

Revisión de la Literatura

Síndrome Hipereosinofílico

GUZMÁN-ASTORGA CP¹, GONZÁLEZ-IBARRA FP², MARTÍNEZ-ASTRAIN MS³

RESUMEN

El síndrome hipereosinofílico (HES) es un trastorno que comprende un grupo heterogéneo de padecimientos que se definen por la presencia de eosinofilia persistente mayor a 1500, en ausencia de una causa y evidencia de daño a órgano blanco asociado a eosinofilia. Las series de casos actuales han mostrado que las manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes son las dermatológicas, pulmonares y gastrointestinales, mostrando que la afección cardiológica y neurológica es infrecuente. El abordaje diagnóstico en un síndrome hipereosinofílico consiste en la búsqueda exhaustiva de la causa, para después dedicarse a la evaluación en relación a los hallazgos clínicos en pacientes sintomáticos a fin de descartar afección orgánica. El tratamiento del HES intenta limitar el daño orgánico al controlar el conteo de neutrófilos e incluye el uso de prednisona, hidroxiurea, interferon alfa (IFN alfa) y quimioterapia citotóxica.

Palabras clave: Síndrome hipereosinofílico, Leucemia eosinofílica crónica.

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome is a disorder defined as persistent blood eosinophilia greater than 1500 cell/ul, without any condition and evidence of target organ damage associated. The clinical manifestations reported in the current series are presenting in skin, lung and gastrointestinal tract, and consider cardiac and neurological manifestations as rare. The approach in HES is closely research for etiology and clinical evaluation in order to rule out an organic disease. Treatment of HES focuses to limit organ damage controlling eosinophils using prednisone, hydroxyurea, interferon alpha and other cytotoxic chemotherapy.

Key words: Hypereosinophilic syndrome, chronic eosinophilic leukemia

INTRODUCCIÓN

El síndrome hipereosinofílico (HES) es un trastorno que comprende un grupo heterogéneo de padecimientos que se definen por la presencia de eosinofilia persistente mayor a 1500, en ausencia de una causa y evidencia de daño a órgano blanco asociado a eosinofilia.¹⁻⁶ Actualmente se han identificado subtipos del HES con etiologías diferentes,² siendo las dos variantes mejor descritas la variante linfocítica (L-HES),³ en donde la eosinofilia se genera a partir de la hiperestimulación por citoquinas eosinofilo-poyéticas producidas por linfocitos, y la leucemia eosinofílica crónica (CEL) la cual es una variante mieloproliferativa causada por la deleción intersticial del cromosoma 4.^{4,5}

El reconocimiento de esto subtipos ha servido para la distinción fisiopatológica y el entendimiento de la heterogeneidad de presentación clínica y a su vez la genera-

ción de la hiperestimulación por citoquinas eosinofilo-poyéticas producidas por linfocitos, y la leucemia eosinofílica crónica (CEL) la cual es una variante mieloproliferativa causada por la deleción intersticial del cromosoma 4.^{4,5}

^{1,2}Médico residente del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán, ³Médico residente del Servicio de Pediatría del Hospital General de Culiacán.

Enviar correspondencia, observaciones y sugerencias al Dr. Christian Paúl Guzmán Astorga al Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán, Aldama y Nayarit s/n col. Rosales, Culiacán, Sinaloa, tel. (6677)169820. ext. 136 cpq0129@hotmail.com.

Artículo recibido el 29 de julio de 2010.

Artículo aceptado para publicación el 01 de septiembre de 2010.

Este artículo puede ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y www.hgculiacan.com

ción de nuevas metas terapéuticas como los inhibidores de la tirosinkinasa específicamente útiles en la CEL.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de los síndromes hipereosinofílicos (**Cuadro 1**) ha sido realizada por los avances en la identificación de características moleculares únicas y el ejemplo más importante es el subtipo de pacientes con HES que era considerado dentro del grupo de idiopáticos siendo recientemente distinguido como una variante mieloide de este, llamada leucemia eosinofílica crónica (CEL) la cual es diagnosticada a partir del descubrimiento de un gen de fusión el cual es marcador de una clona neoplásica de serie mieloide.⁴ El gen de fusión FIP1L1 codifica una tirosina kinasa aberrante que lleva a la proliferación de eosinófilos sin necesidad de estímulo externo para su producción. La mutación ocurre en la célula hematopoyética pluripotencial capaz de dar origen (en algunos pacientes) a la proliferación de cualquier línea celular, pero con una proliferación predominante de eosinófilos, mastocitos y en un menor grado por la presencia de neutrófilos.⁷

Cuadro 1. Clasificación de los síndromes hipereosinofílicos.

Variante Linfocítica de Células T (L-HES)
Variante Mieloproliferativas
Variante Hipereosinofílica Familiar
Síndrome de sobre posición Hipereosinofílica
Síndrome Hipereosinofílico asociado

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los síndromes hipereosinofílicos idiopáticos se desconoce, siendo más frecuentemente diagnosticado entre los 20-60 años de edad.¹⁻⁶ Existe en la actualidad controversia acerca de la prevalencia real de la mutación

FP en los pacientes que cumplen con los criterios de HES, mostrándose una sobreestimación al parecer por sesgos de selección.³ Anteriormente la prevalencia en aquellos que cumplen los criterios de HES era del 14%⁸ ahora series con grupos mas numerosos han mostrado que ésta es mucho menor (10%).⁹ Es predominante en el sexo masculino representando hasta el 100% de los pacientes FP positivos en algunas series de casos.⁹ Presentando una edad media al diagnóstico de 25 a 55 años (rango de 7-77 años).⁵

CUADRO CLÍNICO

Clínicamente la CEL puede manifestarse con signos y síntomas característicamente asociados a leucemia como lo son la pérdida de peso, fatiga, hepatomegalia esplenomegalia, o estar relacionados con los daños orgánicos asociados a la liberación de proteínas por la degranulación de eosinófilos, proteínas mayores básicas y proteínas cationicas eosinofílicas.¹⁰ La prevalencia de afección orgánica se conoce a partir del estudio global de los síndromes hipereosinofílicos, mas no en particular para esta variante, además ha sido sobrestimada en series pequeñas y reportes de casos.² Un ejemplo de ello es la sobreestimación de las manifestaciones neurológicas en series como la Moore et, al.¹¹ que reporta que hasta el 65% de los pacientes cuentan con manifestaciones neurológicas. (**Cuadro 2**)

En series actuales se ha encontrado que las manifestaciones principales son las dermatológicas con una frecuencia inicial del 37% y subsecuente del 69%, seguida de la afección pulmonar en un 14 y 44%, gastrointestinal 25 y 38%, neurológica 5 y 20%, cardiaca en un 5% como manifestación inicial y del 22 y 19% como manifestación subsecuente en pacientes con FIP1L1 positivo y negativo respectivamente. El 6 % de pacientes en esta serie se detecto a partir de un hallazgo de laboratorio.⁹

Afección Cardiológica

La miocarditis eosinofílica es la principal causa de morbi-

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas del síndrome hipereosinofílico

Afección orgánica	Manifestación
Cardiaca	Infiltración y fibrosis miocárdica, insuficiencia cardiaca, cardioembolismo, vlvulopatía mitral y/o tricúspide.
Neurológica	Neuropatía, infarto cerebral y encefalopatía.
Piel y mucosas	Eczema, eritrodermia, liquenificación, dermografismo, urticaria recurrente, angioedema, úlceras mucosas en boca, nariz, faringe, pene y ano.
Gastrointestinal	Esofagitis, gastritis, enteritis, hepatitis crónica, lesiones hepáticas focales, colangitis, Budd Chiari e infarto esplénico. (Figura 1)
Pulmonar	Tos crónica no productiva, infiltrados pulmonares, embolismo y fibrosis pulmonar
Trombosis	Cerebral, oftálmica y esplénica.

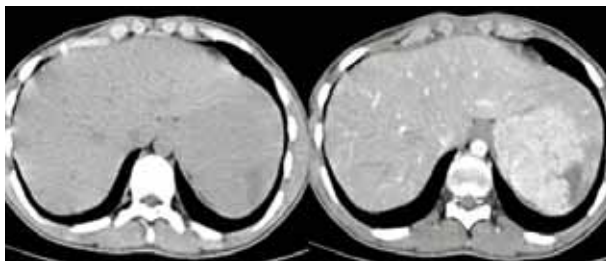


Figura 1. Infarto esplénico en un paciente con leucemia eosinofílica crónica.

mortalidad en los síndromes hipereosinofílicos.¹⁻⁹ PDGFR alfa se asocia con un incremento en la incidencia de enfermedad incapacitante y potencialmente fatal en ausencia de terapia. Los mecanismos fisiopatológicos de afección cardíaca incluyen un incremento en el número de eosinófilos con el desarrollo de depósitos extracelulares de gránulos eosinófilos proteicos y la activación de eosinófilos en el sitio de lesión miocárdica.² El desarrollo de enfermedad cardíaca es impredecible pero existe una correlación con los niveles de troponinas y es más frecuente en pacientes con el gen de fusión FIP1L1/PDGFRalpha.⁷ Las manifestaciones más comunes son las tromboembólicas. Existen 3 estadios de la afección cardíaca, una fase de necrosis aguda, una fase intermedia caracterizada por formación de trombos y una última fase fibrotica.

Los estudios ecocardiográficos pueden ser normales; los estudios de IRM cardíaca han sido útiles en demostrar enfermedad cardíaca en cualquier estadio, la biopsia endomiocárdica logra el diagnóstico definitivo pero solo está indicada cuando existe duda acerca de si la eosinofilia es la causa de la afección cardíaca.

Afección Neurológica

Neurológicamente la enfermedad puede manifestarse como enfermedad tromboembólica, encefalopatía, neuropatía periférica y trombosis de seno transversal.¹¹

El tromboembolismo cerebral puede emerger a partir de un trombo intracardiaco o del endotelio arteriolar cerebral por el efecto que generan los eosinófilos activados a las células endoteliales por la liberación de un número de sustancias citopáticas, como proteínas básicas mayores, las cuales son un potente estimulador de la activación y agregación plaquetaria, que al unirse a la trombomodulina reduce la capacidad para inhibir la cascada de la coagulación. La encefalopatía puede manifestarse como cambios del comportamiento, confusión, ataxia, pérdida de la memoria. Los pacientes pueden desarrollar además síndrome de neurona motora superior, con hiperreflexia, tono muscular aumentado y Babinski positivo. Se desconoce la causa de esta, pero se cree se deba a la oclusión microvascular por que con mayor frecuencia se asocia a cifras elevadas de Neutrófilos.¹¹ La neuropatía representa hasta el 50% de la afección neurológica la cual

puede ser simétrica o asimétrica, motora, sensitiva o mixta, y producir mononeuritis múltiple o radiculopatía con atrofia muscular denervación. La fisiopatología de la neuropatía periférica se desconoce, la biopsia de los nervios afectados generalmente muestra un patrón axonal de grado variable sin evidencia de vasculitis o infiltración Eosinofílica.¹¹

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico en un síndrome hipereosinofílico consiste en la búsqueda exhaustiva de la causa, para después dedicarse a la evaluación en relación a los hallazgos clínicos en pacientes sintomáticos a fin de descartar afección orgánica. La eosinofilia debe ser confirmada y la estimación de los Neutrófilos absolutos debe ser realizada. La valoración de rutina incluye una biometría hemática completa, conteo plaquetario, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), estudios para la evaluación de la valoración orgánica (pruebas de funcionamiento hepático, renal, examen general de orina, radiografía de tórax, electrocardiograma), marcadores de inflamación (PCR, VSG), Valoración del estado inmunológico (cuantificación de inmunoglobulinas e Ig E).

La evaluación subsecuente se basa en los resultados de los estudios iniciales orientado a una posibilidad diagnóstica. En el caso de que se sospeche de una enfermedad parasitaria se deberán realizar estudios serológicos y la búsqueda de parásitos en heces. La realización de biopsias, o estudio de material (LCR, esputo, lavado bronquial, heces y orina) es frecuentemente necesario como parte del estudio etiológico. Los estudios de imagen como la tomografía o Imagen por resonancia magnética son esenciales para la definición de lesiones focales. El aspirado de médula ósea y biopsias son frecuentemente necesarios sobre todo en eosinofilia severa. Los estudios para definir la naturaleza de la enfermedad son necesarios a fin de excluir diagnósticos particulares (triptasa sérica, FIP1L1/PDGFRalpha, ANCA, serología para helmintos).¹² La variante mieloproliferativa CEL se caracteriza por el incremento de los niveles de B₁₂, fosfatasa alcalina leucocitaria, alteraciones cromosómicas, anemia y o trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y aumento en los precursores leucocitarios circulantes.⁵

Los pacientes con CEL por definición no demuestran el gen de fusión BCR/ABL o el cromosoma Philadelphia. El estudio de sangre periférica muestra Eosinófilos maduros, con solo un pequeño número de promielocitos o mielocitos eosinofílicos. Puede haber una variedad de anomalías morfológicas, como vacuolización citoplasmática, hiper/hipo segmentación, depósitos granulares. La médula ósea debe contener menos de 20% de Blastos.¹³ El criterio clave para el diagnóstico de CEL es la presencia de anomalías citogenéticas clonales o genéticas moleculares o blastos de 2 a 5% en sangre periférica o médula ósea respectivamente.¹⁴ La clasificación de la OMS del 2008 incluye un apartado

especial para trastornos linfoides y mieloides con eosinofilia y anomalías PDGFRA, PDGFRB, o FGFR1. El diagnóstico se basa en la identificación de anomalías genéticas en alguno de los siguientes:

- Factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (FIP1L1/PDGFR alfa).
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFRB) como t(5;12)(q31-35;p13).¹⁰
- Factor receptor del crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1).

Es importante distinguir los pacientes con HES con FIP1L1-PDGFR alfa positivo de aquellos con mastocitosis sistémica y eosinofilia debida a la mutación c-kit por 816V que es la mutación c-kit más común la cual es resistente a imatinib el cual es la terapia estándar para los pacientes FIP1L1-PDGFR alfa positivo.¹⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento del HES intenta limitar el daño orgánico al controlar el conteo de neutrófilos e incluye el uso de prednisona, hidroxiurea, interferon alfa (IFN alfa) y quimioterapia citotóxica, aunque todos estos solo ofrecen una respuesta parcial en el caso de la CEL y previo al advenimiento de Imatinib este padecimiento tenía resultados fatales en la mayoría de los casos. El mesilato de Imatinib un inhibidor de la tirosina 2-phenylaminopyrimidina es un inhibidor potente de la actividad quinasa del abl, c-kit, PDGFRA y PDGFRB. Este induce remisión y previene la progresión de la enfermedad, y debe iniciarse lo antes posible para prevenir la afección cardíaca y daño a órgano blanco severo.⁴ Los pacientes con potencial afección cardíaca deben ser evaluados mediante la medición de niveles serios de troponinas y deben recibir concomitantemente esteroides para prevenir miocarditis necrotizante aguda.⁵

Un estudio multicéntrico evaluó la respuesta a imatinib en pacientes con HES contando con 17 pacientes con pacientes FIP1L1-PDGFR alfa positivo encontrando que 15 de los 17 (88%) logro remisión completa y 2 (12%) no

mostro respuesta.⁹ Este estudio además evaluó la respuesta a otros fármacos encontrando que en el (81% 163/188) de los pacientes se utilizaron esteroides como terapia inicial. De los (141/188 75%) pacientes que recibieron Corticosteroides como monoterapia 120 (85%) mostró remisión parcial o completa después de un mes de tratamiento. Cuando los esteroides fallaban los agentes de segunda línea más frecuentemente utilizados eran el IFN alfa y la hidroxiurea esta última utilizada en 36 pacientes logrando una remisión parcial o completa en un 69% de los pacientes que recibieron además Corticosteroides.⁹

PRONÓSTICO

El pronóstico es variable para los diferentes variantes del síndrome hipereosinofílico pero existen factores asociados con buen pronóstico:⁵

- Buena respuesta a esteroides.
- Ausencia de hallazgos que sugieran trastornos mieloproliferativos.
- Angioedema.

Las series de casos inicialmente referían pronósticos malos con una supervivencia media de 11 meses y solo de 12% a los 3 años.¹ La mayoría de los pacientes mostraban daño endomiocárdico e insuficiencia cardíaca que subsecuentemente los llevaba a la muerte.¹

Actualmente la identificación de la variante así como a la detección temprana de afección cardíaca y terapias más específicas, han aumentado la supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIONES

El reconocimiento temprano y una adecuada evaluación que incluya el descartar causas secundarias, así como la determinación de afección orgánica es fundamental a fin de limitar potenciales complicaciones incluso la muerte en el síndrome hipereosinofílico; que si bien es infrecuente merece el conocimiento de sus diferentes formas para brindar un tratamiento que se vuelve más específico a medida que evolucionan los avances en el estudio de éste.

Referencias

1. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
2. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
3. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341:1112-20.
4. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A novel tyrosine kinase created by the fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes is a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-14.
5. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum Tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis and imatinib-responsiveness. *Blood* 2003; 101:4660-6.
6. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1292-302.

7. Robyn J, Lemery S, McCoy JP, Kubofcik J, Yae-Jean K, Packs, et al. Multilineage involvement of the fusion gene in patient with FIP1L1/PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132: 286–92.
8. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358:1215-28.
9. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1319-25.
10. Barbara J. Bain, Sarah H. Fletcher. Chronic Eosinophilic Leukemias and the Myeloproliferative Variant of the Hypereosinophilic Syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 27 (2007) 377–388.
11. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:109.
12. Thomas B. Nutman, MD Evaluation and Differential Diagnosis Of Marked, Persistent Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am* 27 (2007) 529–549.
13. Jason Gotlib, Jan Cools, James M. Malone III, Stanley L. Schrier, D. Gary Gilliland, and Steven E. Coutre. The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004; 103:2879-2891.
14. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2008.
15. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL, et al. FIP1L1/PDGFR α fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004;104:3038-45.



Clínica de Diagnóstico Oportuno y Segunda Opinión

HOMBRES

Historia clínica y examen físico completo
Valoración por médico internista
Expedición de certificado por médico internista
Espirometría
Electrocardiograma
Densitometría
Biometría hemática completa
Tiempos de coagulación
Glucosa
Urea
Creatinina
Nitrogeno ureico
Acido urico
Grupo y RH
Proteína C reactiva
Velocidad de sedimentación globular
Factor reumatoide
Colesterol total HDL, LDL
Triglicéridos
Proteínas totales
Albumina
Globulina
Relación albumina - globulina
Bilirrubina
AST
ALT
DHL
Fosfatasa alcalina
Electrolitos séricos
Sodio
Potasio
Cloro
Magnesio
Fósforo
HIV y VDRL
Hepatitis C y B
Examen general de orina
Sangre oculta en heces
Coproparasitoloscópico
Examen de tiroides TSH, T3 y T4.
LH, FSH, Prolactina
Antígeno prostático específico; marcadores tumorales
Alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 19-9
Tomografía multicorte de cráneo hasta tercio medio de muslo

MUJERES

Historia clínica y examen físico completo
Valoración por médico internista
Expedición de certificado por médico internista
Espirometría
Electrocardiograma
Densitometría
Mastografía
Biometría hemática completa
Tiempos de coagulación
Glucosa
Urea
Creatinina
Nitrogeno ureico
Acido urico
Grupo y RH
Proteína C reactiva
Velocidad de sedimentación globular
Factor reumatoide
Colesterol total HDL, LDL
Triglicéridos
Proteínas totales
Albumina
Globulina
Relación albumina - globulina
Bilirrubina
AST
ALT
DHL
Fosfatasa alcalina
Electrolitos séricos
Sodio
Potasio
Cloro
Magnesio
Fósforo
HIV y VDRL
Hepatitis C y B
Examen general de orina
Sangre oculta en heces
Coproparasitoloscópico
Examen de tiroides TSH, T3 y T4.
LH, FSH, Prolactina
Alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 19-9
Papanicolaou cervicovaginal
Tomografía multicorte de cráneo hasta tercio medio de muslo

Check up
completo preventivo



Previa cita al teléfono 01 6677169815. Ext. 177

Costo:
\$ 6,500.00