



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

DAVI DE REZENDE TEIXEIRA MONTEIRO

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: avanços diagnósticos, classificação atual e
manejo terapêutico

Rio de Janeiro

2025

DAVI DE REZENDE TEIXEIRA MONTEIRO

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: avanços diagnósticos, classificação atual e
manejo terapêutico

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Residência
Médica em Clínica Médica do Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Fernando Sales

Rio de Janeiro

2025

DAVI DE REZENDE TEIXEIRA MONTEIRO

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: avanços diagnósticos, classificação atual e
manejo terapêutico

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Residência
Médica em Clínica Médica do Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovado em: 17/12/2025

Orientador: Dr. Fernando Sales, Especialista em Clínica Médica - Universidade
Federal do Rio de Janeiro

Dra. Glória Maria Benamor Teixeira, Mestrado - Universidade Federal do Rio de
Janeiro

Prof. Dr. Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado - Universidade Federal do Rio de
Janeiro

Dra. Laura Hoffmann de Segadas Soares Especialista em Clínica Médica -
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, pela presença constante e pelo apoio irrestrito durante toda minha formação.

Aos colegas residentes, que tornaram este percurso mais leve, compartilhando conhecimento, desafios e crescimento.

Ao meu orientador, Dr. Fernando Sales, pelos ensinamentos, paciência e incentivo.

Aos professores do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pelos aprendizados transmitidos dentro e fora das enfermarias.

E sobretudo aos pacientes — razão maior de nossa prática — que diariamente nos ensinam sobre ciência, humanidade e responsabilidade.

RESUMO

MONTEIRO, Davi de Rezende Teixeira. Síndrome Hipereosinofílica: avanços diagnósticos, classificação atual e manejo terapêutico. Revisão Bibliográfica. Trabalho de Conclusão de Curso — Programa de Residência em Clínica Médica, HUCFF/UFRJ, Rio de Janeiro, 2025.

A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) representa um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por eosinofilia persistente associada a dano tecidual mediado por eosinófilos na ausência de causas secundárias. Com os avanços recentes na biologia molecular, a compreensão da SHE se expandiu, permitindo diferenciar fenótipos clonais, reativos e idiopáticos, além de redefinir suas manifestações clínicas, fisiopatologia e estratégias terapêuticas. Este trabalho revisa a classificação contemporânea da SHE, descreve suas principais apresentações clínicas, discute o processo diagnóstico — incluindo achados hematológicos, testes de imagem e biomarcadores — e analisa as abordagens terapêuticas atuais, com destaque para corticosteroides, terapias alvo-dirigidas como imatinibe e terapias biológicas anti-IL-5. A revisão utilizou artigos indexados no PubMed, capítulos do UpToDate e publicações de referência entre 2010 e 2024. A detecção precoce e o reconhecimento de variantes clínicas são fundamentais para reduzir morbimortalidade e melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome Hipereosinofílica; Eosinofilia; FIP1L1-PDGFR α ; IL-5; Hipereosinofilia.

ABSTRACT

MONTEIRO, Davi de Rezende Teixeira. Hypereosinophilic Syndrome: diagnostic advances, current classification, and therapeutic management. Literature Review. Residency Program in Internal Medicine — HUCFF/UFRJ, Rio de Janeiro, 2025.

Hypereosinophilic Syndrome (HES) comprises a heterogeneous group of disorders characterized by persistent eosinophilia associated with eosinophil-mediated organ damage in the absence of identifiable secondary causes. Recent advances in molecular biology have reshaped the understanding of HES, allowing recognition of clonal, reactive, and idiopathic variants, as well as improved diagnostic and therapeutic strategies. This review explores the contemporary classification of HES, its clinical manifestations, diagnostic approach, hematologic and imaging findings, and current treatment modalities — including corticosteroids, targeted therapy such as imatinib, and anti-IL-5 biologics. The review includes PubMed-indexed literature and UpToDate reference material published between 2010 and 2024. Early detection and precise classification are essential for reducing morbidity and optimizing outcomes.

Keywords: Hypereosinophilic Syndrome; Eosinophilia; Myeloproliferative disorders; IL-5; Targeted therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Eosinófilos em esfregaço periférico (imagem ilustrativa microscópica).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SHE	—	Síndrome	Hipereosinofílica
HES	—	Hypereosinophilic	Syndrome
IL-5	—	Interleucina	5
PDGFRA	—	Platelet-Derived Growth Factor	Receptor Alpha
FIP1L1-PDGFRA	—	Fusão gênica associada à variante clonal da SHE	
IgE	—	Imunoglobulina	E
TC	—	Tomografia	Computadorizada
RM	—	Ressonância	Magnética
TMO	—	Transplante de Medula	Óssea
SHE-m	—	Variante	mieloproliferativa
SHE-I	—	Variante	linfocítica
SHE-i	— Variante idiopática		

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2 Objetivos Específicos	13
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
4. DISCUSSÃO	14
5. CONCLUSÃO	20

1. INTRODUÇÃO

A eosinofilia é definida como o aumento absoluto de eosinófilos no sangue periférico acima de 500 células/ μ L, podendo ocorrer em uma ampla variedade de condições secundárias — infecciosas, neoplásicas, imunológicas ou alérgicas. Quando a contagem ultrapassa 1500 células/ μ L de forma persistente e está associada a dano tecidual mediado por eosinófilos, estabelece-se o conceito de **Síndrome Hipereosinofílica (SHE)**, termo inicialmente descrito em 1968 por Hardy e Anderson para caracterizar pacientes com hipereosinofilia inexplicada associada a lesão orgânica multissistêmica (KLION, 2024).

Com a evolução da hematologia molecular, a SHE deixou de ser entendida como uma única doença para ser reconhecida como um espectro heterogêneo de síndromes, que compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, mas apresentam etiologia, evolução clínica, fatores prognósticos e resposta terapêutica distintos. A classificação moderna divide a SHE em variantes mieloproliferativas, linfocíticas, idiopáticas, secundárias (reativas) e SHE familiar, embora subtipos adicionais estejam continuamente sendo propostos conforme o entendimento da imunobiologia dos eosinófilos avança (HARRINGTON, 2023).

A SHE pode afetar virtualmente qualquer sistema orgânico, destacando-se o comprometimento cardíaco — principal fator associado à morbimortalidade — além de manifestações cutâneas, respiratórias, gastrointestinais, neurológicas e musculoesqueléticas. As manifestações clínicas são variáveis e frequentemente insidiosas, o que contribui para atrasos diagnósticos significativos. O curso clínico também é heterogêneo, variando desde formas indolentes até quadros rapidamente progressivos e potencialmente fatais (KLION, 2024).

A compreensão da fisiopatologia da SHE evoluiu substancialmente nas últimas décadas. Eosinófilos ativados liberam proteínas citotóxicas — como proteína catiônica eosinofílica, proteína básica maior e neurotoxina derivada de eosinófilos — capazes de induzir dano tecidual direto, além de modular respostas inflamatórias e promover fibrose. O papel de citocinas, especialmente IL-5, é central no processo,

sendo este o principal alvo terapêutico das terapias biológicas modernas (SINGH, 2018).

Avanços diagnósticos recentes permitiram maior precisão na identificação de fenótipos clonais, incluindo a fusão FIP1L1-PDGFR α , marco da variante mieloproliferativa da SHE, sensível ao tratamento com imatinibe mesmo em baixas doses. Paralelamente, a introdução de anticorpos monoclonais anti-IL-5, como mepolizumabe e benralizumabe, ampliou o arsenal terapêutico com maior segurança e eficácia, especialmente nas variantes não clonais (KLION, 2019).

O diagnóstico da SHE exige a exclusão de causas secundárias de eosinofilia, investigação molecular detalhada, avaliação da extensão do dano orgânico e classificação adequada do subtipo, uma vez que as estratégias terapêuticas diferem substancialmente entre os fenótipos (KLION, 2024).

A despeito dos avanços obtidos, a SHE permanece uma entidade de difícil reconhecimento e manejo, especialmente devido à sua apresentação clínica variável e à relativa raridade dos casos. O conhecimento atualizado sobre suas bases fisiopatológicas, classificação e opções terapêuticas é essencial para otimizar o diagnóstico precoce, reduzir complicações e ampliar a sobrevida dos pacientes.

Este trabalho revisa os principais aspectos da Síndrome Hipereosinofílica, abrangendo desde seus fundamentos conceituais até as abordagens terapêuticas contemporâneas, com ênfase na literatura recente e nos dados consolidados em fontes de referência como PubMed e UpToDate.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral desta revisão é descrever e analisar os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da Síndrome Hipereosinofílica (SHE), reunindo os principais avanços da literatura contemporânea e destacando a importância da diferenciação entre seus subtipos para o manejo apropriado.

2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho compreendem apresentar a classificação atual da SHE, enfatizando as diferenças entre as variantes mieloproliferativa, linfocítica, idiopática e reativa; revisar as principais manifestações clínicas e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no dano tecidual mediado por eosinófilos; descrever o fluxo diagnóstico recomendado, incluindo avaliação laboratorial, exames de imagem, testes moleculares e avaliação da extensão da lesão orgânica; analisar as abordagens terapêuticas atuais, com foco em corticosteroides, terapias alvo-dirigidas (como imatinibe) e terapias biológicas anti-IL-5 e destacar os principais desafios relacionados ao diagnóstico diferencial e ao manejo das diferentes variantes clínicas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa, elaborada como Trabalho de Conclusão de Curso da Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ).

Foi realizada uma busca estruturada na base de dados PubMed utilizando os descritores: *“Hypereosinophilic Syndrome”*, *“Eosinophilia”*, *“FIP1L1-PDGFRα”*, *“Eosinophilic Disorders”*, *“IL-5 inhibitors”*, com recorte temporal de 2010 a 2024.

Foram incluídos revisões sistemáticas, estudos clínicos, séries e relatos de caso relevantes, diretrizes e capítulos de livros de referências e capítulos atualizados do UpToDate, sendo excluídos artigos com dados insuficientes, relatos redundantes ou focados exclusivamente em eosinofilias secundárias não relacionadas à SHE.

4. DISCUSSÃO

A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) representa um conjunto de doenças marcadas pela proliferação e ativação de eosinófilos, capazes de causar dano progressivo a diversos órgãos. A heterogeneidade dessa condição tem sido objeto de intensa investigação nas últimas duas décadas, impulsionada pela introdução de testes moleculares de alta sensibilidade e por avanços significativos no entendimento da imunobiologia dos eosinófilos (KLION, 2024).

4.1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA E CONCEITO CONTEMPORÂNEO

A SHE foi inicialmente reconhecida como uma entidade única, restrita a pacientes com eosinofilia persistente ≥ 1500 células/ μL , sem causa identificável, acompanhada de dano orgânico característico. Entretanto, a compreensão atual evidencia que a hipereosinofilia pode decorrer de mecanismos clonais, reativos ou idiopáticos, e que o dano tecidual é o denominador comum entre elas.

A descoberta, em 2003, da fusão FIP1L1-PDGFR α revolucionou o manejo da SHE ao demonstrar que uma parcela dos casos previamente rotulados como idiopáticos correspondia, na verdade, a um distúrbio mieloproliferativo sensível ao uso de imatinibe. Esse achado estabeleceu um marco na separação entre SHE clonal e SHE não clonal, mudança que permanece central na classificação atual (GOTLIB, 2017).

4.2. CLASSIFICAÇÃO CONTEMPORÂNEA DA SHE

A literatura recente, incluindo o UpToDate e revisões publicadas até 2024, reconhece os seguintes subtipos principais:

4.2.1 SHE mieloproliferativa (SHE-m)

Caracteriza-se por proliferação clonal de eosinófilos, geralmente associada a mutações específicas. O exemplo mais importante é a fusão FIP1L1-PDGFR α , que promove ativação constitutiva de tirosina-quinase e responde dramaticamente ao imatinibe. Outros rearranjos incluem PDGFRB, FGFR1 e JAK2.

Achados laboratoriais típicos incluem níveis elevados de triptase sérica, neutrofilia, anemia discreta, esplenomegalia e medula óssea hiper celular com aumento de eosinófilos e mastócitos atípicos.

4.2.2 SHE linfocítica (SHE-I)

Caracteriza-se pela presença de clones de células T produtores de IL-5, o que impulsiona a eosinofilia reativa. É frequentemente associada a manifestações cutâneas, como eczema, urticária ou angioedema.

Pistas diagnósticas incluem níveis elevados de IgE, elevação de IL-5 e fenótipos aberrantes de linfócitos T (ex.: CD3-CD4+).

4.2.3 SHE idiopática (SHE-i)

Corresponde aos casos em que não se identificam mutações clonais ou clones linfocíticos produtores de IL-5, e onde não há causa reativa evidente. Representa um diagnóstico de exclusão.

4.2.4 SHE secundária (reativa)

Decorrente de causas infecciosas (helminthíases), alérgicas, imunológicas, medicamentosas, neoplásicas ou inflamatórias.

4.2.5 SHE familiar

Forma rara herdada, geralmente benigna, com eosinofilia persistente desde a infância.

4.3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E DANO TECIDUAL

Os eosinófilos, ao serem ativados, liberam proteínas citotóxicas com intenso potencial inflamatório, entre elas: Proteína Básica Maior (MBP), Proteína Catiônica Eosinofílica (ECP), Peroxidase de Eosinófilos (EPO) e Neurotoxina Derivada de Eosinófilos (EDN).

Essas proteínas induzem citotoxicidade direta, geram espécies reativas de oxigênio e promovem necrose tecidual. Além disso, IL-5 e IL-4 sustentam a ativação

eosinofílica; eosinófilos participam da formação de trombos e contribuem para fibrose, especialmente cardíaca; a infiltração pode ser localizada ou difusa, dependendo do subtipo da SHE.

O comprometimento cardíaco — incluindo endomiocardite eosinofílica, trombose intracardíaca e fibrose endocárdica — é o principal determinante de mortalidade.

4.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SHE

A apresentação clínica da Síndrome Hipereosinofílica é profundamente variável e depende da intensidade da eosinofilia, da duração do processo e do subtipo envolvido. Os eosinófilos podem se infiltrar em qualquer órgão, razão pela qual a SHE é considerada uma síndrome de espectro sistêmico (ROTHENBERG, 2019).

4.4.1 Comprometimento cardíaco

É a manifestação mais temida e principal determinante de morbimortalidade. Divide-se classicamente em três fases: **fase necrosante aguda**, com dano direto por proteínas tóxicas dos eosinófilos, podendo causar miocardite e arritmias; **fase trombótica**, com formação de trombos mural endocárdicos e risco de embolização sistêmica; **fase fibrótica**, com endomiocardiofibrose e potencial de evolução para insuficiência cardíaca restritiva (KLION, 2024).

Achados frequentes incluem dor torácica, dispneia, fenômenos embólicos e sinais de IC avançada.

Estudos (incluindo UpToDate, 2024) estimam comprometimento cardíaco em **até 60%** dos pacientes não tratados precocemente.

4.4.2 Manifestações cutâneas

São comuns, especialmente na SHE linfocítica: urticária crônica, angioedema, eczema, placas infiltradas, eritrodermia e pápulas pruriginosas, sendo que a pele pode ser o primeiro local de manifestação em até 50% dos casos.

4.4.3 Sistema respiratório

O acometimento pulmonar inclui infiltrados migratórios, asma eosinofílica grave, tosse crônica, opacidades periféricas em vidro fosco e espessamento septal, sendo importante diagnóstico diferencial com pneumonia eosinofílica, asma eosinofílica e granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA).

4.4.4 Trato gastrointestinal

Achados possíveis compreendem dor abdominal, diarreia, perda de peso, enterite ou colite eosinofílica e ascite eosinofílica. Eosinofilia no aspirado e na biópsia são marcadores importantes.

4.4.5 Sistema nervoso

Pode ocorrer tanto comprometimento central quanto periférico, sendo descritos polineuropatia sensitivo-motora, mononeurite múltipla, neuropatia compressiva por infiltração tecidual e AVC isquêmico por trombos eosinofílicos.

4.4.6 Outros órgãos

No conjunto da SHE, outros achados podem incluir hepatoesplenomegalia, nefrite intersticial eosinofílica, mialgias, artralgias, ativação trombótica sistêmica, dentre outros.

4.5. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de SHE segue três pilares fundamentais:

4.5.1 Critério hematológico

Eosinofilia $\geq 1500/\mu\text{L}$ persistentemente. Valores isolados não são suficientes, dado que diversos pacientes apresentam variações transitórias.

4.5.2 Exclusão de causas secundárias

São causas comuns de eosinofilia reativa: parasitoses, especialmente helmintos, neoplasias sólidas e hematológicas, doenças autoimunes e inflamatórias,

doenças alérgicas, fármacos, pneumopatias eosinofílicas e doenças mediadas por IgE, sendo a exclusão criteriosa mandatória.

4.5.3 Avaliação da extensão do dano tecidual

A avaliação inclui ECG e ecocardiograma, TC de tórax, RM cardíaca (padrão-ouro para fibrose), provas hepáticas e renais, troponinas e BNP, função pulmonar e biópsias direcionadas.

4.6. TESTES LABORATORIAIS E MOLECULARES

4.6.1 Hemograma e periférico

Os achados típicos incluem eosinofilia marcada, possível leucocitose, desvio à esquerda em variantes mieloproliferativas e eosinófilos ativados no esfregaço

4.6.2 Testes inflamatórios

Espera-se IgE elevada na SHE-I e triptase sérica elevada na SHE-m).

4.6.3 Biópsia de medula óssea

Fundamental em caso suspeito de SHE-m, pacientes refratários a corticoide e pacientes com esplenomegalia, ao que se deve avaliar: hiper celularidade, aumento de eosinófilos e mastócitos, displasia ou mielofibrose

4.6.4 Testes genéticos

Rotina recomendada conforme UpToDate 2024: FIP1L1-PDGFR A (PCR), PDGFR B, FGFR1, JAK2 V617F, BCR-ABL se suspeita de LMC e TCR clonality (SHE-I), sendo que a identificação da fusão FIP1L1-PDGFR A transforma completamente o manejo.

4.7. TRATAMENTO

O tratamento depende integralmente do subtipo.

4.7.1 Corticosteroides

São a terapia inicial na maioria dos casos não clonais. A dose usual compreende prednisona 0,5–1 mg/kg/dia, com melhora que costuma ocorrer em 24–48 horas. A corticoterapia é especialmente indicada para SHE idiopática, SHE linfocítica e SHE reativa (KLION, 2019).

Durante a terapia, deve-se monitorar glicemia, PA, risco de infecção, miopatia e osteoporose.

4.7.2 Terapia alvo-dirigida: Imatinibe

Indicação principal: SHE-m com FIP1L1-PDGFR α +. Espera-se resposta dramática e rápida, sendo que doses baixas (100 mg/dia) são eficazes e usualmente resultam em remissões duradouras (KLION, 2024).

Pacientes PDGFR α -negativos podem responder, mas a taxa de resposta é menor.

4.7.3 Biológicos anti-IL-5

Mepolizumabe (anti-IL-5) e **Benralizumabe** (anti-IL-5R). Indicações descritas na literatura incluem SHE idiopática, SHE linfocítica, pacientes dependentes de corticosteroides e pacientes refratários (KLION, 2024),

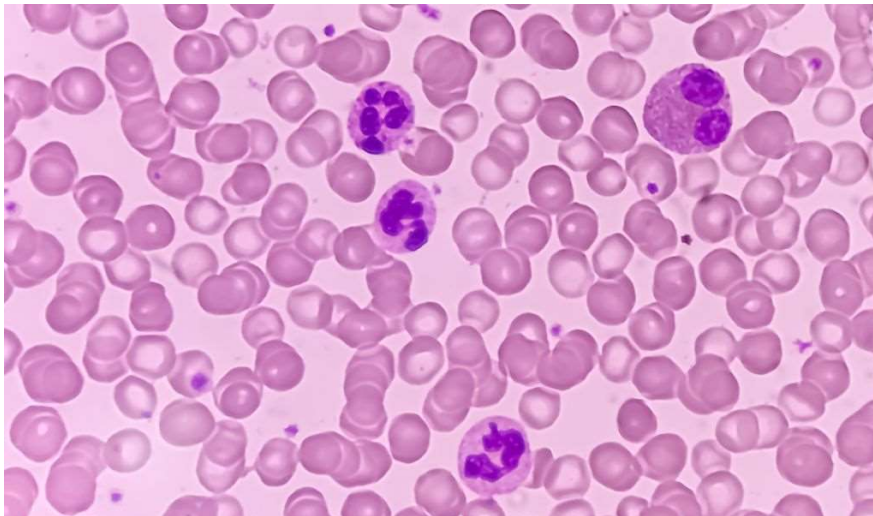
Os benefícios da terapia com biológicos são: redução de exacerbações, menor necessidade de corticosteroides, melhora da qualidade de vida e um perfil de segurança excelente (GOTLIB, 2017).

4.7.4 Outras terapias

Terapias alternativas, especialmente para pacientes refratários ou com contraindicações às supracitadas, porém com menor nível de evidências em trazer benefícios, podem ser indicadas. Estas incluem hidroxiureia, interferon-alfa (útil na SHE-I), ciclosporina, metotrexato (modulador imunológico em casos selecionados), anticoagulação se evidência de trombose e mesmo TMO alogênico, sendo esta a última linha, indicada para casos avançados e refratários.

FIGURAS

Figura 1.



Eosinófilos em esfregaço periférico, com granulações densas e núcleo bilobado característico. Coloração: Wright-Giemsa.

Fonte: Adaptado de NIH/NCBI (2020).

5. CONCLUSÃO

A Síndrome Hipereosinofílica representa um espectro complexo de doenças com elevada variabilidade clínica e fisiopatológica. A identificação do subtipo correto é essencial, uma vez que o manejo terapêutico se diferencia amplamente entre variantes clonais, linfocíticas e idiopáticas.

O avanço nos testes moleculares — especialmente a detecção da fusão FIP1L1-PDGFR α — permitiu a redefinição da SHE-mieloproliferativa como uma entidade clinicamente distinta e altamente responsiva ao imatinibe, modificando completamente o prognóstico desses pacientes.

As terapias alvo-dirigidas contra IL-5 e seu receptor representam um marco no tratamento das variantes não clonais, reduzindo a dependência de corticosteroides e melhorando a qualidade de vida.

Apesar do progresso, desafios importantes persistem: o reconhecimento precoce, a diferenciação de eosinofilias secundárias e a estratificação adequada de risco. A SHE continua sendo uma condição de difícil diagnóstico, e sua evolução pode ser grave se não tratada de forma assertiva.

Portanto, o conhecimento atualizado de sua fisiopatologia, classificação e manejo é crucial para otimizar desfechos clínicos e evitar complicações irreversíveis, sobretudo as cardíacas.

6. REFERÊNCIAS

KLION, A. D. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 34–45, 2019.

GOTLIB, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Blood*, v. 129, p. 704–720, 2017.

KLION, A. Hypereosinophilic syndromes: Clinical manifestations, diagnosis, and classification. *UpToDate*, 2024.

KLION, A. Hypereosinophilic syndromes: Treatment. *UpToDate*, 2024.

MAYO CLINIC. Hypereosinophilic syndrome: Symptoms and causes. 2023. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypereosinophilic-syndrome/symptoms-causes/syc-20352854>.

HARRINGTON, W. J. et al. Hypereosinophilic Syndromes. *StatPearls*. Treasure Island (FL): NCBI Bookshelf, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599558/>.

SINGH, R. et al. Hypereosinophilic Syndromes: A Comprehensive Review. *Clinics in Hematology*, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6245960/>.

ROTHENBERG, M. E. Eosinophilia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 124, n. 1, 2019.