



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>ra</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en  
Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Revisiones

# Síndrome Hipereosinofílico

Autores: Gonzalez E, Ferretti M, Parodi R, Carlson D, Greca A.

Primera Cátedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.  
Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial Centenario. Rosario.

El Síndrome Hipereosinofílico (SHE) constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por una sobreproducción de eosinófilos, con el secundario daño de múltiples órganos provocado por la infiltración eosinofílica y la liberación de mediadores.

**Epidemiología.** El SHE es raro y su prevalencia desconocida. La mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años, aunque puede desarrollarse en niños.

**Fisiopatología.** Las teorías propuestas acerca de la sobreproducción de eosinófilos son las siguientes:

- Proliferación eosinofílica clonal, como resultado de un defecto molecular primario a nivel de las células madre hematopoyéticas y/o defectos en la señal sobre receptores que median la eosinofilopoyesis.
- Sobreproducción de citoquinas eosinofilopoyéticas, como la Interleukina 5 (IL-5).
- Anormalidades funcionales en las citoquinas eosinofilopoyéticas relacionadas al incremento en la actividad de los eosinófilos.
- Defectos en la actividad supresiva de la eosinofilopoyesis o en la sobrevida o activación.

### Variantes del SHE.

**Variantes mieloproliferativas.** Un subgrupo de pacientes muestran rasgos típicos de enfermedades mieloproliferativas, como ser incremento del nivel sérico de vitamina B12, anormalidades cromosómicas, anemia y/o trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia e incremento de precursores leucocitarios. Estos pacientes tienden a ser

refractarios al tratamiento glucocorticoideo, presentando respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa. En la mayoría de estos pacientes se han detectado aberraciones cromosómicas, reclasificándolos como leucemia crónica eosinofílica. La más frecuente y mejor caracterizada es la aberración a nivel de cromosoma 4q12 que resulta en la fusión de 2 genes: FIP1L1 (Fip1-Like1) y PDGFR alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha). La utilidad clínica radica en que el tratamiento difiere respecto a si el paciente posee o no esta aberración.

**Variantes linfocíticas T.** Las variantes linfocíticas son más insidiosas y se caracterizan por afectación de la piel y los tejidos blandos. En ésta se ha identificado subgrupos de células T productoras de IL-5 en la sangre periférica.

**SHE familiar.** La eosinofilia se demuestra al nacimiento, siendo la mayoría de los miembros familiares asintomáticos. Sin embargo, se han informado casos de progresión fatal.

**SHE idiopático.** Este subgrupo representa el 75% del total aproximadamente. Se han reconocido tres tipos:

- SHE benigno, caracterizado por hipereosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  asintomática.
- SHE complejo, con compromiso multisistémico.
- SHE episódico, con angioedema e hipereosinofilia episódicas (Síndrome de Gleich).

**SHE superpuesto.** Algunas enfermedades pueden ser difíciles de diferenciar del SHE idiopático, cuando se acompañan de hipereosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ . Estos incluyen: Vasculitis de Churg-Strauss, neumonía crónica

eosinofílica, enfermedades gastrointestinales eosinofílicas y el Síndrome de Wells (celulitis eosinofílica).

**SHE asociado.** La hipereosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  puede encontrarse en enfermedades del colágeno vascular, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome autoinmune linfoproliferativo y en la infección por VIH.

**Clínica.** En la mayoría, el inicio de los síntomas es insidioso y la eosinofilia se detecta incidentalmente. Sin embargo, las manifestaciones iniciales pueden ser graves con compromiso de vida por afectación cardíaca y neurológica. Los síntomas más comunes son: fatiga, tos, disnea, mialgias, angioedema, rash y fiebre. Los órganos más afectados son corazón, piel, sistema nervioso central, pulmones y bazo, siendo menos frecuente el compromiso de hígado, ojos, senos faciales y sistema gastrointestinal.

**Enfermedad cardíaca.** La miocarditis eosinofílica es la mayor causa de morbimortalidad. La severidad del daño cardíaco no se correlaciona con el nivel de eosinófilos periféricos. Las etapas de la enfermedad son las siguientes:

- **Fase necrótica aguda.** Se caracteriza por daño endocárdico, infiltración miocárdica de linfocitos y eosinófilos, degranulación eosinofílica, necrosis miocárdica y formación de abscesos estériles. Por lo general es asintomática en esta etapa. Son de utilidad la determinación de troponinas séricas y la RMI cardíaca, dado que el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma no evidencian alteraciones significativas.
- **Fase intermedia.** La formación de trombos sobre las áreas de endocardio dañado define a esta etapa. La complicación más importante es el desprendimiento de trombos con la consecuente embolización.
- **Fase fibrótica.** Las cicatrices progresivas causan fibrosis endomiocárdica, produciendo una miocardiopatía restrictiva y/o insuficiencias valvulares (mitral o tricuspídea).

**Enfermedad neurológica.** Las manifestaciones son las siguientes: embolia cerebral secundaria a desprendimiento de un trombo cardíaco, encefalopatía y neuropatía periférica. La fisiopatología de la encefalopatía podría radicar en la oclusión microvascular, en tanto que el daño de los nervios periféricos no muestra signos de vasculitis ni infiltración linfocítica.

**Complicaciones trombóticas.** Algunos pacientes presentan daño vascular sin poder precisarse el

mecanismo productor. Se han informado oclusiones arteriales femorales, trombosis de senos craneales y gangrena digital.

**Enfermedad cutánea.** Las manifestaciones más frecuentes son eccema, eritrodermia, engrosamiento generalizado, dermatografismo, urticaria recurrente y angioedema. Las biopsias de las lesiones papulares o nodulares muestran infiltración perivascular de eosinófilos, neutrófilos y monocitos sin vasculitis. Menos frecuentemente se desarrollan úlceras mucosas, particularmente en boca, nariz, faringe, esófago, estómago, ano y pene. Estas lesiones presentan infiltrados inespecíficos con ausencia de eosinófilos, vasculitis o microtrombos. Las lesiones cutáneas tienen importancia clínica debido a su asociación con tipos específicos de SHE: el tipo linfocítico se asocia con síntomas cutáneos predominantes, los pacientes que presentan urticaria y angioedema tienen un curso más benigno sin compromiso cardíaco y neurológico y aquellos con ulceraciones mucosas están más asociados a SHE FIP1L1/PDGRF alfa positivo.

**Enfermedad pulmonar.** Cerca del 40% desarrollan compromiso pulmonar. Los síntomas, como ser la tos crónica persistente no productiva, se producen por la fibrosis secundaria a la infiltración eosinofílica. Los infiltrados radiológicos aparecen sólo en un 25%, sin tener predilección por ningún sector pulmonar.

**Enfermedad gastrointestinal.** Puede ocurrir gastritis, enteritis y/o colitis. El compromiso hepático puede adoptar la forma de hepatitis crónica activa, lesiones hepáticas focales, colangitis eosinofílica o síndrome de Budd-Chiari.

**Evaluación y diagnóstico.** El SHE debe sospecharse en pacientes con hipereosinofilia persistente en ausencia de causas evidentes. El diagnóstico requiere que se cumplan los 3 criterios siguientes:

- Eosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  en al menos 2 ocasiones.
- Ausencia de causas evidentes de eosinofilia.
- Signos o síntomas de disfunción de órgano blanco.

Los estudios iniciales recomendados son los siguientes: hemograma, hepatograma, creatinfosfoquinasa, laboratorio renal, troponinas, ECG, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiología/tomografía de

tórax, tomografía abdominal y biopsias tisulares. Además la determinación de triptasa sérica, vitamina B12 e inmunoglobulinas pueden ser útiles dada la asociación con determinados subtipos. Respecto a la evaluación hematológica, se requiere la punción biopsia de médula ósea para examinar la celularidad, el aumento de la expresión de CD34 y los cambios displásicos. Deben realizarse además tinciones especiales para identificar mastocitos y fibras de reticulina y cariotipo.

**Diagnósticos diferenciales.** Varias enfermedades pueden cursar con hipereosinofilia, dentro de las que se incluyen leucemias y linfomas, síndromes paraneoplásicos, mutación del gen KIT asociada a mastocitosis e hipereosinofilia, hipersensibilidad por drogas e infecciones por helmintos.

**Tratamiento.** La decisión de tratar depende en gran medida de la presentación inicial y de los análisis de laboratorio. En líneas generales, el tratamiento inicialmente divide si la enfermedad está o no asociada en FIP1L1/PDGFR.

**SHE no asociado a FIP1L1/PDGFR.** En este grupo de pacientes está indicado un desafío inicial con glucocorticoides (prednisona 60 mg en dosis única). La aparición de respuesta eosinopénica dentro de las 4 a 12 hs se asocia de mejor pronóstico global, e indica que la corticoidoterapia puede ser útil si el paciente desarrolla una enfermedad rápidamente progresiva en el futuro. Los pacientes con enfermedad asociada a FIP1L1/PDGFR no deben recibir desafío inicial con glucocorticoides. El tratamiento, que debe iniciarse en pacientes con evidencia de afección orgánica, se basa en prednisona a dosis de 1 mg/kg/ día durante 1 a 2 semanas. El objetivo es administrar la menor dosis de glucocorticoide que provoque remisión de los síntomas y de la eosinofilia. En caso de que el recuento de eosinófilos no responda a la dosis inicial pueden administrarse dosis aún mayores durante algunos días (ej. Metilprednisolona 1 gr diario o 15 mg/kg/día). Una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento, la misma puede reducirse aún más agregando en segundo agente ahorrado de esteroides, como son el interferón alfa, la hidroxiurea o el anti-interleukina 5. Los mismos están indicados cuando la dosis de prednisona excede los 10 mg/día. Los pacientes asintomáticos sin evidencia de afección orgánica no deben recibir tratamiento pero deben ser observados periódicamente cada 6 meses.

**SHE no asociado a FIP1L1/PDGFR.** El tratamiento de elección en este grupo de pacientes es el imatinib, un inhibidor de la tirosin kinasa. El mismo debe de iniciarse rápidamente luego de realizado el diagnóstico. La respuesta se evidencia dentro la 1er a 2da semanas, evidenciadas por la mejoría clínica y la disminución del recuento de eosinófilos. La dosis inicial sugerida es de 400 mg por día. Dentro de los efectos adversos cabe destacar la toxicidad cardíaca (miocarditis necrotizante); para disminuir su incidencia se postula el uso concomitante de glucocorticoides (prednisona 1 a 2 mg/kg/día durante 1 a 2 semanas) en aquellos pacientes con evidencia de enfermedad cardíaca. La duración del tratamiento es indefinida, con disminución de la dosis de acuerdo al recuento de eosinófilos y a la supresión de los niveles de transcriptasa FIP1L1/PDGFR medida por PCR. Aquellos pacientes que desarrollan resistencia secundaria o intolerancia al imatinib pueden recibir otros inhibidores de la tirosin kinasa, tales como dasatinib, nilotinib o sorafenib. Cabe destacar que previamente a iniciar tratamiento con imatinib es aconsejable a los hombres la reserva de esperma para procreación futura.

**Hipereosinofilia muy severa.** Aún más infrecuente es la presentación del SHE con valores de eosinófilos  $\geq 100.000/mm^3$  o con clínica de hiperleucocitosis. En estos casos puede administrarse inicialmente glucocorticoides endovenosos a dosis altas (equivalente a prednisona 60 mg/día). Si no se observa una reducción significativa del número de eosinófilos ( $\geq 50\%$ ) en 24 hs se requiere agregar otros tratamientos, como ser vincristina e imatinib. Respecto a la leucoaféresis, si bien no es efectiva para disminuir el recuento a largo plazo, es de utilidad para un control rápido de los síntomas relacionados a la hipereosinofilia. Los objetivos del tratamiento son reducir los signos y síntomas relacionados a la hipereosinofilia, mantener el recuento de eosinófilos debajo de  $1.500/mm^3$  y prevenir la progresión del daño de órgano blanco. Respecto al trasplante de progenitores hematopoyéticos, si bien en la actualidad tiene mayor morbilidad que el tratamiento médico, ofrece una oportunidad de remisión y posible cura en aquellos pacientes en que ha fallado el tratamiento farmacológico.

**Pronóstico.** El mismo tiene relación con los siguientes puntos, siendo mejor si se presentan:

- Eosinopenia prolongada luego del desafío con glucocorticoides.

- Ausencia de hallazgos asociados a enfermedades mieloproliferativas (aumento de vitamina B12 sérica, valores anormales de fosfatasa alcalina leucocitaria, esplenomegalia, anormalidades citogenéticas, mielofibrosis y mielodisplasia).
- Presencia de angioedema (esto puede estar viciado por la inclusión en los informes de pacientes con Síndrome de Gleich o Angioedema episódico asociado a hipereosinofilia).

El diagnóstico temprano y la detección y tratamiento oportunos de la enfermedad cardíaca han mejorado la supervivencia de los pacientes con SHE, con cifras de 80% de supervivencia a los 5 años y 42% a los 15 años.

#### Bibliografía

1. Parodi R, Chorzepa G. **Eosinofilia**. En: Greca A, Gallo R, Parodi R. Medicina Ambulatorio. 1ª edición. Corpus, Rosario 2007; 403-409.
2. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. **The hypereosinophilic syndrome revisited**. Annu Rev Med 2003;54:169-84.
3. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. **Hypereosinophilic Syndrome**. N Engl J M. 2003; 348:2687.
4. Roufosse F, Klion A, Weller P. **Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of the hypereosinophilic syndromes**. En: Up To Date 17.1. Edición digital
5. Roufosse F, Klion A, Weller P. **Treatment of the hypereosinophilic syndromes**. En: Up To Date 17.1. Edición digital
6. Schwartz RS. **The hypereosinophilic syndrome and the biology of cancer**. N Engl J Med 2003;348:1199-200.