

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA**

Carrera de Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Sede: Hospital Parmenio Piñero

Directora: Dra. Ana M. Koatz
Subdirector: Dr. Luis D. Berrutti

Monografía:

SINDROME HIPEREOSINOFILICO

Alumna: Dra. Verónica Laura Anastasio

2012

SINDROME HIPEREOSINOFILICO

Índice

Índice	1
Introducción	3
El eosinófilo	4
Descripción de la enfermedad	8
Algoritmo diagnóstico y tratamiento (OMS)	9
Clínica	10
Enfermedad cardíaca	10
Enfermedad neurológica	10
Enfermedad pulmonar	11
Enfermedad gastrointestinal	12
Enfermedad cutánea	13
Enfermedad renal	13
Enfermedad hematológica	14
Otros hallazgos	14
Diagnóstico	15
Algoritmo diagnóstico	16
Diagnósticos diferenciales	17
Trastornos inmunológicos	17
Patología alérgica	18
Neoplasias	19
Enfermedades dermatológicas	19
Causas infecciosas	20
Enfermedades reumatológicas	20

Enfermedades pulmonares	20
Trastornos gastrointestinales eosinofílicos	21
Tabla 4 Causas de eosinofilia	23
Tratamiento	27
Consideraciones generales	27
Glucocorticoides	28
Hidroxiurea	29
Interferón alfa	30
Vincristina	30
Anticuerpos monoclonales	30
Inhibidores de la tirosina kinasa	31
Nuevos tratamientos	33
Tratamientos coadyuvantes	33
Tabla 5 Tratamientos	34
Bibliografía	36

INTRODUCCION

Los síndromes de hipereosinofilia (HES) son un grupo heterogéneo de trastornos poco comunes caracterizados por una marcada eosinofilia periférica y manifestaciones extremas de órganos atribuibles a la eosinofilia o inexplicables en el contexto clínico (1,2).

Un amplio espectro de trastornos (infecciosos, alérgicos, neoplásicos e idiopáticos), presentan un mayor número de eosinófilos en sangre o tejidos, estos trastornos varían de leves y autolimitados a graves y potencialmente mortales. En todo el mundo, las infecciones parasitarias son la causa más común de eosinofilia, sin embargo, en los países industrializados, las enfermedades alérgicas son la causa predominante.

En la mayoría de estos casos los valores que alcanza el recuento de eosinófilos en sangre periférica están leve o moderadamente elevados, menos frecuentemente estos valores alcanzan cifras superiores a 1500 eosinófilos/mm³. Cuando se alcanzan estos niveles la eosinofilia parece constituir un problema diagnóstico y con mayor riesgo de complicaciones, puede aparecer como un hecho aislado en un paciente por lo demás sano o ser una de muchas anomalías en un paciente con una enfermedad multisistémica (3).

El concepto de HES fue propuesto por Hardy y Anderson en 1968 (4,5,6,7) pero fue Chusid et al. quien en 1975, incorporó el término *idiopático* y fijó los tres criterios diagnósticos del mismo (4,5,8,9,10,11):

1. Eosinofilia en sangre mayor o igual a 1500/mm³ durante más de 6 meses (o incluso la muerte antes de los 6 meses asociada con signos y síntomas de la enfermedad hipereosinofílica).
2. Ausencia de causas evidentes de eosinofilia.
3. Síntomas o signos de disfunción de órgano blanco.

Tales criterios fueron revisados en forma reciente, y dada la disponibilidad actual de terapias eficaces que pueden reducir la eosinofilia antes de que produzca un daño irreversible, aquellos pacientes que presentan hipereosinofilia con síntomas y signos claros de enfermedad, no deberían observarse por 6 meses sino diagnosticarse y tratarse (12,13).

Con el avance de la biología molecular fueron surgiendo distintos subtipos de HES que no encajan en la definición original como una enfermedad de fisiopatología desconocida. De hecho el término idiopático fue perdiendo cada vez más vigencia ya que se conocen muchas de las causas que provocan los HES, por lo tanto puede ser considerado como un diagnóstico provisional hasta que una causa primaria o secundaria de eosinofilia se reconozca o se ponga de manifiesto (12).

El objetivo de ésta monografía es realizar una recopilación de los conocimientos actuales del HES, analizar sus alteraciones y los posibles mecanismos fisiopatogénicos que pudieran explicarlas, y determinar cuál debería ser el tratamiento o manejo más apropiado de estos pacientes.

EL EOSINOFILO

La eosinofilia es el resultado del incremento de la eosinofilopoyesis en médula ósea y la posterior acumulación en los tejidos. La acumulación en los órganos blanco está mediada por la interacción con el endotelio y la quimiotaxis, una vez establecida la presencia de eosinófilos en dichos órganos su activación resulta en efectos proinflamatorios con la subsiguiente destrucción tisular (3).

El recuento normal de eosinófilos en sangre periférica es menor de 500 células/mm³ (generalmente menos del 3% del total de los leucocitos) (4,9) aunque algunos autores dan valores de normalidad mayores de hasta 700/mm³ (14). Se denomina eosinofilia al recuento de eosinófilos en sangre superior a 500 células/mm³ (15) dividiéndose en tres grados: eosinofilia leve entre 500 y 1500 células/mm³, moderada entre 1500 y 5000 células/mm³ y severa cuando es mayor a 5000 células/mm³ (9,14,15).

Los eosinófilos son leucocitos similares a los neutrófilos en tamaño (8 a 15µm) (4), su diferencia radica en que tienen un núcleo bilobulado y un citoplasma granular que se tiñe de un color rosado característico con eosina o colorantes similares. (4,14) (Foto 1). Se diferencian a partir de precursores de la médula ósea bajo el control de diversas citocinas, principalmente de la interleucina 5 (IL-5), la IL-3 (producida por granulocitos y macrófagos) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (4,15). La IL-5 ha sido identificada como la citocina más específica de eosinófilos, que dirige el desarrollo de los precursores en el linaje de los eosinófilos, estimula su liberación de la médula ósea, guía su acumulación en los tejidos y mejora la función de otros factores quimiotácticos de eosinófilos (3).

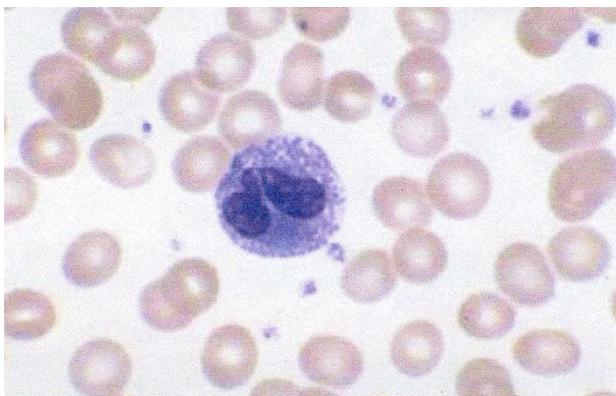


FOTO 1. Imagen de un eosinófilo en un frotis de sangre periférica.

Extraído de Campuzano- Maya G. Eosinofilia: causas más frecuentes. Medicina & Laboratorio. 2005; 11, 7-8: 321-361.

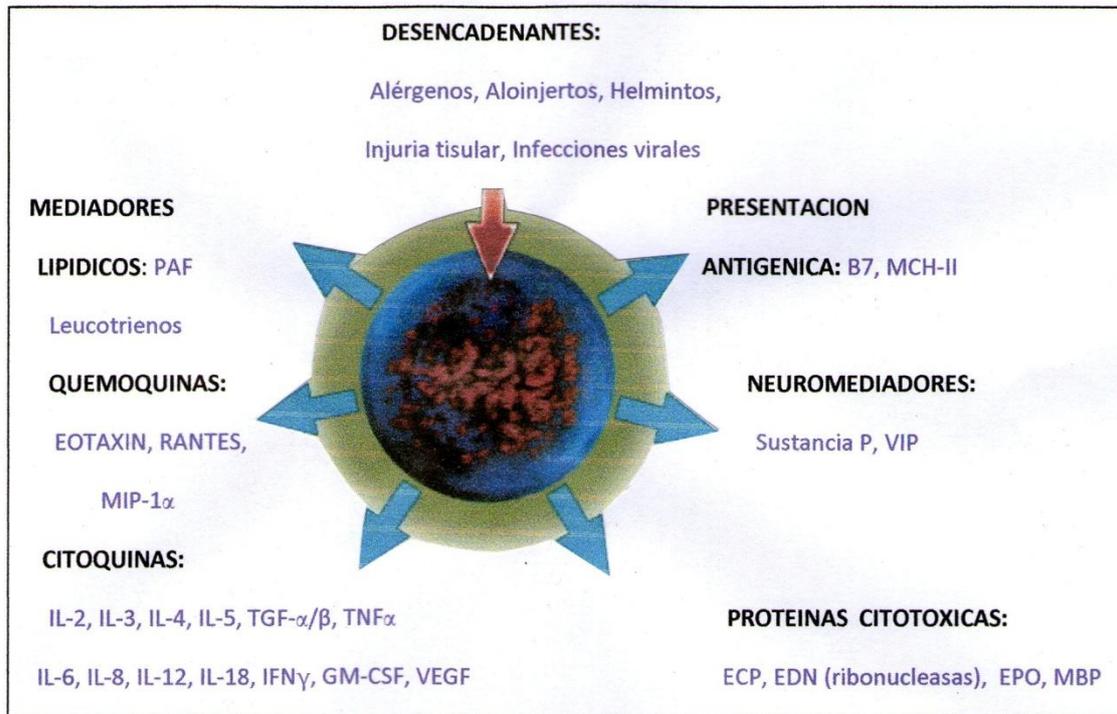


Figura1. Esquema de un eosinófilo y sus efectos pleiotrópicos. Los eosinófilos liberan sus constituyentes preformados a partir de sus gránulos, especialmente proteínas catiónicas citotóxicas y con actividad de ribonucleasa. También liberan gran variedad de citocinas, neuromediadores y mediadores lipídicos. Por último pueden inducir la expresión de las moléculas MHC clase II y moléculas coestimuladoras implicadas en la presentación antigénica a las células T. Extraído de Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2003; 113:11-28.

Se caracterizan por la presencia de gránulos prominentes en su citoplasma, que contienen un conjunto de proteínas catiónicas: la proteína básica mayor (MPB), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN)(8,14,15). Estas proteínas inducen importantes efectos citotóxicos sobre diferentes tipos celulares y tejidos, pueden activar a otras células proinflamatorias como los mastocitos, basófilos, neutrófilos y las plaquetas (8), modulan la fisiología de las células musculares lisas, afectan la fisiología epitelial y pueden mediar efectos inmunorreguladores.

También son citotóxicas para cierto tipo de larvas (4) por lo que se les atribuye un papel de relevancia en la defensa contra helmintos.

La activación del eosinófilo conduce no sólo a su degranulación y a la liberación de sus proteínas granulares, sino también a la producción de metabolitos derivados del ácido araquidónico (principalmente leucotrieno C4), el factor de activación plaquetario, y una amplia gama de quimiocinas y citocinas (16).

Aún cuando los eosinófilos suelen observarse en la sangre periférica, constituyen un tipo celular de localización predominante en los tejidos que contactan con el exterior por lo que se localizan principalmente a nivel digestivo, donde residen a nivel de la lámina propia de todos los segmentos a excepción del esófago (conforman allí la principal población de eosinófilos del organismo). También se encuentran a nivel cutáneo y en las mucosas de los aparatos respiratorio y genitourinario inferior. Suelen encontrarse en altas concentraciones en el esputo de pacientes asmáticos contribuyendo con la inflamación asociada al asma (16).

Los eosinófilos deben ser reclutados permanentemente de la circulación, de acuerdo con un patrón que difiere, en condiciones normales, respecto de lo que acontece frente

al desarrollo de procesos inflamatorios. Su vida media es de 48 a 72 horas, pero puede extenderse en el curso de procesos inflamatorios (16).

El reclutamiento de los eosinófilos en los tejidos está mediado por ciertas citocinas: eotaxinas 1, 2, 3 (todos ligandos de CCR3, receptor de quimiocinas expresado en el eosinófilo) y RANTES producidas por linfocitos Th2 y células mucosas. La producción de leucotrienos y la propia acción de la IL-5, actuando junto con las eotaxinas y RANTES, promueve la infiltración de las mucosas afectadas. En la producción de estos agentes quimiotácticos parecen contribuir diferentes tipos celulares: las células epiteliales, las células musculares lisas y los leucocitos presentes en la lámina propia.

Una vez en sangre periférica, el rodamiento (rolling) de los eosinófilos circulantes es mediado, principalmente, por la interacción de la P-selectina expresada por el epitelio con la sialomucina PSGL-1, expresada por el eosinófilo.

La activación de los eosinófilos por las eotaxinas, RANTES, los leucotrienos o la propia IL-5 incrementa la afinidad de las integrinas VLA-4 y $\alpha 4 \beta 7$ por sus ligandos, expresados en la cara luminal del endotelio, las moléculas VCAM-1 y MadCAM-1. Esto permite la adherencia estable del eosinófilo al endotelio, paso crítico y limitante en el proceso de extravasación a los tejidos (3,16).

Ya en los tejidos, la supervivencia de los eosinófilos puede aumentar a semanas, existe evidencia de que la IL-3, IL-5 y GM-CSF pueden inhibir la apoptosis del eosinófilo. Ejercen, entonces sus efectos proinflamatorios a través de la descarga de mediadores tóxicos preformados y neosintetizados tras la activación celular (citoquinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) (3,5). La producción del factor de crecimiento alfa intervendría en la cicatrización de heridas y la del factor de crecimiento transformante beta (TGF) explicaría la asociación de los eosinófilos con reacciones fibróticas (fibrosis endomiocárdica y alveolitos fibrosante) y la remodelación de la vía aérea (3,5).

La combinación de estos mediadores resultará en la destrucción del tejido en forma directa a través de la actividad de ribonucleasa y la formación de poros tóxicos. Los eosinófilos también pueden desencadenar la degranulación de mastocitos y basófilos (3) y generar mediadores lipídicos, específicamente los leucotrienos C4, D4 y E4, responsables de producir vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco.

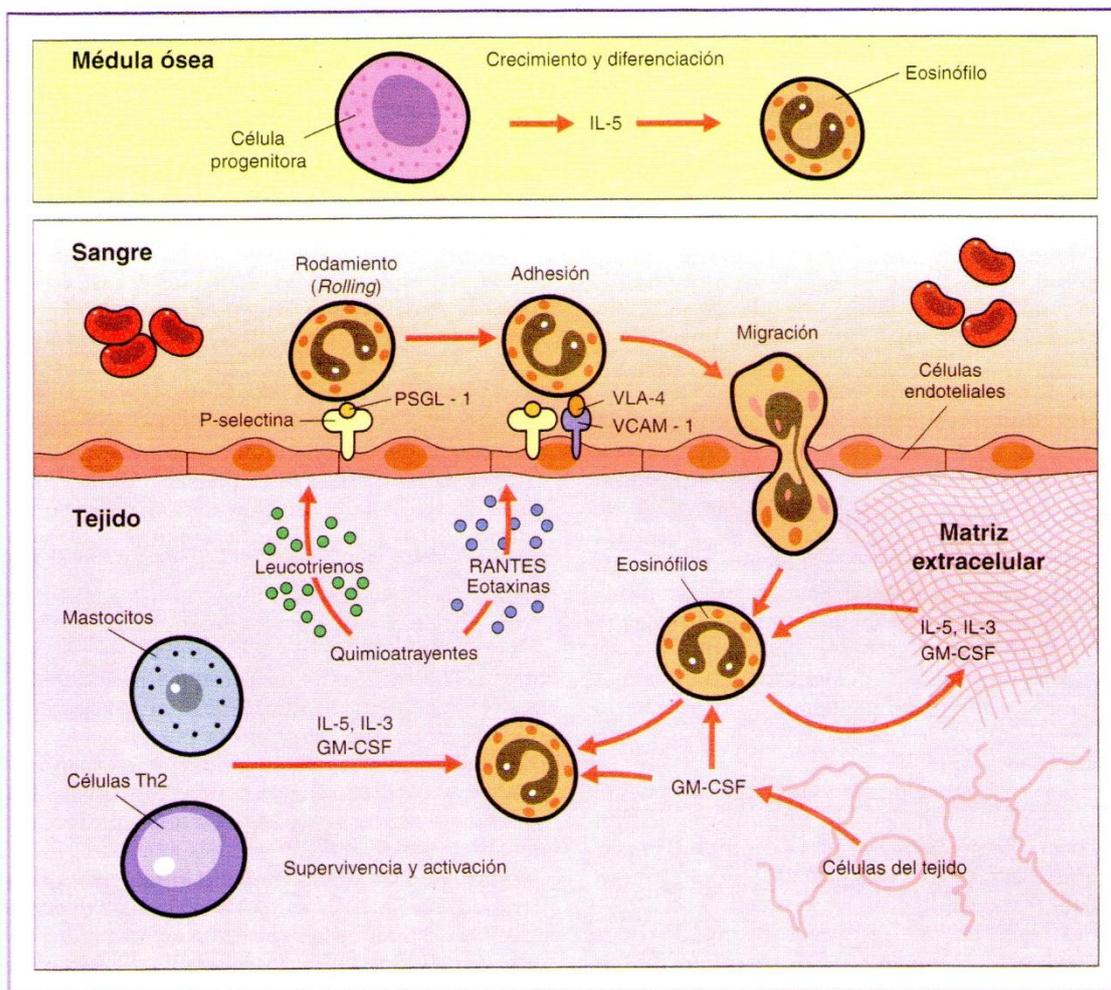


Figura 2. Infiltración de eosinófilos. Extraído de Fainboim- Geffner. Introducción a la Inmunología Humana. 6^a edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.2011; página 513.

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

El HES constituye un grupo de enfermedades de variada presentación clínica y prevalencia desconocida, es más frecuente en el sexo masculino (relación 9 a 1) entre los 20 y los 50 años aunque puede aparecer incluso en la infancia (5,17).

La etiología del HES es desconocida, 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 medían la eosinofilopoyesis.
- Sobreproducción de citoquinas eosinofilopoyéticas como la 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 (19,20).

Dada la dificultad para clasificar a los pacientes sobre la base de su etiología, en el año 2005 se propuso un sistema de clasificación basado principalmente en el fenotipo clínico que incluye las siguientes 6 categorías (8,13):

- Variante Mieloproliferativa (M-HES): posee una delección en el cromosoma 4q12 que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA y FIP1L1 (FIP1L1/PDGFRA) resultando una tirosina kinasa constitutivamente activa que actúa sobre precursores hematopoyéticos originando un aumento en el número de eosinófilos. Es de peor pronóstico porque cursa con afectación cardíaca frecuente. También incluye la variante F/P negativo con características mieloproliferativas y células con anomalías citogenéticas y/o aumento de blastos (1).
- Variante Linfocítica (L-HES): series de linfocitos T anómalos generan IL-5, uno de los principales factores favorecedores de la expansión de eosinófilos. Generalmente presentan compromiso cutáneo, no se asocian con daño cardíaco y suelen originar linfomas (1).
- Eosinofilia familiar: historia familiar de eosinofilia, forma autosómica dominante relacionada con translocación 5q31-q33 (8,21).
- Eosinofilia superpuesta o intermedia: son pacientes que cursan con eosinofilia periférica y enfermedad eosinofílica confinada a un solo órgano.
- Eosinofilia asociada: tienen eosinofilia en el contexto del curso de otra enfermedad, pueden encontrarse en enfermedades del colágeno, sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome autoinmune linfoproliferativo y en la infección por HIV.
- Eosinofilia Idiopática (SHI) (1,9).

El HES es una patología poco frecuente cuyo diagnóstico se realiza por exclusión (5,12,19,21).

En el algoritmo siguiente se expone el sistema de clasificación de HES propuesto por la Organización Mundial de la Salud

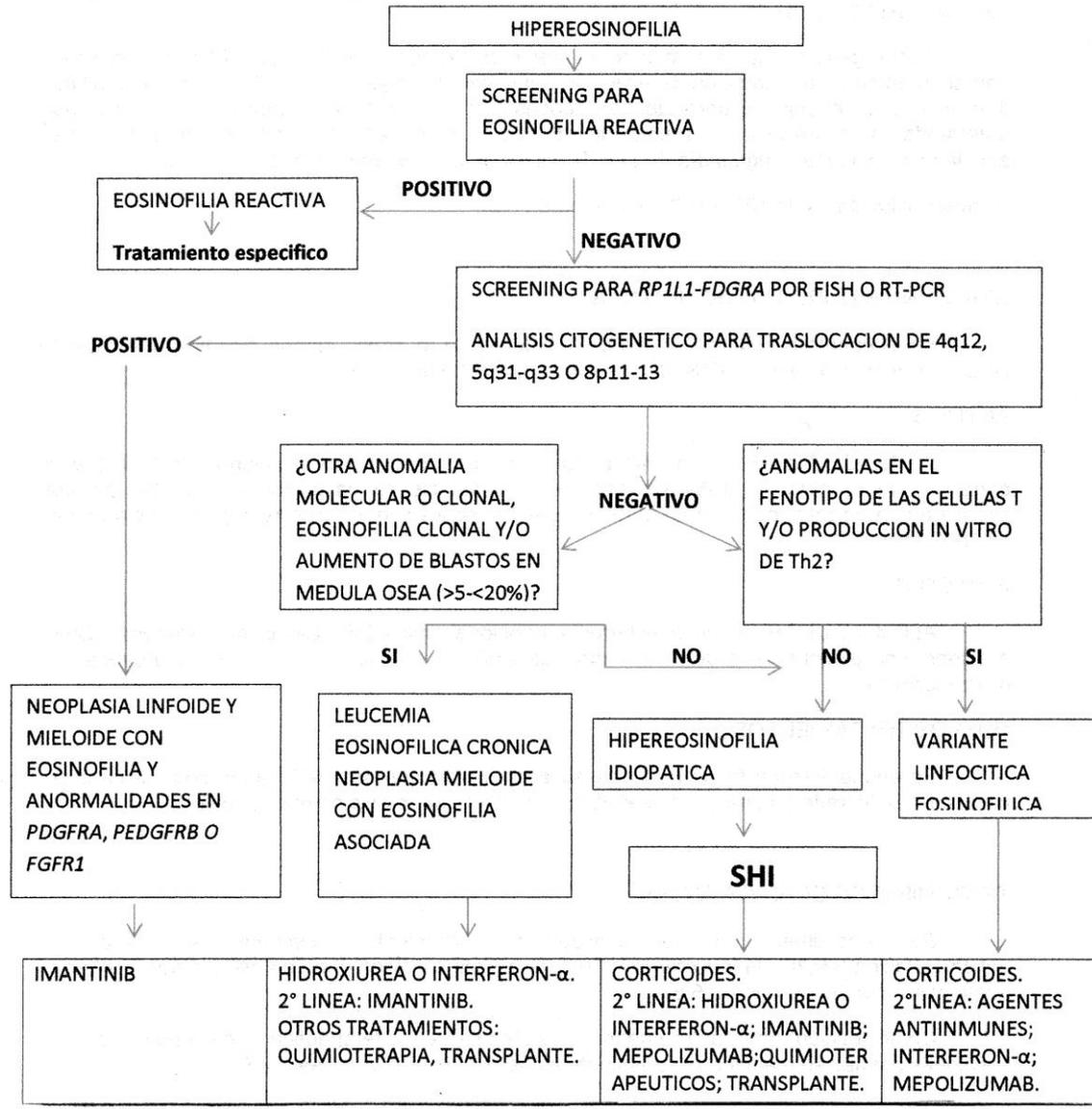


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y tratamiento modificado y traducido de Gotlib, J. World Health Organization-defined Eosinophilic Disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. American Journal Hematology. 2011; 86:678-688.

CLINICA

Las variadas formas de presentación clínica de las eosinofalias primarias/HES reflejan su heterogénea fisiopatología. En dos series retrospectivas publicadas en 1982 y 2009, la eosinofilia fue un hallazgo incidental en el 12% y 6% de los pacientes, respectivamente. Los signos y síntomas de presentación más frecuente fueron debilidad y fatiga (26%), tos (24%), disnea (16%), mialgias o angioedema (14%), fiebre o rash (12%) y rinitis (10%).

Todos los sistemas orgánicos pueden ser susceptibles a los efectos de la eosinofilia sostenida. La insuficiencia cardíaca progresiva es un ejemplo típico de la lesión de órganos mediada por eosinófilos, se trata de un proceso fisiopatológico que implica la infiltración de eosinófilos del tejido cardíaco y la liberación de mediadores tóxicos (12).

En una serie de 38 casos pediátricos, reportados por Kats et al. en 2005, los síntomas de presentación predominantes fueron : fiebre (58,8%), artralgias (23,5%), erupción cutánea (23,5%), y fatiga(23,5%) (3).

La morbilidad y mortalidad por HES tanto en pacientes adultos como pediátricos, es comúnmente causada por el compromiso del sistema cardiovascular (3,19).

Enfermedad cardíaca

Se inicia con el daño endocárdico agudo que lleva a la necrosis (probablemente debido al efecto tóxico directo de la proteína básica mayor y otros productos derivados del eosinófilo en este estrato celular) seguido de infiltración miocárdica por linfocitos y eosinófilos con degranulación de los mismos y necrosis miocárdica. En este estadio, en general, los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque algunos pueden incluso fallecer como consecuencia de una necrosis endomiocárdica. No suelen encontrarse cambios en el electrocardiograma o por ecocardiografía. En el segundo estadio se forman trombos intraventriculares o en las otras cámaras que pueden derivar en fenómenos tromboembólicos cerebrales o pulmonares. Posteriormente los depósitos de fibrina conducen a la fibrosis endomiocárdica produciendo miocardiopatía restrictiva, disfunción valvular e incremento de la presión pulmonar y sistémica con riesgo de infarto y embolias (19,20). La forma de presentación suele ser con disnea, dolor de pecho, signos de insuficiencia cardíaca izquierda y congestiva, soplos e inversión de la onda T en el electrocardiograma en un paciente previamente sano o no.

Enfermedad neurológica

La participación neurológica ocurre en el 50% de los casos de HES. Los trastornos más frecuentes incluyen: accidente cerebrovascular secundario a embolia a partir de trombos cardíacos (foto 2), neuropatía periférica con afectación sensitiva o sensitivo-motora y encefalopatía de origen incierto con pérdida de la memoria, confusión, alteración del comportamiento o ataxia (7,19,22,23). De modo ocasional de han descrito hemorragias cerebrales y meningitis eosinofílicas.

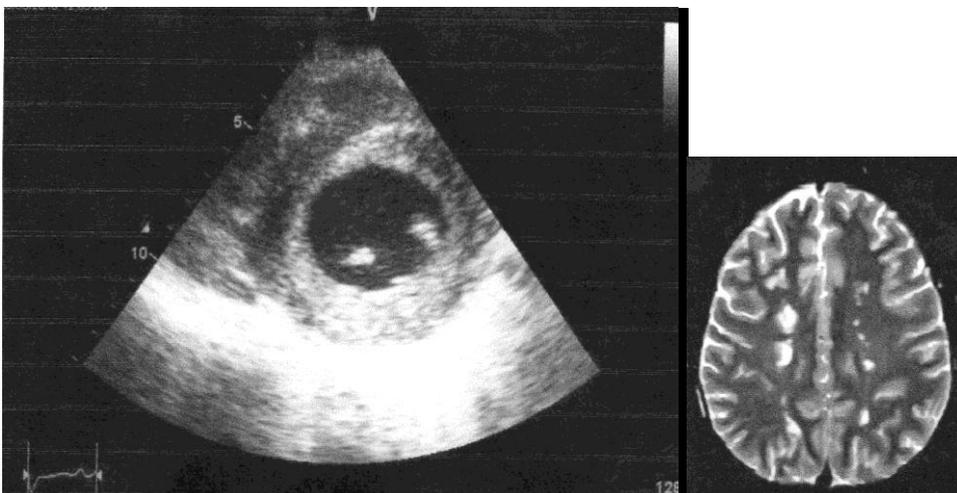


FOTO 2. Primera imagen: RMN cardíaca en la que se observan hallazgos compatibles con fibrosis endomiocárdica de Loëffler y función de ventrículo derecho deprimida. Robles Gamboa et al. Libro de comunicaciones: 88ª reunión de La Sociedad Castellana De Cardiología: Fibrosis endomiocárdica secundaria a HES. 2010:4. **Segunda imagen:** RMN (T1) de SNC que muestra alteraciones bilaterales en una distribución de las cuencas hidrográficas. J Pediatric. 2010; 158:685.

Enfermedad pulmonar

Aproximadamente un 50% de los pacientes presentan compromiso pulmonar. Síntomas como disnea y tos crónica no productiva (habitualmente sin sibilancias) resultan de la fibrosis secundaria a la infiltración eosinofílica (19,20). No aparecen alteraciones radiológicas relevantes en la mayoría de los casos y la historia de rinitis suele estar presente. En niños las manifestaciones clínicas incluyen tos, disnea, neumonía, efusión pleural y edema de pulmón (19).



FOTO 3. Rx de tórax y TAC que muestran efusión pleural bilateral. Extraído de Ndubuisi C et al. Eosinophilic Pleural Effusion. A Rare Manifestation of Hypereosinophilic Syndrome. Case report in Medicine. Volumen 2009. Article ID 635309.

Enfermedad gastrointestinal

Aparece en un 20 a 40 % de los casos (19). Puede ocurrir gastritis, enteritis, diarrea, esplenomegalia, hepatomegalia o hepatoesplenomegalia. El compromiso hepático puede adoptar la forma de hepatitis crónica activa, lesiones focales y colangitis eosinofílica (5,17,19,20). Las presentaciones clínicas son variables, puede darse como un dolor abdominal de comienzo insidioso o agudo asociado o no a ictericia entre otras manifestaciones (17).

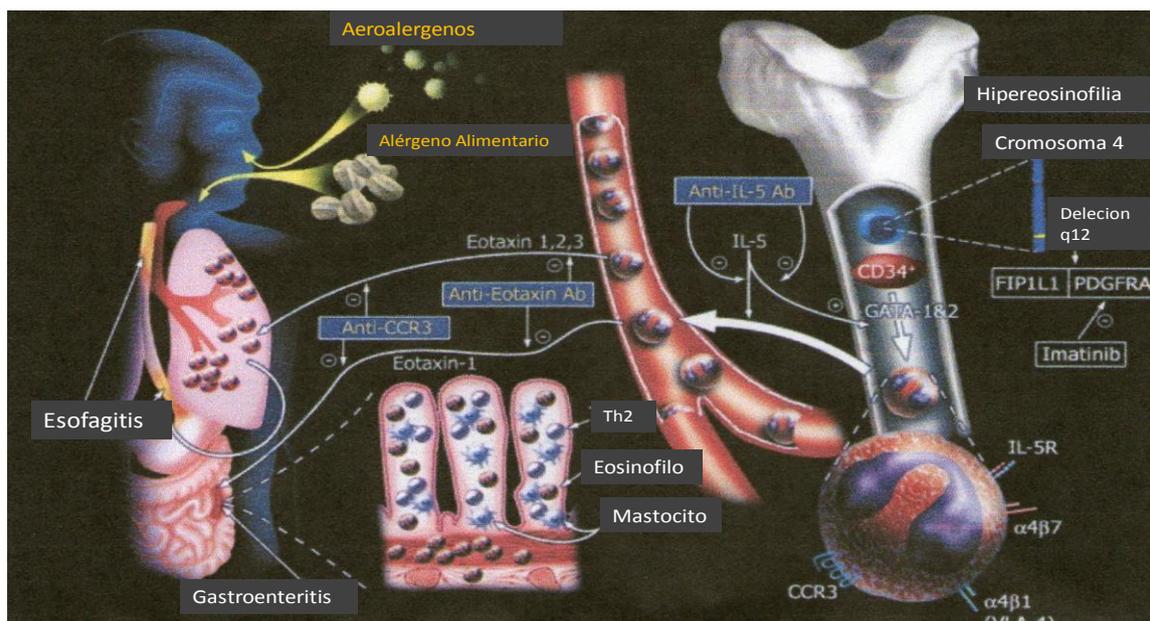


FIGURA 4. Resumen de la patogénesis y el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas y el HES. El aumento patológico de los eosinófilos en los tejidos, acompañados por el incremento de los mismos en sangre, se producen por distintos mecanismos incluyendo la fusión FIP1L1-PDGFRA. Las estrategias de tratamiento incluyen la evitación del alérgeno y el tratamiento con anti IL-5 y anti eotaxin1 anticuerpos monoclonales, antagonistas CCR3 é imatinib mesilato. Extraído de Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2003; 113 (1): 11.

Enfermedad cutánea

Está presente en un 50 % de los pacientes (19). Eritema, pápulas pruriginosas y nódulos en tronco y extremidades (19), urticaria y angioedema suelen ser descriptos (17,19,30). Las biopsias de las lesiones papulares o nodulares muestran infiltración perivascular de eosinófilos, neutrófilos y monocitos, sin vasculitis (20,24).

Se puede manifestar con intenso prurito (7) que ocasiona lesiones por rascado (18), es frecuente encontrar una historia típica de enfermedad atópica y erupciones de tipo macular, pápulo-vesiculares o maculopapulares. En las mucosas (boca, nariz, faringe, esófago, estómago, ano y pene (20)) pueden presentarse ulceraciones, difíciles de distinguir de las que ocurren en otro tipo de síndromes hipereosinofílicos como la leucemia eosinofílica (24).

Las lesiones cutáneas tienen importancia clínica debido a su asociación con tipos específicos de HES: el tipo linfocítico se asocia con síntomas cutáneos predominantes, los pacientes con urticaria y angioedema tienen un curso más benigno sin compromiso cardíaco y neurológico y suelen responder adecuadamente al tratamiento con corticoides, y aquellos con ulceraciones mucosas son más asociados a HES FIP1L1/PDGRF α positivo (20).



FOTO 4. Lesiones urticarianas coalescentes en muslo derecho. Extraído de Hill and Metry. Urticarial lesions in All-EO. *Pediatric Dermatology*. 2003; 20(6): 503.

Enfermedad renal

Las lesiones renales son muy raras, pueden aparecer glomerulopatías, proteinuria y hematuria, así como aumento del tamaño renal secundarios a infiltración eosinofílica (19).

Enfermedad hematológica

Se observa eosinofilia de valores superiores a $1500/\text{mm}^3$ (criterio diagnóstico). Otros hallazgos hematológicos incluyen tanto en médula ósea como en sangre periférica: neutrofilia, basofilia, precursores inmaduros y grados variables de displasia. Frecuentemente aparecen anemia y trombocitopenia (12). En la biopsia de médula ósea puede observarse hiper celularidad a expensas de eosinofilia (formas maduras y precursores) (25).

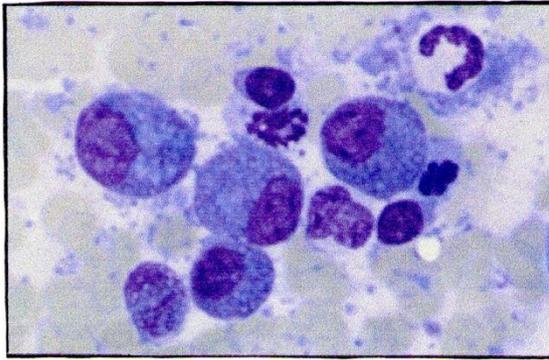


FOTO 5. Frotis de médula ósea. Predominio de eosinófilos inmaduros (May Grünwald-Giemsa, x 1000).Extraído de Recio M, Baro J et al. Hipereosinofilia. Haematologica (ed. esp.). 2002; 87(1): 348.

Otros hallazgos

Se han descrito complicaciones oculares derivadas de embolia retiniana y reumatológicas como artritis y sinovitis (23).

DIAGNOSTICO

El HES debe sospecharse en pacientes con hipereosinofilia persistente en ausencia de una enfermedad de base a la cual atribuir el conjunto sindromático y sin una clara interpretación etiopatogénica.

El diagnóstico requiere que se cumplan los tres criterios siguientes:

1. Eosinofilia en sangre $\geq 1500/\text{mm}^3$ durante más de 6 meses (o incluso la muerte antes de los 6 meses asociada con signos y síntomas de la enfermedad hipereosinofílica).
2. Ausencia de causas evidentes de eosinofilia.
3. Síntomas o signos de disfunción de órgano blanco.

La variabilidad clínica y de pronóstico es una constante en todas las series de HES y el diagnóstico se establece por exclusión requiriéndose en muchos casos, biopsia de órganos para evidenciar infiltración eosinofílica (19,20,24).

Debido a que son varias las enfermedades que pueden cursar con eosinofilia, los estudios iniciales recomendados varían dependiendo de la sospecha clínica, entre ellos y a modo de ejemplo podemos mencionar: hemograma, hepatograma, creatinfosfoquinasa, función renal, troponinas, triptasa, dosaje de Igs, ECG, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiología/ TAC de tórax, TAC abdominal y biopsias tisulares.

Respecto a la evaluación hematológica, se requiere punción biopsia de médula ósea para examinar celularidad, aumento en la expresión de CD34 y cambios displásicos, entre otros (20).

El desarrollo de un panel estandarizado de pruebas clínicas y de laboratorio para la evaluación en grandes cohortes de pacientes es crucial. Para este fin, los valores normales deben ser establecidos para la eosinofilia tisular en diferentes órganos y para una gran variedad de factores genéticos, citocinas y marcadores celulares asociados con eosinofilia y/o activación de eosinófilos. Algunos marcadores prometedores como los niveles séricos de proteínas de gránulos de eosinófilos ya fueron identificados, sin embargo la validación prospectiva con una cohorte grande de pacientes con HES aun está ausente (32).

A continuación se detalla uno de los posibles algoritmos diagnósticos (Figura 5).

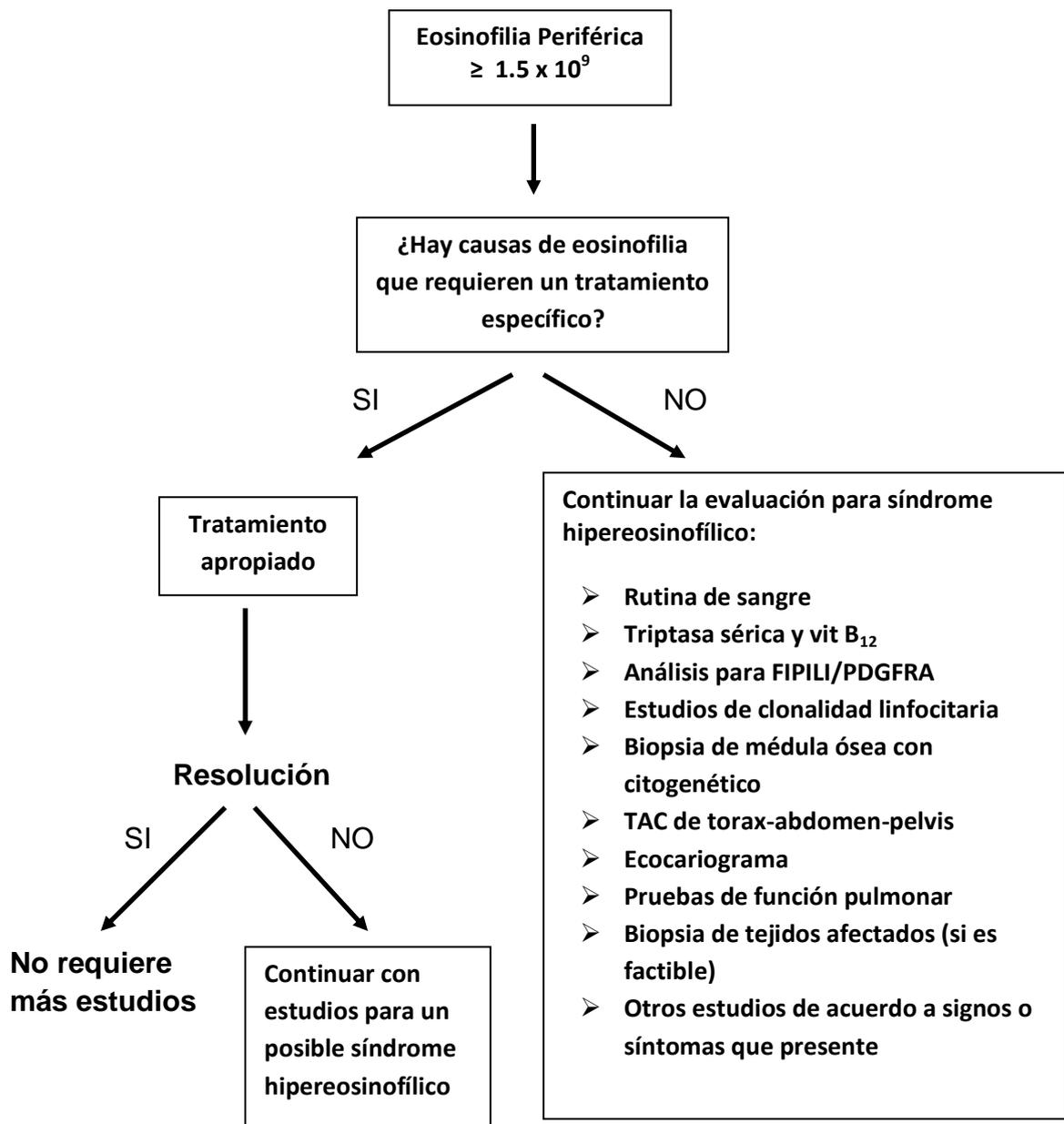


FIGURA 5. Traducido y extraído de Klion, M. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2009; 114(18): 3736-3741.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Al considerar las causas de eosinofilia se debe evaluar el grado de la misma, la ubicación (tejidos, sangre o ambos) y la presentación clínica. Aunque puede haber una variación considerable en el número de eosinófilos en una patología dada, la rinitis alérgica y el eccema están asociados a eosinofilia leve, mientras que displasias, neoplasias e infecciones son más típicamente representados por valores más elevados (3). Una cuidadosa historia clínica detallando síntomas de atopía, enfermedad gastrointestinal, parasitosis o viajes recientes a zonas endémicas de helmintos, ingesta de drogas (sugestiva de reacciones de hipersensibilidad) o síntomas sistémicos de neoplasia, es importante para determinar la causa de la eosinofilia.

- Trastornos inmunológicos: la eosinofilia se puede asociar a inmunodeficiencias primarias y secundarias.
 1. Síndrome de hiper-IgE o Síndrome de Job: es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por infecciones repetitivas y graves de partes blandas, neumonitis e incremento extraordinario de los valores séricos de IgE (a menudo mayor a 2000 UI/ml). Prácticamente un 50% de los pacientes presentan eosinofilia leve o moderada. En la primera infancia suele manifestarse por eccema intenso, para diferenciarlo de las dermatitis atópicas severas (que también se acompañan de mayores concentraciones de IgE), es necesario basarse en el cuadro clínico, ya que el Job se acompaña de infecciones más graves y frecuentes y anomalías de múltiples órganos de la cara y el esqueleto. Dado que no siempre está disponible el estudio genético (mutaciones en STAT3 y TyK2) el diagnóstico bien puede basarse en el score de Grimbacher (3,26).
 2. Síndrome de Omenn: es una inmunodeficiencia combinada grave causada por una mutación en RAG 1/ 2, que se caracteriza por los siguientes síntomas: eritrodermia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento, edema generalizado y fiebre. En los estudios de laboratorio aparecen hipoalbuminemia, eosinofilia moderada a grave, número variable de linfocitos con disminución o incremento de T CD3+, ausencia de linfocitos B y número anormal de células NK, hipogamaglobulinemia e hiper-Ig E (3,26).
 3. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS): es una inmunodeficiencia producida por una anomalía en la vía de la apoptosis celular del sistema Fas-Fas ligando. Incluye linfadenopatía, esplenomegalia, pancitopenia, fenómenos de autoinmunidad, expansión de linfocitos T doble negativos (TCR $\alpha\beta$ +, CD4 $^-$, CD8 $^-$) y eosinofilia (19,26).

4. Rechazo de trasplante de órganos sólidos (pulmón, riñón e hígado) (3,23).

- Patología alérgica: enfermedades alérgicas de las vías respiratorias tanto superior como inferior y de la piel son causa frecuente de elevados recuentos de eosinófilos.
 1. Rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas: la rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal, mediada por IgE y causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos. Se caracteriza por la presencia de estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción. Es posible encontrar eosinofilia periférica aunque es más sensible la presencia de eosinofilia nasal. En las poliposis nasales también puede observarse eosinofilia tisular y en la secreción nasal. El 80 a 90 % de las poliposis nasales bilaterales presentan infiltrado eosinofílico (23). En la rinitis no alérgica asociada a eosinofilia (NARES), los pacientes presentan tendencia a desarrollar poliposis y eosinofilia en la secreción nasal.
 2. Asma bronquial: es una enfermedad que cursa con inflamación crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial, que provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, asociándose con un menor o mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, la mayoría de las veces reversible de forma espontánea o con tratamiento (27). Es la enfermedad respiratoria que más frecuentemente se asocia a eosinofilia periférica y en el esputo inducido (3).
 3. Bronquitis eosinofílica: entidad que cursa con tos sin expectoración y eosinofilia en el esputo inducido y frecuentemente en sangre periférica, pero que no asocia obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial (23).
 4. Dermatitis atópica: es una enfermedad inflamatoria de la piel, pruriginosa, crónica y recidivante con distribución universal, de curso y pronóstico variable, que ocasiona trastornos físicos y emocionales al paciente y su familia. La mayoría de los casos comienza en la edad pediátrica,
 5. puede observar una migración de eosinófilos a la piel entre 2 y 6 horas después del contacto con el alérgeno. A las 24 horas, el infiltrado es muy importante, con un alto porcentaje de activación entre ellos (23). También se encuentra una desregulación en la apoptosis con prolongación de la vida media de los eosinófilos (28).
 6. Mastocitosis: se trata de un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por una proliferación anormal y una acumulación de mastocitos en diversos órganos y sistemas. Clínicamente heterogéneas, abarcan formas que van desde el prurito ocasional hasta cuadros graves y repetidos con liberación de mediadores que suponen riesgo vital para el paciente. Frecuentemente cursan con eosinofilia (23).
 7. Otras: los eosinófilos tienen un papel importante en la urticaria y angioedema en relación al alérgeno causal (alimentos, fármacos (tabla 1),

etc.). También se ha comprobado la existencia de un infiltrado inflamatorio, en parte a expensas de eosinófilos, en los casos de urticaria retardada por presión (23).

PRINCIPALES DROGAS INDUCTORAS DE HIPEREOSINOFILIA					
ANTIMICROBIANOS	AINE	CARDIOVASCULARES	NEUROLOGICOS	GASTROINTESTINALES	ANTIREUMATOLÓGICOS
Penicilinas	Ac. Acetilsalicílico	Captopril	Carbamazepina	Cimetidina	Sales de oro
Cefalosporinas	Acetaminofeno	Pirindopril	Fenitoína	Ranitidina	Penicilamina
Fluoroquinolonas	Diclofenac	Amiodarona	Clorpromazina	Sulfasalazina	
Metronidazol	Naproxeno		Imipramina		
Etambutol	Sulindac		Fluoxetina		
Anfotericina B	Peroxicam		Carbamazepina		
	Ibuprofeno				
ANTICOAGULANTES	HIPOGLUCEMIANTES	IATROGENICOS	INTOXICACIONES	DROGAS ILICITAS	FACTORES DE CRECIMIENTO
Calciheparina	Clorpropamida	Contrastes iodados	Vapor de mercurio	Cocaína	GM-SCF
	Tolazamida	Post-esplenectomía	Benceno	Heroína	IL-2
		Diálisis	Sulfato de cobre		
		Radioterapia	Plomo		

Tabla 1. Extraído de Sundberg F et al. Las hipereosinofilias desde la patología clínica. Revista uruguaya de patología clínica. 2007; 42: 3-14.

- **Neoplasias:** puede observarse eosinofilia en algunos síndromes paraneoplásicos así como en tumores primarios. Dentro de las enfermedades hematológicas la eosinofilia es originada por células neoplásicas que por se se diferencian a eosinófilos como en la leucemia mieloblástica aguda o la leucemia mielomonocítica aguda, y aquellas en las que estimulan la producción de citocinas que favorecen la eosinofilopoyesis como es el caso del linfoma de Hodgkin. La leucemia eosinofílica se caracteriza por la pronunciada y persistente eosinofilia con formas inmaduras tanto en sangre periférica como en médula ósea (con más del 5% de blastos en esta última) e infiltración tisular por células inmaduras con predominio de eosinófilos (19,23,24).

- Enfermedades dermatológicas: puede darse eosinofilia en casos raros de fascitis eosinofílica, pénfigo bulloso y celulitis eosinofílica (Síndrome de Wells) (25).
- Causas infecciosas: las enfermedades parasitarias por helmintos constituyen una de las causas más frecuentes de eosinofilia. La prevalencia de las infecciones varía según la región geográfica, el nivel socio-económico y el estado inmunitario del huésped (23). El Síndrome de Loëffler se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares diseminados y transitorios, que radiológicamente varían de tamaño (similares a los de la TBC pulmonar) y por la eosinofilia sanguínea que puede llegar al 70%. Es generalmente secundario a infestaciones parasitarias aunque también se relaciona con ciertos fármacos (10). Otros microorganismos capaces de generar un alto recuento de eosinófilos son algunos hongos, principalmente coccidioidiomicosis y virus como el HIV (3).

PARASITOSIS QUE CURSAN CON HIPEREOSINOFILIA		
PARASITOS	ENFERMEDAD	HIPEREOSINOFILIA
<i>Toxocara canis</i>	SLMV	Masiva y persistente
<i>Ascaris suum</i>	S. LOEFFLER	Masiva y persistente
<i>Ascaris lumbricoides</i>	S. LOEFFLER	Curva de Lavier (2-3 meses post inf.)
<i>Fasciola hepatica</i>	DISTOMATOSIS	Masiva, en fase de invasión
<i>Trichinella spiralis</i>	TRIQUINOSIS	Masiva
<i>Sarcoptes scabiei</i>	ESCABIOSIS	Moderada
<i>Larvas de mosca</i>	MYASIS	Moderada
<i>Enterobius vermicularis</i>	OXIURIASIS	Moderada
<i>Taenia saginata</i>	TENIASIS	Moderada
<i>Taenia solium</i>	TENIASIS	Moderada
<i>Echinococcus granulosus</i>	HIDATIDOSIS	Moderada
<i>Trichuris trichiura</i>	TRICOCEFALOSIS	Moderada
<i>Hymenolepis nana</i>	HIMENOLEPIASIS	Moderada

Tabla 2. Extraído de Sundberg F et al. Las hipereosinofilias desde la patología clínica. Revista uruguaya de patología clínica. 2007; 42: 3-14.

- Enfermedades reumatológicas: El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis sistémica necrotizante que se asocia a hipereosinofilia, mono o polineropatía y asma. La tríada asma, enfermedad naso-sinusal y eosinofilia es sugestiva de este síndrome. Se observan granulomas intra y extravasculares y un infiltrado inflamatorio con predominio eosinofílico que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre (19, 23). También se ha descrito incremento de eosinófilos en sangre periférica en casos de artritis reumatoidea.
- Enfermedades pulmonares: las neumonías eosinofílicas aguda y crónica presentan infiltrados pulmonares é incremento del número de eosinófilos en

sangre periférica y/o en el tejido pulmonar en algún momento de su evolución. También la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (APBA) se caracteriza por presentar infiltrados pulmonares fijos o cambiantes, eosinofilia en esputo y en sangre y clínica sugerente de asma (3,29).

CLASIFICACIÓN DE LAS EOSINOFILIAS PULMONARES	
EOSINOFILIA PULMONAR DE ETIOLOGÍA CONOCIDA	NEOPLASIAS
Aspergilosis broncopulmonar alérgica Helminfos Fármacos	carcinoma broncogénico Linfoma Linfadenopatía inmunoblástica
EOSINOFILIA PULMONAR IDIOPÁTICA	ENFERMEDADES DE BASE INMUNOLÓGICAS
Neumonía eosinofílica crónica Neumonía eosinofílica aguda Síndrome hipereosinofílico idiopático	Fibrosis pulmonar idiopática Sarcoidosis, Enfermedad reumatoide Alveolitis alérgicas intrínsecas
EOSINOFILIA PULMONAR ASOCIADA A VASCULITIS SISTÉMICA	INFECCIONES
Granulomatosis y angitis alérgica (síndrome de Churg-Strauss) anulomatosis de Wegener Panarteritis nodosa	Micosis (especialmente coccidioidomicosis) Tuberculosis MISCELANEAS Granuloma eosinofílico Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

Tabla 3. Extraído de Sundberg F et al. Las hipereosinofilias desde la patología clínica. Revista uruguaya de patología clínica. 2007; 42: 3-14.

- Trastornos gastrointestinales eosinofílicos: incluyen esofagitis, gastritis, gastroenteritis y enterocolitis eosinofílicas, aunque otros trastornos tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria intestinal, reacciones a fármacos, infecciones parasitarias y tumores malignos pueden implicar una acumulación patológica de eosinófilos gastrointestinales (3). El sello distintivo de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos es una inflamación rica en eosinófilos en el tracto gastrointestinal que puede ocurrir en ausencia de otras causas conocidas de eosinofilia e incluso en ausencia de eosinofilia periférica. La gastroenteritis eosinofílica cursa con dolor abdominal, vómitos, disfagia sobretudo en el caso de esofagitis, diarrea (a veces tan intensa como para provocar malabsorción) y fallo del crecimiento. Por afectación de la capa muscular produce síntomas obstructivos y de la serosa, ascitis. El 50% de los pacientes presentan antecedentes personales o familiares de atopía, muy frecuentemente de origen alimentario, la confirmación diagnóstica es endoscópica y requiere evaluación histológica

que se caracteriza por el infiltrado eosinofílico en los tejidos. La eosinofilia periférica ocurre en dos tercios de los pacientes (3,23).

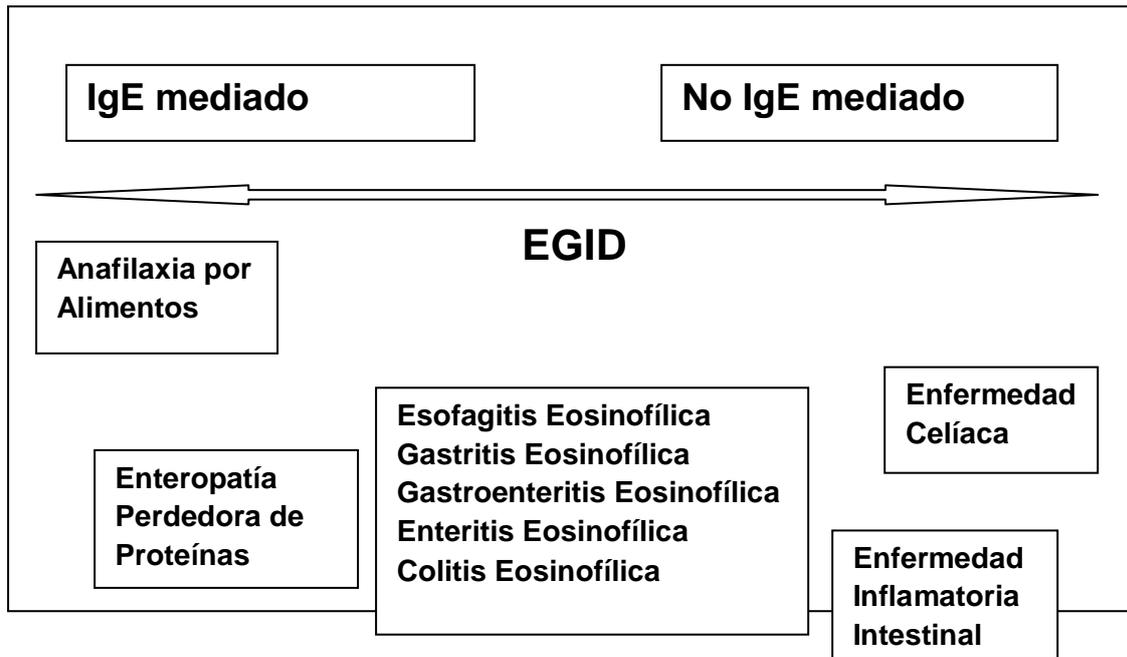


Figura 6. Espectro de trastornos gastrointestinales donde intervienen los eosinófilos. Los eosinófilos se acumulan a nivel gastrointestinal en una gran variedad de trastornos con dependencia variable de IgE, que van desde un predominio IgE dependiente (anafilaxia por alimentos) a no dependiente de IgE (enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal). Traducido y extraído de Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2003; 113:11-28.

En la Tabla 4, se detallan las distintas causas de eosinofilia y su frecuencia.

Tabla 4 Causas de Eosinofilia

Enfermedad	Frecuencia como causa de eosinofilia	Causa usual de eosinofilia	Comentarios
Infecciones			
Parásitos	Común en todo el mundo	Moderada a alta	
Parásitos	Común en todo el mundo	Moderada a alta	
Bacterias	Rara		Suelen causar eosinopenia, los valores de PCR pueden elevarse lo que sugiere la participación de eosinófilos en los tejidos.
Micobacterias	Rara		Eosinofilia secundaria al tratamiento con medicamentos.
Hongos	Rara		Eosinofilia secundaria a reacciones alérgicas o por coccidiodomicosis, en los que aparece en el 80% de los casos.
Rickettsias	Rara		
Levaduras	Rara		<i>Cryptococcus</i> ha sido reportado como causa de eosinofilia.
Virus	Rara		Ocasionalmente dan

			eosinofilia: herpes y HIV
Enfermedades Alérgicas			
Rinitis Alérgica	Común en todo el mundo	Leve	
Dermatitis Atópica	Común especialmente en niños	Leve	
Urticaria/angioedema	Común	Variable	Se ven eosinófilos en piel, incluso con recuento sanguíneo normal.
Asma	Común	Leve	Síndrome de asma intrínseca, pólipos nasales e intolerancia a la aspirina.
Reacciones a Drogas			
Muchas drogas	Poco frecuente	Leve o alta	Vuelve a la normalidad al suspender la droga.
Neoplasias			
Leucemia aguda eosinofílica	Rara	Alta	
Leucemia mieloide crónica	Poco frecuente	Moderada a alta	
Leucemia eosinofílica crónica	Rara	Alta	Se identifica anomalía cromosómica.
Linfomas (usualmente de células T o Hodgkin)	Poca frecuente	Moderada	Usualmente eosinofilia intensa en tejidos y moderada en sangre.
Histiocitosis de células de Langerhans	Rara	Leve	Intensa eosinofilia tisular en el granuloma eosinófilo, pero inusual en sangre.

Tumores sólidos	Poco frecuente	Leve o alta	
Trastornos musculoesqueléticos			
Artritis reumatoidea	Rara	Leve o alta	Occasional, en general secundaria al tratamiento.
Fascitis	Rara	Alta	
Enfermedades Gastrointestinales			
Gastroenteritis eosinofílica	Rara	Leve a moderada	A menudo marcada eosinofilia tisular y leve o ausente en sangre.
Enfermedad celíaca	Poco frecuente	Normal	Eosinofilia tisular.
Enfermedad inflamatoria intestinal			Eosinofilia en biopsias de Crohn y colitis ulcerosa, inusual en sangre
Gastroenteritis alérgica	Rara	Leve o alta	Rara en niños pequeños.
Enfermedades respiratorias (Asma ver en enfermedades alérgicas)			
Síndrome de Churg-Strauss	Rara	Moderada a alta	Síndrome de vasculitis eosinofílica y asma.
Eosinofilia pulmonar	Poco frecuente	Leve a alta	Aspergilosis broncopulmonar alérgica o causa desconocida.
Bronquiectasias, fibrosis quística	Poca frecuente	Leve	Asociada a asma o Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Enfermedades de la piel (<i>dermatitis atópica ver en enfermedades alérgicas</i>)			
Pénfigo bulloso	Poco frecuente	Moderada	
Misceláneas			
Terapia con IL-2	Rara	Moderada a alta	Para el carcinoma de células renales.
HES	Rara	Alta	
Fibrosis endomiocárdica	Rara	Alta	
Síndrome de hiper-IgE	Rara	Moderada a alta	
Eosinofilia mialgia y síndromes tóxicos del petróleo	Rara	Alta	Dos afecciones relacionadas causadas por una intoxicación con aceite de cocina contaminado en España y el otro en un lote de triptofano.

Tabla 4. Causas de Eosinofilia. Traducido y extraído de Williams Hematology. 7ª edición. Editorial Mc Graw-Hill. Part VI. Neutrophils, Eosinophils, Basophils, and Mast Cells. Capítulo 62. Eosinophils and Their Disorders. Tabla 62-4.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

La meta principal en el tratamiento del HES consiste en descender los niveles aumentados de eosinófilos para prevenir o disminuir la progresión del daño tisular producido por la infiltración eosinofílica con la consecuente liberación de sustancias tóxicas granulares y citoquinas (5,17,18, 30).

La causa más importante de morbimortalidad es la afectación cardíaca (2,5,7,11,12,18). Algunos autores también asocian a la afectación del sistema nervioso central como causa de morbimortalidad (2, 30).

El pronóstico no está bien establecido ya que no se encuentran estudios recientes capaces de arrojar datos objetivos en este tema (18). Muchos factores han tratado de ser asociados a un buen o mal pronóstico en la evolución de la enfermedad, entre los factores de buen pronóstico mencionados en la literatura se encuentran: la respuesta adecuada al tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día y los niveles elevados de Ig E, en particular cuando están asociados a urticaria/angioedema (5,30,31). En cambio, son signos de mal pronóstico el recuento inicial muy elevado de glóbulos blancos, la insuficiencia cardíaca congestiva, la esplenomegalia y la presencia de blastos en sangre periférica (30).

Se han propuesto marcadores de laboratorio para valorar la progresión de la enfermedad, incluidos niveles séricos de las proteínas de los gránulos de los eosinófilos pero aún no se han validado (1,10,30). Continúa siendo el recuento de eosinófilos en sangre periférica la principal medida (económica y accesible) para obtener datos objetivos de respuesta al tratamiento si bien la relación entre eosinófilos circulantes y eosinófilos activados en tejido no es del todo coincidente (5,21). Esto explica la presencia de grupos de pacientes con valores elevados de eosinófilos circulantes que se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico mientras que otros tantos se encuentran sintomáticos con algún daño de órgano y valores normales de eosinófilos en los exámenes de laboratorio(21,30).

Está comprobada la efectividad del tratamiento con drogas como prednisona, hidroxiurea e interferón α . Cada uno de estos agentes tiene sus propias ventajas y efectos secundarios por lo que sigue siendo un desafío médico permanente usarlos para obtener la mayor ventaja terapéutica, evitando efectos secundarios innecesarios (31).

La decisión de tratar depende en gran medida de la presentación inicial y los datos de laboratorio.

Los pacientes asintomáticos son a menudo sobretratados sobre la base de un aumento en el recuento de eosinófilos en una muestra aislada de sangre periférica. Según la bibliografía, no sería necesario indicar tratamiento (1,2,5,15) sino que se los debería seguir con recuentos de eosinófilos en forma periódica (3 a 6 meses).

Sin embargo, la experiencia histórica sugiere que el riesgo de afectación grave del órgano blanco aumenta cuando el recuento de eosinófilos es $\geq 1500/\text{mm}^3$ y que el período de 6 meses fijado por criterio de HES, ya no es aceptable porque las intervenciones terapéuticas, como el imatinib, no deben retrasarse en caso de enfermedad progresiva. Entonces si la eosinofilia no tiene explicación debe ser documentada en más de una ocasión según juicio clínico a fin de decidir instaurar o no tratamiento (32).

En los pacientes con hipereosinofilia y manifestaciones clínicas de daño y/o disfunción orgánica (compromiso miocárdico, pulmonar, del sistema nervioso central, signos de embolización o riesgo de vida) debe realizarse un mínimo número de estudios complementarios y comenzar en forma inmediata con corticoides a altas dosis en forma empírica ya que estos constituyen la primera línea de tratamiento (1, 30).

Glucocorticoides (GC)

Los eosinófilos poseen aproximadamente 7500 a 11000 sitios receptores de alta afinidad para glucocorticoides por célula, la falta de receptores detectables se correlaciona con la resistencia a los mismos tanto in vitro como in vivo. Uno de los efectos más importantes de los glucocorticoides es la inhibición de la producción y los efectos de las citocinas estimulantes de eosinófilos como el GM-CSF y la IL-5. Estudios in vitro, han demostrado que, en conjunto, la dexametasona y la mometasona, aumentan la apoptosis de eosinófilos en voluntarios sanos (31).

Los glucocorticoides son considerados el tratamiento de primera línea en el HES (1,5,9,10,17), deben ser indicados con una dosis inicial moderada a alta con valores que van desde 1mg/kg/día (1,3,11) a 2 mg/kg/día(8) de prednisona para luego ir descendiendo una vez obtenida la disminución en el recuento de eosinófilos(1,10, 30). No se hallaron trabajos con descripciones estandarizadas o fijas acerca de la duración del tratamiento.

En una revisión reciente de la respuesta al tratamiento, la monoterapia con glucocorticoides indujo una respuesta completa o parcial en un mes en el 85% de los pacientes que continuaron, en su mayoría, con una dosis de mantenimiento de 10 mg/día durante 2 meses a 20 años (31).

La reducción global del recuento de eosinófilos totales en teoría, debería mejorar o prevenir el daño a órganos y sistemas. Este efecto se debe en parte al hecho de que los eosinófilos residen mayormente en los tejidos, y el hallazgo de elevados recuentos de los mismos en circulación, es simplemente un reflejo de su

tránsito a partir de su sitio de producción en la médula ósea hasta los tejidos. El éxito o el fracaso en el tratamiento dependen, en gran medida, del grado de daño a órganos que ya haya ocurrido previo a la instauración del tratamiento. Por ejemplo, si la participación cardíaca ha progresado más allá de las etapas iniciales inflamatoria /necrótica y trombótica y ha dado lugar a fibrosis endomiocárdica, la administración de glucocorticoides, aunque importante en la prevención del daño endotelial progresivo, es menos probable que resulte en la regresión de los cambios cardíacos (32).

Los niños con HES experimentan muchas de las mismas complicaciones que los adultos, los glucocorticoides pueden ser un tratamiento eficaz para ellos. Los GC solos no siempre son efectivos, se pueden utilizar agentes adicionales o alternativos en pacientes con recuentos leucocitarios mayores a $100000/\text{mm}^3$. Dosis bajas de prednisona en forma prolongada pueden ser eficaces para algunos niños y, varios informes confirman la capacidad de interrumpir eventualmente su uso en niños con HES (31).

Se describen en la bibliografía estrategias adoptadas para evitar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides por períodos prolongados de tiempo, muchos autores sugieren agregar una segunda droga como hidroxiurea o interferon alfa (1,2,4,14). También se ha desarrollado el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que es uno de los principales estímulos para la proliferación de eosinófilos, su uso en pacientes que no poseen la fusión FIP1L1-PDGFR α permite la reducción en los niveles de GC utilizados y previene la recurrencia o progresión del daño tisular (8,9, 30).

En caso de no responder al tratamiento con corticoides se deberá optar por una droga de segunda línea: vincristina, hidroxiurea, interferon alfa u otros citotóxicos (1,2,4,14, 30).

Hidroxiurea

La hidroxurea fue el primer avance importante en el tratamiento del HES con signos de mal pronóstico (recuento muy elevado de glóbulos blancos, insuficiencia cardíaca congestiva, esplenomegalia y presencia de blastos en sangre periférica)), que eran resistentes al tratamiento con glucocorticoides solos. Cuando es utilizada como única droga puede causar importantes citopenias por eso ha sido utilizada generalmente en combinación con otros agentes (31). También provoca trastornos gastrointestinales (10).

Puede usarse como monoterapia (falla de respuesta a los corticoides), en conjunto a los GC (para disminuir la dosis de estos últimos) o asociada a interferón alfa (4,15,17,18). La dosis varía de 1 a 2 gramos/día, comenzando con 0,5/1 gramos/día y avanzando gradualmente durante 2 a 4 semanas, dependiendo de la situación de urgencia clínica, el recuento total de eosinófilos y la respuesta clínica y hematológica. (10).

El efecto terapéutico no suele alcanzarse antes de las 2 semanas de tratamiento (10).

Interferón alfa (IFN- α)

Existe una amplia gama que va del 20 al 80% de eosinófilos con receptor positivo para IFN α en pacientes con diversos trastornos eosinofílicos. Los efectos clínicos beneficiosos de esta droga se han demostrado en numerosos estudios en vivo y en vitro, entre ellos se encuentran la regulación en la producción de citoquinas estimulantes de eosinófilos y la inhibición de la diferenciación y la migración a los tejidos al promover el desarrollo de los linfocitos Th1 helper (31).

Aunque no se encuentran datos acerca de la utilización de IFN- α pegilado (0.5-1mg/kg semanalmente) en HES la respuesta parece ser similar a la obtenida con IFN- α regular con el beneficio de ser mejor tolerado el primero (10, 30).

El IFN α colabora en la mejoría/ remisión de la hepatomegalia, la esplenomegalia y la hepatoesplenomegalia, así como también es efectivo en el tratamiento de de las afecciones dermatológicas asociadas al HES como los nódulos y las pápulas pruriginosas. Ejemplos de la respuesta cardíaca y respiratoria incluyen: mejoría de la función cardiovascular y la insuficiencia cardíaca congestiva, reversión de los cambios electrocardiográficos, resolución de infiltrados pulmonares y control de los síntomas respiratorios (31).

La hidroxiurea en pequeñas dosis (500 mg/día) potenciaría el efecto del IFN sin aumentar su toxicidad (4,15,17,21, 30).

Vincristina

En dosis de 1-2 mg endovenosos es una droga eficaz en descender en forma rápida eosinofilia severas (más de 100.000mm³) y puede ser considerada una opción en pacientes que no responden a los tratamientos antes mencionados (17,21, 30).

Su uso prolongado puede generar neuropatías periféricas difíciles de diferenciar de las causadas por la enfermedad de base (21).

Otros citotóxicos (metotrexate, ciclofosfamida) solo deben ser considerados en HES que no responda al tratamiento con corticoides, hidroxiurea o IFN- α (1,17,21,30)

Anticuerpos monoclonales

Algunos existen en la actualidad y son una realidad terapéutica, como es el caso del Imatinib, mientras que otros se encuentran en desarrollo y plantean nuevos blancos de la eosinofilo-poyesis como potenciales sitios de acción de nuevas drogas.

Uno de estos sitios de acción serían factores de transcripción que resultan críticos en la diferenciación de los eosinófilos de los progenitores mieloides. Se ha visto en ratones con genes bloqueados que codifican para el factor de transcripción GATA-1 o para C/EBPa que los eosinófilos no se desarrollan. Lo mismo sucede en ratones con bloqueo de PU.1 (21, 30).

Aunque la eficacia y la tolerancia de las drogas usadas para el control del HES son de interés primordial, el costo del tratamiento sigue siendo una consideración importante para todos los pacientes como tratamiento de por vida. Para los que no responden o no toleran la prednisona o la hidroxiurea el costo del tratamiento aumenta sustancialmente.

Inhibidores de la tirosina kinasa

Imatinib

El imatinib mesilato (Gleevec) es un anticuerpo monoclonal inhibidor de primera generación de la tirosina kinasa.

Existe un grupo de pacientes que poseen una delección en el cromosoma 4q12 lo que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA y FIP1L1 (FIP1L1PDGFRA). Dicha fusión origina una tirosina kinasa para PDGFRA constitutivamente activa originando el aumento de los eosinófilos. Dichos pacientes poseen la variante mieloproliferativa de la hipereosinofilia y tienen altísimas tasas de respuesta al imatinib con bajo índice de resistencia al mismo (8,31), en ellos es la terapéutica de elección (1,4,6,21, 30).

En el caso del HES que no posee la mutación FIP1L1-PDGFRA el uso de imatinib es controvertido, sin embargo algunos pacientes demostraron respuesta que suele ser más lenta y con requerimiento de dosis más altas que pacientes con la variante mieloproliferativa (1), es por esto que su uso estaría indicado como terapéutica refractaria a los glucocorticoides y otros tratamientos (2,4,20,21, 30).

Puede generar oligoespermia como efecto colateral (1) y se describe shock cardiogénico con acortamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y necrosis miocárdica aguda (4,14,21,30,31). Es por esto último que se sugiere evaluar al paciente con ecocardiograma (para ver compromiso cardíaco por enfermedad de base) y realizar mediciones de troponina sérica (6), con valores alterados utilizar asociada prednisona 1 mg/kg/día durante la primer semana y luego descender (4,14,21).

La dosis utilizada es de 100 a 400 mg diarios por vía oral y la respuesta es menor en mujeres que en hombres (86%-18%) (1,9,21,31).

Nilotinib

Es un inhibidor de segunda generación de la tirosina kinasa. Se ha reportado que induce remisión en pacientes con FIP1L1-PDGFR α que eran resistentes o intolerantes al imatinib (31).

Sorafenib

Es otro inhibidor de segunda generación de la tirosina kinasa utilizado en el tratamiento de pacientes con HES mieloproliferativo resistente al imatinib (6,31).

Dasatinib

La eficacia de esta droga in vitro sugiere que puede ser beneficiosa en el tratamiento del HES mieloproliferativo (31).

Mepolizumab

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión entre la IL-5 y la cadena α de su receptor expresado en la superficie de los eosinófilos. Es beneficioso para los pacientes con HES mieloproliferativo y los que presentan la mutación FIP1L1-PDGFR α (9,31).

La dosis es de 0,05 a 10 mg/kg por vía endovenosa, pero aún no ha sido aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration), aunque su uso está disponible para pacientes con enfermedad refractaria y riesgo de vida (31).

El Reslizumab es otro anticuerpo monoclonal anti IL-5, designado para el tratamiento de las eosinofalias y sus desórdenes. Más estudios se necesitan para evaluar su potencial terapéutico.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal anti CD52 capaz de reconocer dicho antígeno, una glucoproteína de membrana expresada en eosinófilos entre otras células, y provocar su destrucción (9). Se lo utilizó en el tratamiento del HES resistente pero entre sus efectos adversos se incluye la reactivación del citomegalovirus (31).

Medi-563

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de la IL-5 y su receptor, reduce el recuento periférico de eosinófilos y basófilo, con un rol potencial en el tratamiento del HES (31).

NUEVOS TRATAMIENTOS

Se encuentran en fases I y III de ensayos, inhibidores de JAK2 que codifican para un producto involucrado en una de las vías de señalización de anti-apoptosis en el eosinófilo (9,30).

TRATAMIENTOS COADYUVANTES

Se describen en la bibliografía tratamientos sintomáticos como la anticoagulación (5,6), la leucoféresis (9,4) y la cirugía cardíaca que va desde la trombectomía hasta el remplazo valvular (4,5,2,9,30).

Como opción final ante cuadros resistentes a la terapéutica mencionada en las secciones previas se menciona el trasplante alogénico de médula ósea (4,5,9,30).

Tratamiento	Indicaciones	Dosis	Comentarios
Corticoides	Terapia de 1ª línea a menos que FIP1L1/PDGFR α +	Variada	Dosis inicial ≥ 40 mg/día con reducción lenta de la mínima eficaz
Hidroxiurea	Terapia de 2ª línea	1-3 g/día	Inicio de acción lento (1-2 semanas)
Vincristina	Considerarla ante un recuento $>100000/\text{mm}^3$, incluso en niños	1-2 mg endovenoso	Para una rápida reducción de la eosinofilia, no para la terapia crónica
Otros agentes citotóxicos (ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, 2-CDA, 6-tioguanina)	Considerar en HES refractario sin respuesta a corticoides, hidroxiurea e IFN- α		Myeleran y 6 mercaptopurina han sido ineficaces en los estudios publicados
IFN- α	Terapia de segunda línea	1-2 mU/día	Acción lenta (1-2 semanas), IFN- α pegilado parece tener una eficacia comparable
Anticuerpos anti- IL-5	Indicación en investigación hasta la fecha	≤ 750 mg/kg mensual	Actualmente no disponible excepto en ensayos clínicos o de usos compasivo (Mepolizumab)
Otras terapias inmunomoduladoras (ciclosporina, alemtuzumab, gammaglobulina)	Considerar en enfermedad refractaria		Pocos datos publicados
Imatinib mesilato	Terapia de primera línea para las variantes FIP1L1/PDGFR α + y mieloproliferativa, considera en enfermedad refractaria	100-400 mg/día	Con corticoides en afección cardíaca, no útil en variante linfocítica
Transplante de Médula ósea	FIP1L1/PDGFR α + resistente a imatinib, FIP1L1/PDGFR α -con progresión de la enfermedad a pesar de las terapias convencionales		No mieloablatoivo

TABLA 5 . Traducido y extraído de Kahn J, Bletry O, Loic G. Hipereosinophilic Syndromes. Best Practice and Research Clinical Rheumatology. 2008; 22(5): 863-882.

BIBLIOGRAFIA

1. Gleich G, Leiferman M. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 271–285.
2. Venkatesh C, Mahender E, Janani S, et al. Hypereosinophilic Syndrome. *Indian Journal Pediatrics*. 2006; 73 (3): 237-239.
3. Wagelie-Steffen A, Aceves Seema S. Eosinophilic Disorders in Children. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2006; 6: 475-482.
4. Ferrari M. Eosinofilia reaccional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32(5):395-401.
5. Santos A, Loureiro C, Chieira C. Síndrome hipereosinofílica idiopática: Um caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia*. 2008; 16(1): 93-105.
6. Prasad V, Rajam I, Borade A. Cardiogenic Shock With Hypereosinophilic Syndrome. *Indian pediatrics*. 2009; 46: 801-803.
7. Klion A, Bochner B, Gleich G, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(6): 1292-1302.
8. Klion A. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2009; 114: 3736-3741.
9. Moayeri H, Oloomi Z. Hypereosinophilic syndrome: report of a case and review of literature. *Acta Medica Iranica*. 2006; 44(4): 285-287.
10. Bergman R. Tratado de Pediatría de Nelson. 18° edición. Barcelona. Editorial Elsevier. 2009. Página 903.
11. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric Hypereosinophilic Syndrome (HES) Differs From Adult HES. *Journal Pediatrics*. 2005; 146: 134–136.
12. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2011; 86: 678-688. Publishid online in Wiley Online Library. Disponible online en: <http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105>.
13. Srinivasan A, Lavanya R, Sankar J. Steroid-unresponsive hypereosinophilic syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2011; 31: 273-277.

14. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(1): 75-83.
15. Roufosse F, Weller P. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *Journal Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 39-44.
16. Fainboim, Geffner. Introducción a la inmunología humana. 6ª edición. Buenos aires. Editorial Médica Panamericana. 2011; cap 21: 510-513.
17. Kim H Y, Kim Y M, Kim S H, Kim H J. Encephalitis in idiopathic hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Radiol.* 2010; 40 (Suppl 1): S130-S133.
18. D'Orazio J, Pulliam J. Hypereosinophilic Syndrome Presenting as Acute Myocardial Infarction in an Adolescent. *J Pediatr* 2011. 158:685.
19. Chun-Chieh K, Liang-Shiou O, Shy-Jae L, Jing-Long H. Childhood Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: Report of a Case. *Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology.* 2002; 20:121-126.
20. Greca A, Gallo R, Parodi R. Medicina ambulatoria. 1º edición. Rosario. Editorial Corpus. 2007; 403-409.
21. Rives S. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome in Children Report of a 7-Year-Old Boy With FIP1L1-PDGFR α Rearrangement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 663–665.
22. Jelusic M, Tambic-Bukovac L, Malcic I. Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in a 15 year-old girl. *Pediatric Rheumatology* 2008, 6(1): 134.
23. Peláez Hernández A, Dávila González I.J. Tratado de Alergología. Madrid. Editorial SEAIC. 2007; tomo1 (7): 95-109.
24. Hill A, Metry D. Urticarial Lesions in a Child with Acute Lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatric Dermatology.* 2003; 20 (6): 502-505.
25. Williams Hematology. 7º edición. Editorial McGraw-Hill. Part VI. Neutrophils, Eosinophils, Basophils, and Mast Cells. Capítulo 62. Eosinophils and Their Disorders.
26. Fleisher T, Ballou M. The Pediatric Clinics Of North America. Primary Immune Deficiencies: Presentation, Diagnosis, and Management. 2000; 47(6).

27. GINA .Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2004. Disponible en: <http://www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp?!1=2&12=1&intId=60>.
28. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica. Sociedad Argentina de Dermatología. 2004. Disponible online en: www.sad.org.ar/file_download/4/dermatopica.pdf.
29. Rivas A, y col. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Alergia, Asma e inmunología pediátricas*, septiembre-diciembre 2007; 16: 69-72.
30. Domínguez P, Fariña MF. Síndrome De Hipereosinofilia Idiopático. Revisión bibliográfica, XIX Jornadas Multidisciplinarias de Pediatría del Hospital General de Niños Dr Pedro De Elizalde. 2011. Disponible online sitio web del Hospital De Niños Dr. Pedro De Elizalde.
31. Butterfield J.H., Weiler C.R. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes- The First 100 Years. *Seminars in Hematology*. 2012; 49(2): 182-191.
32. Simons H, Rothenberg M, Bochner B, Weller P, Wardian A, Wechsler M, Rosenwasser L, Roufusse F, Gleich G, Klion M. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (1): 45-49.