico. En el caso presentado consideramos que la ocurrencia de eosinofilia (hecho infrecuente) es el principal determinante de mala evolución.

Divulgación

La etiología de los síndromes hipereosinofílicos es variada, resultando habitualmente en un desafío diagnóstico. Actuando como manifestación paraneoplásica en cáncer diferenciado de tiroides es infrecuente y se asocia a mal pronóstico.



Hipereosinofilia severa como síndrome paraneoplásico en un paciente con cáncer diferenciado de tiroides

Resumen

Palabras clave:

eosinofilia;
neoplasias de la
tiroides; pronóstico;
mortalidad

En los tumores sólidos la hipereosinofilia es un fenómeno raro y se asocia principalmente con carcinomas secretores de mucina. Los tumores tiroideos asociados a neutrofilia y/o eosinofilia se han descrito exclusivamente en pacientes con cáncer anaplásico de tiroides. La eosinofilia asociada con cáncer papilar de tiroides es extremadamente rara y se encuentran muy pocos casos descriptos actualmente. Se ha sugerido que tres citocinas, a saber, la interleucina-3 (IL-3), la interleucina-5 (IL-5) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), pueden actuar como un péptido eosinofílico potencial. Hasta el momento solo se han reportado tres pacientes con cáncer diferenciado de tiroides asociados a eosinofilia, dos de tipo papilar y uno de tipo medular. Paciente de 48 años consultó en el año 2022 por adenopatías cervicales bilaterales de 3 años de evolución asociado a síndrome consuntivo e hipereosinofilia. Se solicitó PET CT que evidenció foco hipermetabólico en lóbulo tiroideo derecho y metástasis ganglionares, pulmonares, óseas y hepáticas; ecografía tiroidea que evidencia en lóbulo derecho nódulo de alta sospecha de malignidad y conglomerado de adenopatías con lavado de aguja positivo para tiroglobulina. Evaluada la hipereosinofilia con valores iniciales de leucocitosis de GB 30310/mm³ (10608/mm³ de eosinófilos) hasta valores máximos de GB 77090/mm³ (eosinófilos 20814/mm³) se interpretó como síndrome paraneoplásico y se inició corticoterapia en dosis inmunosupresoras sin respuesta. Nuestras observaciones presentadas en este artículo están en línea con la mayoría de los estudios que reflejan que la hipereosinofilia paraneoplásica se caracteriza por una enfermedad más avanzada y un mal pronóstico.



Severe hypereosinophilia as a paraneoplastic syndrome in a patient with differentiated thyroid cancer.

Abstract

Keywords:

eosinophilia;
papillary thyroid
cancer; mortality;
forecasting

In solid tumors, hypereosinophilia is a rare phenomenon and is mainly associated with mucin-secreting carcinomas. Thyroid tumors associated with neutrophilia and/or eosinophilia have been described exclusively in patients with anaplastic thyroid cancer. Eosinophilia associated with papillary thyroid cancer is extremely rare and there are very few cases currently described. It has been suggested that three cytokines, namely interleukin-3 (IL-3), interleukin-5 (IL-5), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), may act as a peptide potential eosinophilic. To date, only three patients with differentiated thyroid cancer associated with eosinophilia have been reported, two of the papillary type and one of the medullary type. A 48-year-old patient consulted in 2022 due to bilateral cervical lymphadenopathy of 3 years' duration associated with wasting syndrome and hypereosinophilia. PET CT was requested, which showed hypermetabolic focus in the right thyroid lobe and lymph node, lung, bone, and liver metastases; Thyroid ultrasound showing a nodule of high suspicion of malignancy and a conglomerate of lymphadenopathy in the right lobe with positive needle wash for thyroglobulin. Hypereosinophilia was evaluated with initial leukocytosis values of GB 30,310/mm³ (10,608/mm³ of eosinophils) to maximum values of GB 77,090/mm³ (eosinophils 20,814/mm³). It was interpreted as paraneoplastic syndrome and corticosteroid therapy was started at immunosuppressive doses without response. Our observations presented in this article are in line with most studies reflecting that paraneoplastic hypereosinophilia is characterized by more advanced disease and poor prognosis.results.



Hipereosinofilia grave como síndrome paraneoplásica em paciente com câncer diferenciado de tireoide

Resumo

Palavras-chave:

hipereosinofilia;
câncer papilífero
da tireoide;
mortalidade,
previsão

Nos tumores sólidos, a hipereosinofilia é um fenômeno raro e está principalmente associada a carcinomas secretores de mucina. Tumores da tireoide associados à neutrofilia e/ou eosinofilia foram descritos exclusivamente em pacientes com câncer anaplásico da tireoide. A eosinofilia associada ao câncer papilífero de tireoide é extremamente rara e há poucos casos descritos atualmente. Foi sugerido que três citocinas, nomeadamente interleucina-3 (IL-3), interleucina-5 (IL-5) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), podem atuar como um potencial peptídico eosinofílico. Até o momento, foram relatados apenas três pacientes com câncer diferenciado de tireoide associado à eosinofilia, dois do tipo papilar e um do tipo medular. Paciente de 48 anos consultado em 2022 devido a linfadenopatia cervical bilateral de 3 anos de duração associada a síndrome de emaciação e hipereosinofilia. Foi solicitada PET CT, que evidenciou foco hipermetabólico em lobo tireoidiano direito e metástases linfonodais, pulmonares, ósseas e hepáticas; Ultrassonografia de tireoide mostrando nódulo de alta suspeita de malignidade e conglomerado de linfadenopatia no lobo direito com lavagem de agulha positiva para tireoglobulina. A hipereosinofilia foi avaliada com valores iniciais de leucocitose de GB 30.310/mm³ (10.608/mm³ de eosinófilos) até valores máximos de GB 77.090/mm³ (eosinófilos 20.814/mm³). Foi interpretada como síndrome paraneoplásica e iniciada corticoterapia em doses imunossupressoras sem resposta. Nossas observações apresentadas neste artigo estão de acordo com a maioria dos estudos que refletem que a hipereosinofilia paraneoplásica é caracterizada por doença mais avançada e mau prognóstico. pósitrons.



Introducción

La eosinofilia se caracteriza por un recuento de eosinófilos séricos mayor a $500/\text{mm}^3$, y ocurre como consecuencia de alergias, infecciones parasitarias, colagenopatías e hipersensibilidad a medicamentos (**tabla 1**). La hipereosinofilia se define por un recuento absoluto mayor a $1500/\text{mm}^3$. Se han informado neoplasias malignas hematológicas causadas por mutaciones somáticas con expansión clonal de eosinófilos ⁽¹⁾, sin embargo, en los tumores sólidos la hipereosinofilia es un fenómeno raro y se asocia principalmente con carcinomas que surgen del epitelio secretor de mucina (por ejemplo, bronquios, tracto gastrointestinal) ⁽²⁾. La activación de eosinófilos a través de citocinas puede provocar la migración de los mismos a la piel, las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema nervioso, donde pueden causar daños principalmente a través de la inducción de trombosis y fibrosis. Por lo tanto, todos los pacientes con hipereosinofilia deben ser evaluados por disfunción orgánica atribuible a la eosinofilia ⁽¹⁾. Cabe destacar

que la eosinofilia tisular asociada a tumores (TATE, Tumor Associated Tissue Eosinophilia) se considera favorable en los cánceres colorrectal, de mama y de próstata; por el contrario, la eosinofilia sanguínea asociada a tumores (TABE, Tumor Associated Blood Eosinophilia) generalmente ocurre una vez que el tumor se ha diseminado y su presencia a menudo conduce a un mal pronóstico ⁽³⁾.

Los tumores tiroideos productores de factores estimulantes de colonias y asociados a neutrofilia y/o eosinofilia se han descrito casi exclusivamente en pacientes con cáncer anaplásico de tiroides ^(4, 5). Hasta el momento solo se han reportado tres pacientes con cáncer de tiroides asociados a eosinofilia, dos de tipo papilar ^(6, 8) y uno de tipo medular ⁽⁷⁾.

Presentamos un caso de eosinofilia sanguínea paraneoplásica asociada a carcinoma papilar de tiroides variante Tall Cells metastásico debido a lo poco frecuente de su ocurrencia.

TABLA 1: Causas de eosinofilia

- **Enfermedades infecciosas:** parasitarias, aspergilosis broncopulmonar alérgica, coccidiomicosis.
- **Asociadas con medicamentos:** penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfasalazina, antiinflamatorios no esteroides hidroclorotiazida, ranitidina, alopurinol, fenitoína, hidantoína, carbamazepina, ciclosporina, nevirapina.
- **Enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo:** fascitis eosinofílica, granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, sarcoidosis, penfigoide ampolloso.
- **Neoplasias malignas hematológicas:** leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfomas de Hodgkin.



Caso clínico

Paciente varón de 48 años de edad quién consultó al servicio de cabeza y cuello y oncología en setiembre del año 2021 por adenopatías cervicales bilaterales de 3 años de evolución asociado a síndrome consuntivo e hipereosinofilia. Se solicitó PET CT que evidenció foco hipermetabólico en lóbulo tiroideo derecho y metástasis ganglionares, pulmonares, óseas y probablemente hepáticas (**Fig. 1**). La ecografía tiroidea mostró en el lóbulo derecho un nódulo sólido, marcadamente hipoeoico de bordes mal definidos con microcalcificaciones taller than wide de L 11.6 x AP 14.6mm con conglomerados ganglionares bilaterales mayores a 30mm (alta sospecha de malignidad según American Thyroid Association)⁽¹¹⁾. En marzo del 2022 se realizó punción aspirativa con aguja fina de dicho nódulo y del conglomerado ganglionar con lavado de aguja positivo para tiroglobulina. La citología de nódulo tiroideo fue Bethesda I y en las adenopatías se obtuvo material hemático. El paciente se encontraba eutiroideo. Se realizó tiroidectomía total y linfadenectomía cervical izquierda modificada en noviembre del mismo año arribándose al diagnóstico de carcinoma papilar variante de células altas/columnar, multifocal con múltiples ganglios con extensión

extracapsular (T1b N1b M1. Estadio II, octava edición de la American Joint Commitee on Cancer, AJCC)⁽¹²⁾. Evaluada la hipereosinofilia por el servicio de hematología con valores iniciales de leucocitosis (GB) de 30310/mm³ (10608/mm³ de eosinófilos) hasta valores máximos de GB de 77090/mm³ (eosinófilos 20814/mm³) (**Fig.2**), y tras descartar otras causas frecuentes de la misma se interpretó como síndrome paraneoplásico y se inició corticoterapia en dosis inmunosupresoras (meprednisona 60mg/d VO). No se realizó punción de médula ósea para estudio de colonias e inmunohistoquímica debido a la falta de disponibilidad de dichos recursos en nuestro nosocomio. En plan de completar vaciamiento ganglionar derecho y realizar posterior dosis de radiyodo, permaneció internado con empeoramiento de leucocitosis a pesar del tratamiento con corticoides e intercurrió con tromboembolismo pulmonar y neumonía intrahospitalaria vs neumonía eosinoflica, con necesidad de pase a unidad de terapia intensiva a los 53 días de internación, asistencia mecánica respiratoria y fallo multiorgánico con imposibilidad de completar la cirugía. Finalmente, el paciente falleció a los 64 días de internación.



FIGURA 1



"Tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con flúor-18-fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG): se evidencia foco hipermetabólico en lóbulo tiroideo derecho, metástasis ganglionares, pulmonares, óseas y hepáticas.

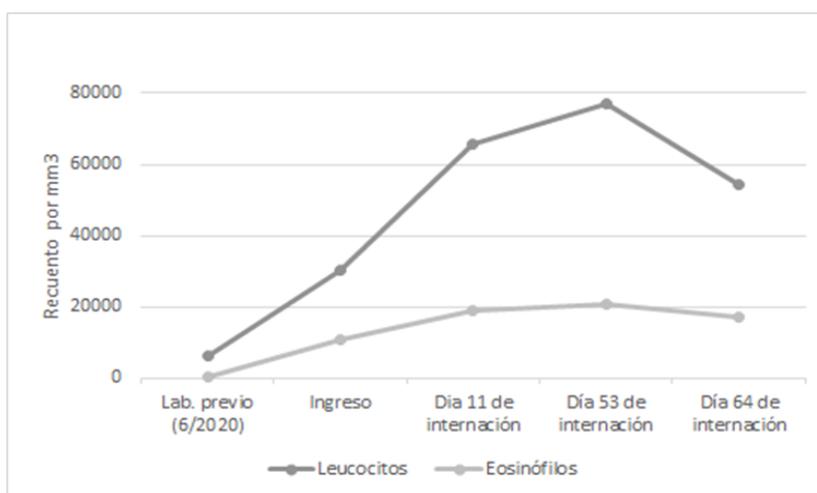


FIGURA 2

"Curva de seguimiento de leucocitos y eosinófilos".



Discusión

Si bien los eventos paraneoplásicos asociados al cáncer diferenciado de tiroides son variados (**Tabla 2**), su presentación es infrecuentemente limitándose en muchos casos solo a reportes de casos ⁽²⁻³⁻⁴⁻⁶⁻⁷⁻⁹⁾.

Tabla 2: Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer diferenciado de tiroides

- Dermatomiositis
- Síndrome de Guillian Barre
- Síndrome cerebeloso
- Síndrome de secreción inadecuada de ADH
- Vasculitis sistémica
- Enfermedad de Still del adulto like
- Lupus eritematoso sistémico
- Acroqueratosis de Bazex
- Síndrome Capgras
- Enfermedad de cambios mínimos
- Panuveitis
- Acantosis nigricans (insulinorresistencia severa)
- Epidermolisis bullosa adquirida

La eosinofilia asociada con el cáncer papilar de tiroides es extremadamente rara y se encuentran muy pocos casos descritos actualmente. De los casos mencionados en la literatura citada, dos pacientes fallecieron debido al estadio avanzado de la enfermedad (variante papilar y medular) sin posibilidad de tratamiento alguno, uno presentó buena evolución tras la cirugía sin nuevo episodio de eosinofilia durante el seguimiento (variante papilar). Dado que la eosinofilia ocurre con varias afecciones médicas, la eosinofilia paraneoplásica se puede diagnosticar sólo después de excluir todas las demás causas (**Tabla 1**)

El mecanismo que contribuye a la eosinofilia en enfermedades malignas aún no se ha determinado por completo. Se ha sugerido que tres citocinas, a saber, la interleucina-3 (IL-3), la interleucina-5

(IL-5) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), pueden actuar como un péptido eosinofílico potencial ⁽⁹⁾. Desafortunadamente, en nuestro paciente, no se determinó el nivel de IL-5, IL-3 y GM-CSF en suero ni se realizó tinción inmunohistoquímica con los anticuerpos indicados. Para pacientes diagnosticados con condiciones potencialmente mortales que pueden reflejar daño tisular asociado a eosinófilos irreversibles, puede estar justificado el tratamiento de emergencia con altas dosis de esteroides, anticuerpos monoclonales, leucoaféresis y/o citorreducción ^(9,10).

Como se mencionó anteriormente, pocos casos han sido descritos hasta la actualidad ^(8,9) y en todos, la enfermedad metastásica estaba presente cuando se detectó leucocitosis paraneoplásica,



como en nuestro paciente. Casi todos los casos se relacionan con cáncer de tiroides anaplásico con solo tres casos informados con carcinoma de tiroides diferenciado; dos con carcinoma papilar de tiroides asociado con neutrofilia y uno con carcinoma medular de tiroides asociado a eosinofilia.

Conclusión

Nuestras observaciones presentadas en este reporte están en línea con la mayoría de los estudios que reflejan que la hipereosinofilia sanguínea paraneoplásica se caracteriza por una enfermedad más avanzada y un mal pronóstico. En nuestro

La producción de G-CSF, GM-CSF e IL-6 está vinculada a mal pronóstico ya que como se mencionó previamente los eosinófilos activados secundarios a la producción de dichas citocinas pueden migrar a otro órgano y generar daño a través de la inducción de trombosis y fibrosis. Por lo tanto, todos los pacientes con hipereosinofilia deben ser evaluados por disfunción orgánica atribuible a la eosinofilia⁽⁸⁾.

paciente, la leucocitosis y eosinofilia en asociación con otros factores como variante de células altas del cáncer papilar de tiroides y metástasis a distancia en el momento del diagnóstico contribuyeron al desenlace.

Bibliografía

1. Butt N, Lambert J, Ali S, Beer P, Cross N, Duncombe A, Ewing J, Harrison C, Knapper S, McLornan D, Mead A, Radia D, Bain B, British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(4):553-572. doi: 10.1111/bjh.14488
2. Beeson P. Cancer and eosinophilia. *N Engl J Med* 1981; 309(13):792-3. doi:10.1056/NEJM198309293091310
3. Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in cancer: favourable or unfavourable? *Curr Med Chem* 2016; 23(7):650-66. doi: 10.2174/0929867323666160119094313
4. Saito K, Kuratomi Y, Yamamoto K, Saito T, Kuzuya T, Yoshida S, Moriyama S, Takahashi A. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with marked leukocytosis and hypercalcemia. *Cancer.* 1981 Nov 1;48(9):2080-3. doi 10.1002/1097-0142(19811101)48:9<2080::aid-cncr2820480927>3.0.co;2-n
5. Sato T, Omura M, Saito J, Hirasawa A, Kakuta Y, Wakabayashi Y, Nishikawa T. Neutrophilia associated with anaplastic carcinoma of the thyroid: production of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and interleukin-6. *Thyroid.* 2000 Dec;10(12):1113-8. doi: 10.1089/thy.2000.10.1113.
6. Kobayashi H, Endo K, Nishimura K, Kasagi K, Yamamoto I, Konishi J, Abe M, Shimizu Y. A case report of thyroid papillary cancer that manifested leukocytosis and hypercalcemia after radiotherapy in bone metastasis. *Gan No Rinsho.* 1989 Jan;35(1):55-62.
7. Balducci L, Chapman S, Little D, Hardy C. Paraneoplastic eosinophilia. Report of a case with in vitro studies of hemopoiesis. *Cancer.* 1989 Dec 1;64(11):2250-2253. doi:



- 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2250::aid-cncr2820641111>3.0.co;2-x.
8. Vassilatou E, Fisfis M, Morphopoulos G, Savva S, Voucouti E, Stefanoudaki K, Tzavara I. Papillary thyroid carcinoma producing granulocytemacrophage colony-stimulating factor is associated with neutrophilia and eosinophilia. *Hormones (Athens)* 2006, 5(4):303-309. doi 10.14310/horm.2002.11196
 9. Zalewska E, Obołonczyk L, Sworczak K. Hypereosinophilia in solid tumors - Case report and clinical review. *Front Oncol.* 2021 Mar 24;11:639395. doi: 10.3389/fonc.2021.639395
 10. Williams K, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas N, Khoury P, Klion A. Hypereosinophilia in children and adults: A retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2016) 4(5):941–947.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.020.
 11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 12. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, Puxeddu E, Morelli S, Torlontano M, Massa M, Bellantone R, Pontecorvi A, Montesano T, Pagano L, Daniele L, Fugazzola L, Ceresini G, Bruno R, Rossetto R, Tumino S, Centanni M, Meringolo D, Castagna MG, Salvatore D, Nicolucci A, Lucisano G, Filetti S, Durante C. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):L7-L11. doi: 10.1530/ERC-17-0453.

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

Fuentes de apoyo

No posee.

Originalidad

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.