

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Hypereosinophilic syndrome

Lorena Cerutti¹

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2018;49(1):24-42

ÍNDICE

Introducción	4
El eosinófilo.....	4
Eosinofilia	8
Diagnóstico de eosinofilia.....	12
Síndrome hipereosinofílico (SHE).....	13
Descripción de la enfermedad.....	14
Clasificación de SHE - principales categorías.....	14
1. Variante Mieloproliferativa (M-SHE).....	15
2. Variante Linfocítica (L-SHE).....	16
3. Variante Indefinida	17
4. Variante de superposición.....	17
5. Variante asociado a.....	17
6. Variante familiar.....	17
Presentación clínica.....	17
Complicaciones.....	18
Enfermedad cardiovascular.....	18
Enfermedad neurológica	18
Enfermedad pulmonar.....	19
Enfermedad gastrointestinal.....	20
Enfermedad cutánea.....	20
Enfermedad renal.....	21
Enfermedad hematológica	21
Otros hallazgos.....	22
Diagnóstico	22
Diagnósticos diferenciales.....	23
Tratamiento.....	27
Glucocorticoides (GC)	27
Hidroxiurea.....	29
Interferón alfa (IFN- α)	29
Inhibidores de la tirosina kinasa: imatinib.....	30
Mepolizumab y agentes inmunomoduladores.....	31

Terapias citotóxicas.....	33
Trasplante alogénico de células madre.....	33
Futuros y nuevas terapias.....	33
Benralizumab	33
CCR3	34
Natalizumab.....	34
Prostaglandina D2 y su receptor CRTH2.....	34
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36

INTRODUCCIÓN

El síndrome hipereosinofílico (SHE) consiste en un grupo de trastornos que se caracterizan por la acumulación anormal de eosinófilos en sangre u otros tejidos periféricos, independientemente de las causas secundarias conocidas de eosinofilia como la infección parasitaria, las neoplasias y las enfermedades autoinmunes¹.

Tiene manifestaciones clínicas muy variables, que van desde la eosinofilia asintomática al daño tisular grave, y pueden provocar insuficiencia en órganos diana. Es una entidad reconocida desde hace décadas. Desde los primeros estudios se identificaron distintos perfiles de pacientes con síntomas diferentes, que presentaban anomalías en el laboratorio y un pronóstico determinado. En el pasado estos pacientes fueron tratados con agentes inmunosupresores no específicos y a menudo de eficacia limitada. Más recientemente, con el diagnóstico molecular y el avance en el conocimiento de la biología del eosinófilo, se han podido delimitar subgrupos de pacientes dentro de la enfermedad que caracteriza al SHE. La identificación de estos subgrupos ha conducido a un enfoque personalizado del paciente, con una mejor utilización de las técnicas diagnósticas y una adecuada estratificación en el tratamiento de cada grupo¹.

En esta monografía se tratará la definición del SHE, clasificación, evolución, las guías actuales para la evaluación y seguimiento y las modalidades terapéuticas actuales y futuras.

1. Curso Superior de Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica, AAeIC. Año 2017

Correspondencia: Dra. Lorena Cerutti. secretaria@aaeic.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

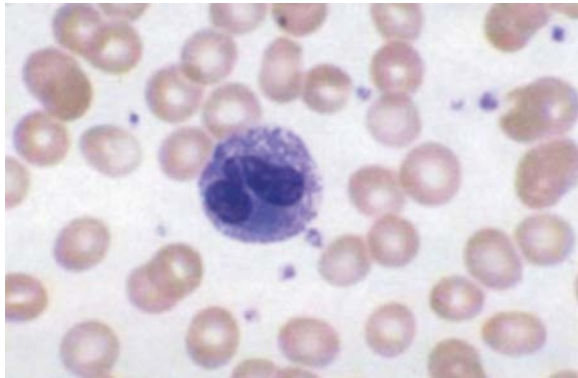


Foto 1. Imagen de un eosinófilo en un frotis de sangre periférica. Extraído de: Eosinofilia: causas más frecuentes. Medicina & Laboratorio. 2005;11(7-8):321-361.

EL EOSINÓFILO

Los **eosinófilos** son leucocitos que forman parte del grupo de los polimorfonucleares. Presentan un tamaño entre 8 a 15 μm ; 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**). Su vida media es de 48 a 72 horas pero puede extenderse en el curso de procesos inflamatorios. Juegan un papel de defensa del huésped frente a microorganismos no fagocitables y poseen una función citotóxica. Se diferencian a partir de precursores de la médula ósea bajo el control de diversas citoquinas, principalmente de la interleuquina 5 (IL-5), la interleuquina 3 (IL-3) producida por granulocitos y macrófagos, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La IL-5 ha sido identificada como la citoquina más específica de los eosinófilos. Esta dirige el desarrollo de los precursores en el linaje de los mismos, estimula su liberación de la médula ósea, guía su acumulación en los tejidos y mejora la función de otros factores quimiotácticos de eosinófilos³.

Los eosinófilos poseen efectos pleiotrópicos y liberan sus constituyentes preformados a partir de sus gránulos, especialmente proteínas catiónicas citotóxicas y con actividad de ribonucleasa. También liberan gran variedad de citoquinas, neuromediadores y mediadores lipídicos. Por último, pueden inducir la expresión de las moléculas del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) clase II y moléculas coestimuladoras implicadas en la presentación antigénica a las células T (**Figura 1**).

El recuento normal de eosinófilos en sangre periférica es menor de 500 células/ mm^3 (generalmente menos del 3% del total de los leucocitos) aunque algunos autores dan valores de normalidad mayores de hasta 700 células/ mm^3 . Aun cuando los eosinófilos suelen observarse en sangre periférica, constituyen un tipo celular de localización predominante en los tejidos que contactan con el exterior, por lo

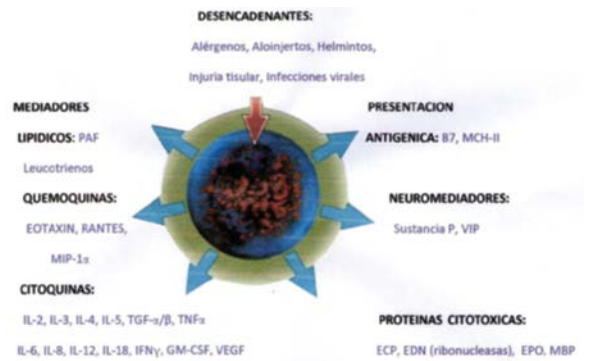


Figura 1. Presentación antigénica. Extraído de: Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2003; 113:11-28.

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 asma¹⁶.

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. El reclutamiento de los eosinófilos en los tejidos está mediado por ciertas citoquinas: eotaxinas 1, 2 y 3 ligandos de CCR3 (receptor de quimioquinas expresado en el eosinófilo) y RANTES (regulador en la activación normal de células T expresadas y secretadas) producidos 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 $\alpha 4$ - $\beta 7$ (subfamilia de las integrinas CD29) por sus ligandos expresados en la cara luminal del endotelio de las moléculas VCAM-1 y MadCAM-1 (moléculas de adhesión intracelulares y ligando selectina-L, respectivamente). 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 au-

mentar a semanas y existe evidencia de que la IL-3, IL-5 y GM-CSF pueden inhibir la apoptosis del eosinófilo. Ejercen sus efectos proinflamatorios a través de la descarga de mediadores tóxicos preformados y neosintetizados tras la activación celular de citoquinas como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13^{3,5}.

La producción del factor de crecimiento transformante alfa (TGF α) intervendría en la cicatrización de heridas y la del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) explicaría la asociación de los eosinófilos con reacciones fibróticas (como fibrosis endomiocárdica y alveolitis fibrosa) y la remodelación de la vía aérea^{3,5} (Figura 2).

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 y generar mediadores lipídicos, específicamente los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, responsables de producir vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco^{3,5}.

EOSINOFILIAS

Las **eosinoflias** son el resultado del incremento de la eosinofilo-poyesis 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 tisular³.

Se denomina **eosinofilia** al conteo absoluto de eosinófilos en sangre (AEC) superior a 500 células/mm³. Se divide 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/mm³.¹

Dentro de las causas de eosinofilia se encuentran:

A) LOS MEDICAMENTOS

Tras la evaluación de la eosinofilia se debe tomar una historia detallada de la medicación que utiliza el paciente, con especial atención a los grupos de medicamentos que se sabe causan elevados conteos absolutos de eosinófilos (AEC) incluyendo los anticonvulsivantes, antibióticos y suplementos de hierbas. Cualquier medicamento puede causar eosinofilia. La eosinofilia puede presentarse como la única manifestación de un efecto adverso o como reacción a un medicamento o puede ser asintomática. Pueden estar implicados medicamentos de reciente iniciación o que se han utilizado durante años. Dependiendo del grado de eosinofilia, presencia de disfunción de órganos diana y la necesidad de la medicación en cuestión, puede que no sea necesario detener el agente agresor².

Las complicaciones relacionadas con eosinofilia pueden

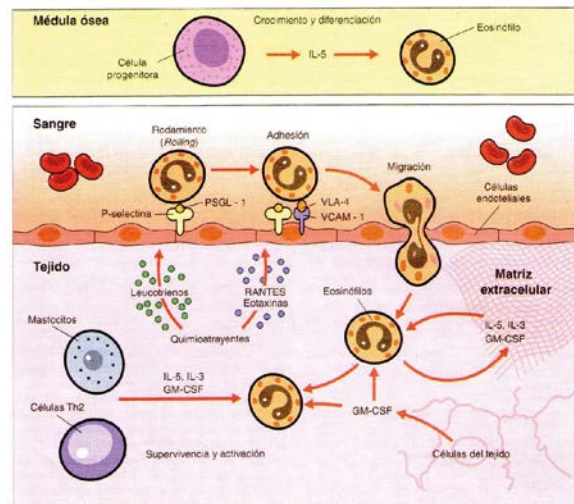


Figura 2. Introducción a la inmunología humana. Extraído de: Fainboim- Geffner. 6a edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana 2011.

ser específicas de órgano como por ejemplo infiltrados pulmonares por nitrofurantoina, AINE, penicilinas, fenitoína y cimetidina, entre otros. Otra complicación es la vasculitis durante el tratamiento con allopurinol^{2,7}.

La eosinofilia también puede ser parte de una reacción sistémica generalizada a fármacos, tales como erupción cutánea, eosinofilia, y síndrome de hipersensibilidad (DRESS) que se presenta con fiebre, alteraciones hematológicas (incluyendo eosinofilia) y linfadenopatías dentro de 4-12 semanas de iniciado el medicamento causante. Incluyendo neumonitis, carditis y hepatitis. Los síntomas pueden persistir durante semanas después del cese de la medicación. La mortalidad en DRESS puede ser tan alta como 10-20%.⁹

En la **Tabla 1** se presentan las principales drogas inductoras de hipereosinofilia⁹.

B) INFECCIONES

Las infecciones parasitarias son también una causa común de la elevación del número absoluto de eosinófilos. La causa más frecuente a nivel mundial de eosinofilia es la infección invasiva de los tejidos por helmintos. Se debe evaluar la historia de viajes y la potencial exposición a parásitos en los pacientes. Merece una mención específica la evaluación de *Strongyloides stercoralis*, un parásito helminto habitual en los climas tropicales y subtropicales, así como en el sureste de EE.UU. Los pacientes infectados con *Strongyloides* pueden permanecer clínicamente silentes durante décadas y la elevación de la eosinofilia ser variable^{4,9}. Otros parásitos como *Isospora belli* y *Sarcocystis hominis* son causas menos frecuentes de eosinofilia^{11,12}.

Otros tipos de infecciones tienen una influencia variable sobre los eosinófilos. Las infecciones virales tales como

TABLA 1. Principales drogas inductoras de Hipereosinofilia

Medicamentos que causan disfunciones órgano-específicas	Medicamentos que causan DRESS
Pulmonar Infiltrados pulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazina • Nitrofurantoína • AINE 	Anticonvulsivantes <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Fenitoína • Fenobarbital • Lamotrigina • Zosinamide
Renal Nefritis intersticial <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas semisintéticas • Cefalosporinas • Sulfonamidas • Fenitoína • Cimetidina • AINE • Allopurinol 	Antimicrobianos <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Piperacilintazobactam • Ceftriaxona • Nitrofurantoína • Minocyclina
Gastrointestinal Enterocolitis <ul style="list-style-type: none"> • AINE Hepatitis <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclinas • Penicilinas 	Antirretrovirales <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Nevirapine
Vasculitis <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 	Sulfonamidas <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprima sulfametoxazol • Dapsone • Sulfasalazine
Eosinofilia asintomática <ul style="list-style-type: none"> • Penicilinas • Cefalosporinas • Quininas • Fluoroquinolonas 	AINE <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac • Ibuprofeno • Naproxeno
	Otros <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Amitriptilina • Fluoxetina

Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240–251.

HIV o leucemia de células T, virus (HTLV), son causas conocidas de eosinofilia¹⁷.

También se puede observar eosinofilia en infecciones por hongos como *Coccidioidomycosis* y *Aspergillus* en el contexto de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)^{18,19}. Las infecciones bacterianas normalmente suprimen el recuento de eosinófilos; por lo tanto una eosinofilia en este contexto nos obliga a realizar una evaluación de otras causas tales como antibióticos o antipiréticos²⁰.

Si una infección conduce a insuficiencia suprarrenal, la pérdida de glucocorticoides endógenos puede resultar en eosinofilia¹⁹.

C) OTRAS CAUSAS DE EOSINOFILIA

Hay muchas otras condiciones que causan eosinofilia secundaria y éstas deben considerarse en el diagnóstico diferencial basado en la presentación clínica para determinar la etiología causante. Un ejemplo es la atopia, aunque es raro que los recuentos de eosinófilos mayores a 1500 / mm³ sean causados por las condiciones atópicas solamente.

TABLA 2. Causas de eosinofilia.

Infecciones	Parasitarias (helmintos, ectoparásitos, <i>Iso-spora</i> , <i>Sarcocystis</i>) Viral (HIV, HTLV) Fúngicas (<i>coccidioidomycosis</i>) Bacterianas (tuberculosis)
Medicamentos	Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas) AINE Antiepilepticos (fenitoína, valproato) Antidepressivos (fluoxetina, amitriptilina) Antihipertensivos (ACE inhibidores, betabloqueantes).
Desórdenes hematológicos/ neoplasias	Mastocitosis sistémica Tumores sólidos (adenocarcinoma, carcinomas) Leucemia, linfoma de Hodgkin ALPS
Desórdenes inmunológicos	Síndrome de hiper-IgE EGPA Sarcoidosis Enfermedad relacionada con inmunoglobulinas (IgG4-RD)
Desórdenes alérgicos	Asma Dermatitis atópica ABPA
Otros	Insuficiencia adrenal Embolización Irradiación EGID Síndromes hipereosinófilicos (SHE, L-SHE, M-SHE)

Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240–251.

Por el contrario, un aumento persistente de eosinófilos, particularmente en presencia de asma, debe plantear la sospecha de enfermedades pulmonares tales como EGPA o ABPA (granulomatosis eosinófilica con poliangeitis, anteriormente llamada síndrome de Churg-Strauss, o aspergilosis broncopulmonar alérgica).

Otras causas posibles son los desórdenes hematológicos, neoplasias, tumores, (adenocarcinomas) linfomas, síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS), síndrome de hiper Ig E, EGPA y sarcoidosis, entre otras²⁰.

Algunas de las causas comunes de eosinofilia se describen en la **Tabla 2**.

DIAGNÓSTICO DE EOSINOFILIA

Se debe realizar una historia clínica detallada, un examen físico completo y un recomendado enfoque de la evaluación del diagnóstico (como se observa en la **Figura 3**). Si la causa de eosinofilia no es evidente, es apropiado considerar un SHE⁴.

SÍNDROME HIPEREOSINÓFILICO

El síndrome hipereosinófilico (SHE) consiste en un grupo heterogéneo de trastornos poco comunes, caracterizados por una marcada eosinofilia periférica y manifestaciones extremas de órganos atribuibles a la eosinofilia. Se debe a la acumulación anormal y persistente de eosinófilos en sangre u otros tejidos perifé-

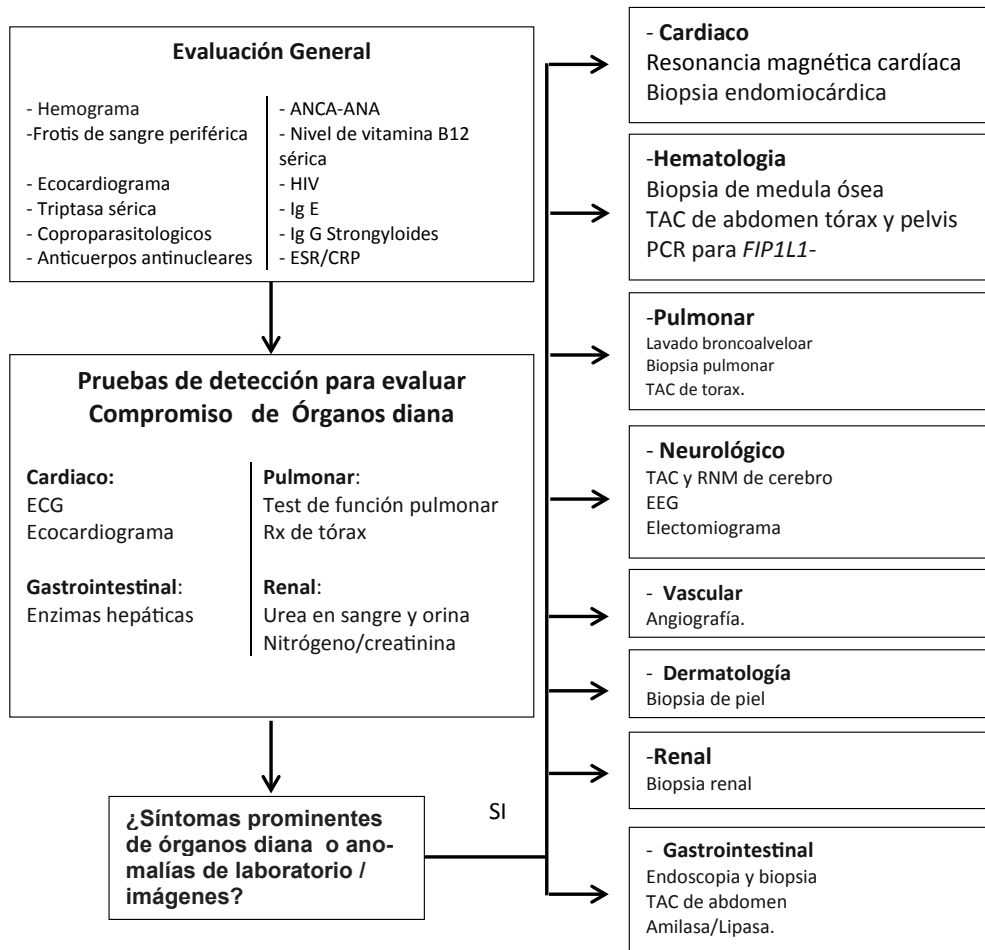


Figura 3. Diagnóstico de eosinofilia. Traducido de: *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016) 50:240-51.

ricos, habiendo descartado las causas secundarias conocidas de eosinofilia. Un amplio espectro de trastornos (infecciosos, alérgicos, neoplásicos e idiopáticos) se presentan con un mayor número de eosinófilos en sangre o tejidos, que van desde casos leves y autolimitados a otros 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. El recuento de eosinófilos en sangre periférica puede estar leve o moderadamente elevado y menos frecuentemente alcanzar cifras superiores a 1500 eosinófilos/mm³. Cuando se alcanzan estos niveles de eosinofilia, conlleva un problema diagnóstico y un mayor riesgo de complicaciones. Puede aparecer como un hecho aislado en un paciente por lo demás sano o ser una de las muchas

manifestaciones en un paciente con una enfermedad multisistémica^{4,26}.

El concepto de SHE fue propuesto por Hardy y Anderson en 1968 pero fue Chusid quien estableció criterios diagnósticos formales del mismo en 1975:²⁶

- 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).
- Ausencia de causas secundarias evidentes de eosinofilia.
- Síntomas o signos de disfunción de órgano blanco, incluyendo la participación de la piel, el corazón, los pulmones, el tracto gastrointestinal o el nervioso.

Esta definición fue utilizada durante varias décadas, pero con el avance en la biología molecular se empezaron a evidenciar

subgrupos de pacientes con perfiles fenotípicos moleculares específicos, con características clínicas propias de laboratorio y de respuesta a la terapia.

En el año 2006, un grupo de trabajo modificó la definición de SHE e incluyó otras entidades asociadas a eosinofilia, como:

- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss)
- Eosinofilia crónica con neumonía y trastornos gastrointestinal eosinofílicos (EGIDS)³.

En el año 2010, tales criterios fueron revisados por Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, quienes tuvieron en cuenta los subtipos de pacientes y la disponibilidad actual de terapias eficaces para reducir la eosinofilia antes de que se produzca un daño irreversible. Dado que algunos pueden desarrollar SHE grave con secuelas clínicas, no deberían observarse por 6 meses establecidos sino diagnosticarse y tratarse. Se sugirió un monitoreo más regular con una elevación del recuento de eosinófilos mayor a $1500/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones y que un valor absoluto no sea un requisito para el diagnóstico. Este grupo recomienda que la definición de SHE incluya las diversas causas moleculares que habían sido dilucidadas desde descripciones anteriores^{4,27}.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El SHE constituye un grupo de enfermedades de variada presentación clínica y prevalencia desconocida; es más frecuente en el sexo masculino (relación 9 a 1) y entre los 20 y los 50 años de edad, aunque puede aparecer incluso en la infancia^{5,20}. La etiología del SHE 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 median la eosinofilo-poyesis.
- Sobreproducción de citoquinas eosinofilo-poyéticas como la IL-5.
- Anormalidades funcionales en las citoquinas eosinofilo-poyéticas relacionadas al incremento en la actividad de los eosinófilos.
- Defectos en la actividad supresiva de la eosinofilo-poyesis o en la sobrevida o activación.²²

CLASIFICACIÓN SHE - PRINCIPALES CATEGORÍAS

El SHE se ha dividido en varios subgrupos basándose en datos clínicos, analíticos y moleculares.

Las principales categorías de síndrome hipereosinofílico de la clasificación adaptada de Simon et al. y Cogan y Roufosse incluyen (**Figura 4**):

VARIANTE MIELOPROLIFERATIVA (M-SHE)

Esta variante se divide en:

- a. Sin clonalidad.
- b. Leucemia eosinofílica crónica – FIP1L1 (PDGFRA +). (Factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento de plaquetas positivo).

Algunos pacientes han sido diagnosticados como SHE en presencia de tumores malignos de la serie mieloides bien definidos. Otros carecen de un tumor maligno definido pero presentan anomalías de laboratorio o de médula ósea que se observan con frecuencia en asociación con enfermedades mieloproliferativas incluyendo hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y eosinófilos relacionados con el daño tisular y fibrosis⁴. Estos pacientes clasificados como de M-SHE resultaron ser difíciles de tratar y tenían una enfermedad agresiva y mal pronóstico en general, porque cursa con afectación cardíaca frecuente.

Esta variante es más común en pacientes varones. Se observó que hubo pacientes que tuvieron mejoría clínica después de la adición de imatinib a su régimen terapéutico²¹.

Esto llevó a una búsqueda del defecto molecular responsable de este fenotipo clínico.

Se encontró que la mayoría de estos pacientes tienen una fusión de genes de Fip1 tipo 1 (FIP1L1) y el derivado de plaquetas de crecimiento alfa del receptor, del factor (PDGFRA) (F/P)²². Dicha fusión es causada por la delección de una región de 800 kb que contiene el gen en el cromosoma 4q12 CHIC2 que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA (factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento de fibroblastos) y FIP1L1 (FIP1L1/PDGFRA). La presencia de la anormalidad puede ser detectada: por FISH (hibridación fluorescente) o RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) de sangre periférica o de médula ósea^{20,22}. La supresión conduce a una ganancia de función constitutivamente activa de tirosina quinasa. Como resultado, hay una transformación persistente de células madre hematopoyéticas y la expansión de la población de eosinófilos que actúa sobre precursores hematopoyéticos originando un aumento en el número de eosinófilos²².

La leucemia eosinofílica crónica (CEL) es otra condición en la que se encontró un gen llamado FIP1L1 (PDGFRA) situado en el cromosoma 4.

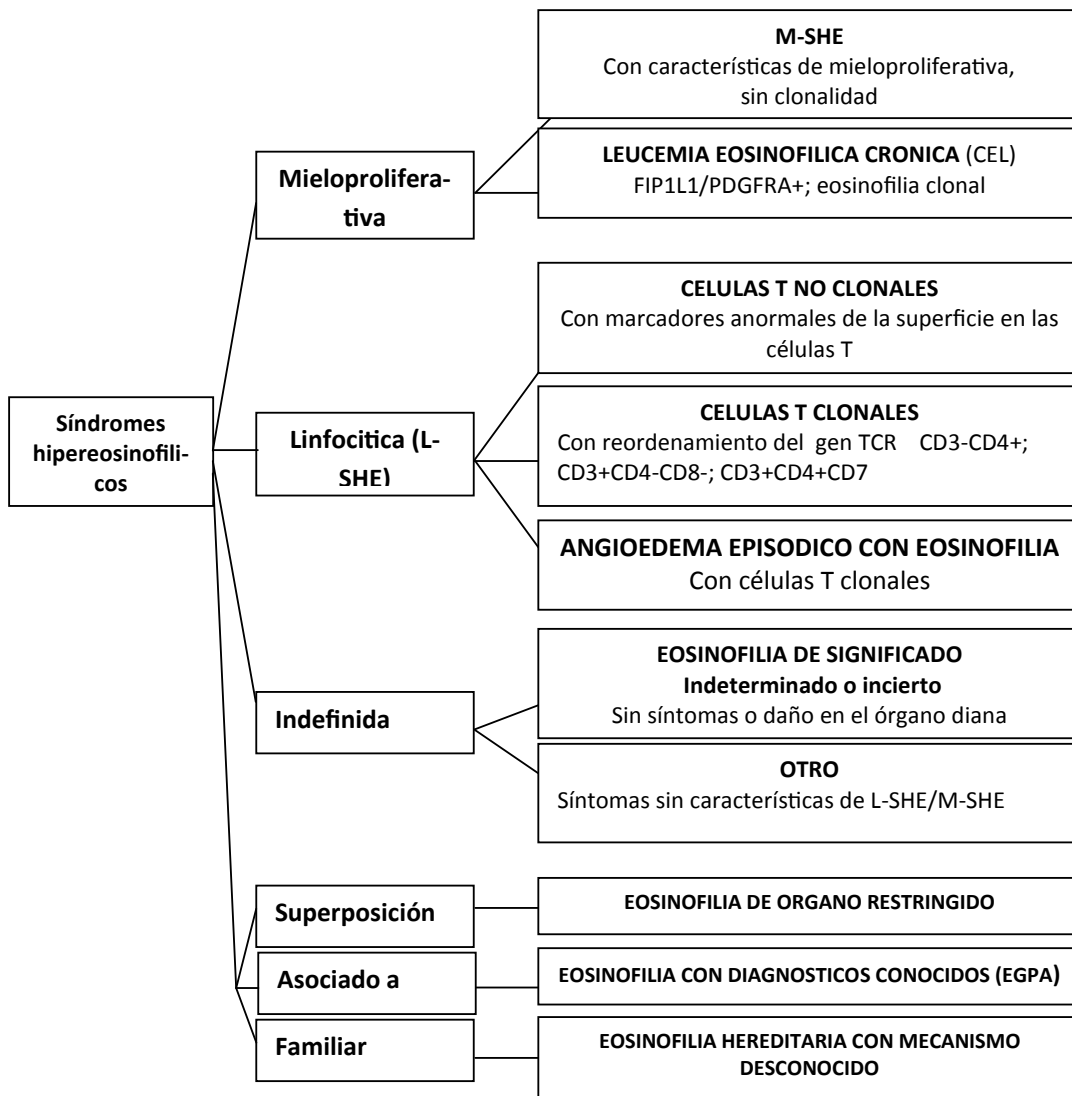


Figura 4. Clasificación de SHE. Traducido de Classifications of hypereosinophilic syndrome. Adapted from Simon et al. [4] and Cogan and Roufosse [25]

Por definición, los pacientes con CEL muestran > 2% de blastos en la sangre periférica o > 5% en la médula ósea, pero ambos compartimentos deben contener < 20% de blastos. El frotis periférico puede orientar al diagnóstico de una manera rápida y eficaz.

También se presentan con otros procesos neoplásicos definidos como mastocitosis sistémica aguda y leucemia mieloide crónica o leucemia mielomonocítica crónica que incluye la variante F/P negativo con características mieloproliferativas y células con anomalías citogenéticas y/o aumento de blastos (neoplasias mieloides con eosinofilia)¹.

VARIANTE LINFOCÍTICA (L-SHE)

Se divide en:

- De células T no clonales.
- De células T clonales con reordenamiento del gen TCR (receptor del linfocito T) CD3- CD4+; CD3+ CD4- CD8-; CD3+ CD4+ CD7.
- Angioedema episódico con eosinofilia (con células T clonales).

La eosinofilia es generada por aumento de la producción de hematopoyetinas de eosinófilos, en particular interleuquina 5 (IL-5), por las poblaciones de linfocitos T activados.

Estas poblaciones anormales de linfocitos T dan exposición a patrones atípicos de marcadores de superficie que se pueden caracterizar a partir de sangre periférica por citometría de flujo.

Generalmente presentan compromiso cutáneo, no se asocian con daño cardíaco y suelen originar linfomas (neoplasias linfoides con eosinofilia). También puede existir enfermedad pulmonar obstructiva y síntomas gastrointestinales entre otras complicaciones. La fibrosis tisular y la mielofibrosis son poco comunes en esta condición. Se lo conoce como síndrome de Gleich o angioedema episódico con eosinofilia (EAE), que se caracteriza por acontecimientos episódicos de significativa eosinofilia, a menudo con angioedema recurrente asociado con urticaria sin eritema, lo que puede ocurrir de manera cíclica. La prevalencia es similar tanto en hombres como mujeres^{43,44}.

VARIANTE INDEFINIDA

Se divide en:

- Eosinofilia de significado incierto: se considera que tienen eosinofilia benigna y puede presentarse con persistente AEC $\geq 1500 / \text{mm}^3$, pero nunca llegan a desarrollar signos de disfunción de órganos diana⁴⁵.
- Sin características de L-SHE / M-SHE.

VARIANTE DE SUPERPOSICIÓN

Son pacientes que cursan con eosinofilia periférica y enfermedad eosinofílica confinada a un solo órgano.

VARIANTE ASOCIACIONES

Se trata de eosinoflias con diagnóstico conocido (EGPA). Los pacientes afectados presentan eosinofilia en el contexto del curso de otra enfermedad, pueden asociarse a enfermedades del colágeno, sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome autoinmune linfoproliferativo y en la infección por HIV.

VARIANTE FAMILIAR

Es una eosinofilia hereditaria de mecanismo desconocido. Existe una historia familiar de eosinofilia autosómica dominante relacionada con translocación 5q31-q33.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las variadas formas de presentación clínica de las eosinoflias primarias/SHE reflejan su heterogénea fisiopatología. Puede presentarse como una eosinofilia asintomática hasta un daño tisular grave e insuficiencia de órganos diana. En dos series retrospectivas publicadas en el 2009, la eosinofilia fue un hallazgo incidental en el 12% y 6% de los pacientes, respectivamente. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes fueron debilidad y fatiga (26%), tos (24%), disnea (16%), mialgias o angioedema (14%), fie-

bre o exantema (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.¹ En una serie de 38 casos pediátricos, reportados por Kats, los síntomas de presentación predominantes fueron: fiebre (58,8%), artralgias (23,5%), erupción cutánea (23,5%) y fatiga (23,5%).³

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes implicadas en SHE incluyen: las hematológicas, cutáneas, cardiovasculares, pulmonares y neurológicas entre otras¹¹.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las complicaciones cardiovasculares de SHE pueden estar presentes en el 40-60% de los pacientes y puede ser una causa importante de morbimortalidad, tanto en pacientes adultos como pediátricos^{38,47}.

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, 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; esta debe realizarse periódicamente ya que la afectación cardíaca puede aparecer hasta cinco años después del diagnóstico⁶⁹.

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 debiendo realizarse ecocardiografía. 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 no²³.

ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

La participación neurológica ocurre en el 50% de los casos de SHE. 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 comportamien-

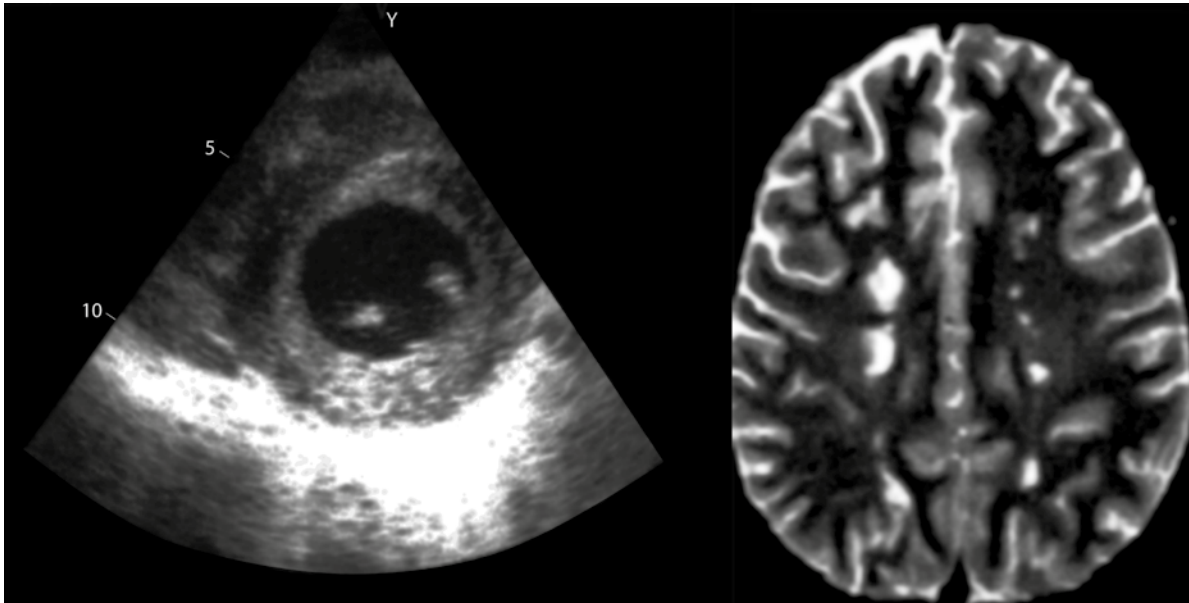


Foto 2. Primera imagen: RMN cardíaca en la que se observan hallazgos compatibles con fibrosis endomiocárdica de Löeffler y función de ventrículo derecho deprimida. Robles Gamboa et al. Libro de comunicaciones: 88ª reunión de La Sociedad Castellana De Cardiología: Fibrosis endomiocárdica secundaria a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

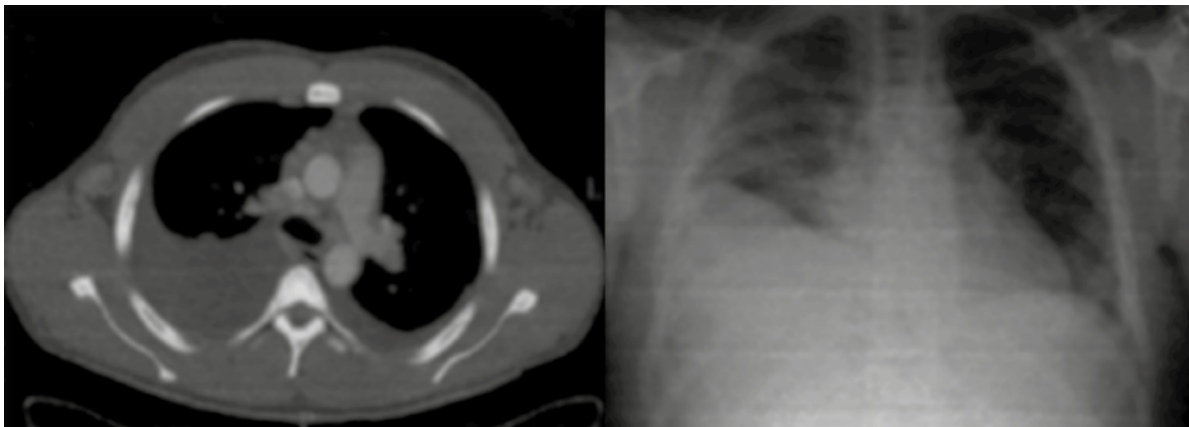


Foto 3. Rx de tórax y TAC que muestran efusión pleural bilateral. Extraído de Ndubuisi C et al. Eosinophilic Pleural Effusion. A Rare Manifestation of Hypereosinophilic Syndrome. Case report in Medicine. Volumen 2011.

to o ataxia. De modo ocasional se han descrito hemorragias cerebrales y meningitis eosinofílicas. Es la segunda causa de morbimortalidad luego de la afectación cardíaca¹¹.

ENFERMEDAD PULMONAR

Aproximadamente un 40% 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. Se deben descartar otras causas y sobre todo tumores de mediastino que tienen una presentación similar. Aproximadamente el 15-30% de los pacientes pueden desarrollar infiltrados focales o difusos (**Foto 3**). No apare-

cen alteraciones radiológicas relevantes en la mayoría de los casos y la historia de rinitis suele estar presente⁵⁰. El lavado puede demostrar un gran porcentaje de eosinófilos.

ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Aparece en un 20 a 40% de los casos. 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. La presentación clínica es variable, puede darse como un dolor abdominal de comienzo insidioso o agudo asociado o no a ictericia, retraso en el desarrollo ponderal, vómitos, diarrea y disfagia⁵².

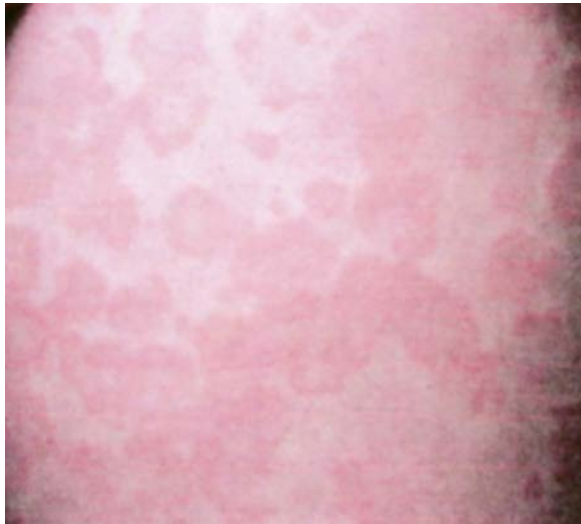


Foto 4. Manifestaciones cutáneas. Lesiones urticarianas coalescentes en muslo derecho. Extraído de Hill and Metry. Urticarial lesions in All-EO. Pediatric Dermatology.

ENFERMEDAD CUTÁNEA

Está presente en un 50% de los pacientes, la piel es uno de los órganos más frecuentemente implicados. Eritema, pápulas pruriginosas y nódulos en tronco y extremidades, urticaria y angioedema suelen ser descriptos. Las biopsias de las lesiones papulares o nodulares muestran infiltración perivascular de eosinófilos, neutrófilos y monocitos, sin vasculitis. Se puede manifestar con intenso prurito que ocasiona lesiones por rascado, es frecuente encontrar una historia típica de enfermedad atópica y erupciones de tipo macular, papulovesiculares o maculopapulares. En las mucosas (boca, nariz, faringe, esófago, estómago, ano y pene) pueden presentarse ulceraciones difíciles de distinguir de las que ocurren en otro tipo de síndromes hipereosinofílicos como la leucemia eosinofílica. Hay una alta prevalencia de afectación de la piel en pacientes CD3-CD4 + L-SHE, el 94% desarrollan lesiones de piel¹¹. 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 SHE FIP1L1/PDGFR α positivo³⁹ (**Foto 4**).

ENFERMEDAD RENAL

Las lesiones renales son muy raras, pueden aparecer glomerulopatías, proteinuria y hematuria, así como aumento del tamaño renal secundario a infiltración eosinofílica²³.

ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA

Se observa eosinofilia de valores superiores a 1500/mm³ (criterio diagnóstico). Otros hallazgos hematológicos incluyen tanto en médula ósea como en sangre periféri-

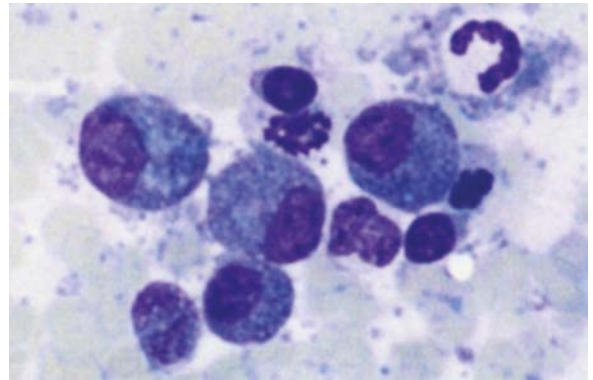


Foto 5. Frotis de médula ósea. Predominio de eosinófilos inmaduros (May Grünwald-Giemsa, x 1000). Extraído de Recio M, Baro J et al. Hipereosinofilia. Haematologica (ed. esp.).

ca: neutrofilia, basofilia, precursores inmaduros y grados variables de displasia. Frecuentemente aparecen anemia y trombocitopenia. En la biopsia de médula ósea, que es útil en el diagnóstico y seguimiento, puede observarse hiperplasia a expensas de eosinofilia (formas maduras y precursores). El paciente será derivado al hematólogo quien solicitará la aspiración biopsia de MO cuando no se encuentre una causa de eosinofilia identificable o cuando la eosinofilia es superior a $1,5 \times 10^9/l$ y/o persiste durante tres meses o va en aumento¹ (**Foto 5**).

OTROS HALLAZGOS

Se han descrito complicaciones oculares, derivadas de embolia retiniana, y reumatológicas, como artritis y sinovitis.¹

DIAGNÓSTICO

El SHE 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.

La variabilidad clínica y de pronóstico es una constante en todas las series de SHE y el diagnóstico se establece por exclusión, requiriéndose en muchos casos biopsia de órganos para evidenciar infiltración eosinofílica. Debido a que son varias las enfermedades que pueden cursar con eosinofilia, los estudios iniciales recomendados varían dependiendo de la sospecha clínica. Entre ellos podemos mencionar: hemograma, hepatograma, creatinfosfoquinasa, función renal, troponinas, triptasa, dosaje de inmunoglobulinas, ECG, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiología y TAC de tórax, TAC abdominal y biopsias tisulares. Respecto a la evaluación hematológica, se requiere punción biopsia de médula ósea para examinar la celularidad, aumento en la expresión de CD34 y cambios displásicos, entre otros. Es crucial el desarrollo de un panel estandarizado de pruebas clínicas y de laboratorio para la eva-

luación en grandes cohortes de pacientes. Para este fin, los valores normales deben ser establecidos para la eosinofilia tisular en diferentes órganos y para una gran variedad de factores genéticos, citoquinas y marcadores celulares asociados con eosinofilia y/o activación de eosinófilos^{23,39}.

Luego de excluir las causas secundarias, la evaluación diagnóstica de las eosinoflias primarias se basa en una combinación de la revisión de la morfología de la sangre y médula ósea, la citoquímica estándar, la hibridación fluorescente *in situ*, inmunocitometría de flujo y la evaluación de la clonalidad de células T. Análisis citogenético para la traslocación de 4q12,5q,31-q 33 o 8p11-13, para detectar evidencia histopatológica hacia la serie mieloide aguda o crónica o trastorno mieloproliferativo (**Figura 3**).

DIAGNÓSTICOS 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 representadas por valores más elevados. 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 eosinofilia³.

Dentro de los diagnósticos diferenciales podemos considerar los siguientes:

Trastornos inmunológicos: la eosinofilia se puede asociar a inmunodeficiencias primarias y secundarias como:

- **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). El eccema dentro del primer mes de vida es una característica fundamental. Un niño con eccema más allá del primer mes de vida ya descarta *a priori* un síndrome de hiper-IgE. El resto de los síntomas suelen ser de inicio más retrasado y son pacientes que presentan una facies característica. 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 es-

queleto. Dado que no siempre está disponible el estudio genético (mutaciones en STAT3 y TyK2) el diagnóstico bien puede basarse en el score de Grimbacher³.

- **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, hipogammaglobulinemia e hiper-IgE³.
- **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 eosinofilia²³.
- **Rechazo de trasplante de órganos sólidos** (pulmón, riñón e hígado)²³.

Patología alérgica: las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias tanto superior como inferior y de la piel son causa frecuente de elevados recuentos de eosinófilos.

- **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. En la rinitis no alérgica asociada a eosinofilia (NARES), los pacientes presentan tendencia a desarrollar poliposis y eosinofilia en la secreción nasal³.
- **Asma bronquial:** Es la enfermedad respiratoria que más frecuentemente se asocia a eosinofilia periférica y en el esputo inducido, cursa con inflamación crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos productiva que empeora por la noche o en las primeras horas de la mañana, a diferencia de SHE que se caracteriza por presentar tos crónica persistente no productiva. El asma se asocia con un menor o mayor grado de obstrucción al flujo aéreo (no presente en SHE) la mayoría de las veces reversible de forma espontánea o con tratamiento³.
- **Bronquitis eosinofílica:** Es un desorden pulmonar aso-

ciado con eosinofilia que cursa con tos sin expectoración y con eosinofilia en el esputo inducido y frecuentemente en sangre periférica. Esta entidad no asocia obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad. Presenta un porcentaje del 3% en el análisis de esputo inducido, siendo el tratamiento de primera línea los esteroides²³.

- **Dermatitis atópica:** es una enfermedad inflamatoria de la piel de diagnóstico estrictamente clínico, 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, se 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. También se encuentra una desregulación en la apoptosis con prolongación de la vida media de los eosinófilos.²³
- **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 leve, moderada o grave. El dosaje de triptasa sérica total es un marcador totalmente específico para el diagnóstico de mastocitosis sistémica y deberá ser ≥ 20 ng/ml. La relación entre la triptasa total y la β -triptasa también deberá ser ≥ 20 ng/ml. En los pacientes sin afectación sistémica los niveles de triptasa son normales o están levemente elevados. En la anafilaxia se encuentra elevada tanto la triptasa sérica total (α y β) como la β -triptasa, pero la relación entre ellas es ≤ 10 ng/ml. El diagnóstico de mastocitosis sistémica se basa en la demostración de acúmulos focales de mastocitos con histología típica y determinadas propiedades citomorfológicas en la biopsia de médula ósea. Como criterio mayor presenta infiltrados con ≥ 15 mastocitos y como criterio menor, células especuladas $>25\%$ ²³.
- **Otras:** los eosinófilos tienen un papel importante en la urticaria crónica, especialmente en la autoinmune y en el angioedema. En estos pacientes deberán buscarse causas primarias ocultas que puedan revelar el factor desencadenante para poder lograr un esquema de tratamiento apropiado. También se ha comprobado la existencia de un infiltrado inflamatorio en parte a expensas de eosinófilos, en los casos de urticaria retardada por presión²³.

Neoplasias: Puede observarse eosinofilia en algunos síndromes paraneoplásicos así como en tumores primarios. En las enfermedades hematológicas la eosinofilia es originada por células neoplásicas que *per 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 citoquinas que favorecen la eosinofilo-poyesis 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}.

Enfermedades dermatológicas: puede darse eosinofilia en casos raros de fascitis eosinofílica, pénfigo bulloso y celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)²³.

Enfermedades pulmonares: las neumonías eosinofílicas aguda y crónica presentan infiltrados pulmonares e incremento del número de eosinófilos en sangre periférica y/o en el tejido pulmonar en algún momento de su evolución. A diferencia de SHE el paciente presentará tos, disnea, fiebre, malestar, mialgias, sudores nocturnos y dolor pleurítico e infiltrados pulmonares debido a la presencia de acumulación de células inflamatorias con un predominante infiltrado de eosinófilos.

La neumonía eosinofílica aguda tiene una presentación súbita asociada generalmente a hipoxia de moderada a severa que puede poner en riesgo la vida del paciente y a diferencia de la crónica, es una forma benigna, de presentación insidiosa con menor repercusión ventilatoria. En ambos casos, una vez definido el diagnóstico, hay una respuesta favorable al tratamiento con glucocorticoides; la base de este tratamiento al parecer se fundamenta en el vínculo existente con enfermedades inmunoalérgicas subyacentes como son: rinitis alérgica, sinusitis, asma y atopia.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (APBA) debida a la respuesta inmunoalérgica a múltiples antígenos de varias especies de *Aspergillus* que colonizan la vía aérea se caracteriza por presentar infiltrados pulmonares fijos o cambiantes, eosinofilia en esputo y en sangre. Es causada por *Aspergillus fumigatus* y menos frecuentemente por *Candida albicans*, *Aspergillus terreus* y otros. Afecta predominantemente a pacientes con asma y fibrosis pulmonar³.

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 patoló-

gica de eosinófilos gastrointestinales. 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 se caracteriza por dolor abdominal, diarrea (con o sin hemorragia), dispepsia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y síntomas de enteropatía proteínorrea (como inflamación hinchazón y edema). 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^{3,39}.

TRATAMIENTO

El manejo adecuado de la terapia de elección en SHE requiere varias consideraciones incluyendo grado de eosinofilia, disfunción de órganos diana asociada y fisiopatología subyacente.

El objetivo del tratamiento de SHE consiste en descender los niveles aumentados de eosinófilos en sangre y en los tejidos, evitando el daño tisular producido por la infiltración eosinofílica con la consecuente liberación de sustancias tóxicas granulares y citoquinas. El tratamiento incluye glucocorticoides como la prednisona y agentes citostáticos como hidroxurea, clorambucil y vincristina. También se puede utilizar como tratamiento interferón-alfa, este se debe administrar en inyecciones frecuentes. 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. La decisión de tratar depende en gran medida de la presentación inicial y los datos de laboratorio^{5,65,66}.

Las investigaciones están acercando nuevas terapias de tratamiento para SHE encargadas de controlar el crecimiento de células malignas con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa como imatinib, dasatinib y nilotinib. La terapia con anticuerpos monoclonales parece ser prometedora como tratamiento del SHE. El recuento de eosinófilos en sangre periférica continúa siendo 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 el tejido no es del todo coincidente. 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.

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. 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 SHE 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. 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^{2,5,18,21}.

GLUCOCORTICOIDES (GC)

Los corticosteroides han sido uno de los agentes terapéuticos ampliamente utilizados y más eficaces en el tratamiento de SHE. En un estudio multicéntrico que incluye 188 pacientes, se encontró que el 81% había sido tratado inicialmente con esteroides. La mediana de la dosis de prednisona o equivalente de esteroides fue de 40 mg al día. Casi el 75% respondió con esteroides de mantenimiento por un cierto período de tiempo, con una dosis media de 10 mg de prednisona diariamente. La duración del tratamiento varió de 2 meses a 20 años. El 85% de los pacientes con monoterapia de esteroides tuvo una remisión parcial o completa dentro del mes de tratamiento³³.

La respuesta a la terapia con corticosteroides es generalmente rápida, con valores de eosinofilia que resuelven en cuestión de horas. SHE fenotipo puede ayudar a predecir la capacidad de respuesta a la terapia con esteroides⁵³.

Algunos informes sugieren que los pacientes con elevados niveles de IgE pueden tener mayor respuesta a glucocorticoides. En los pacientes con L-SHE se ha demostrado una respuesta favorable a la terapia con esteroides aunque la dosis requerida para provocar una respuesta puede variar⁵⁴.

Los esteroides pueden disminuir los niveles aberrantes de CD3- CD4 +, células T en L-SHE. Los pacientes con variantes M-SHE generalmente se cree que son menos sensibles a la terapia con esteroides. La dosis inicial recomendada de prednisona es 0,5 a 1 mg / kg al día, aunque si la eosinofilia y los síntomas no son graves, una dosis inferior puede intentarse primero y se valora según el caso. Dado el número de complicaciones asociadas con la terapia crónica con corticosteroides puede ser deseable mantener la terapia con un agente economizador de esteroides cuando sea posible^{25,38}.

Uno de los efectos más importantes de los glucocorticoides es la inhibición de la producción de citoquinas estimulantes de eosinófilos como el GM-CSF y la IL-5.⁶⁶

La reducción global del recuento de eosinófilos periféricos y tisulares, 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 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 y ha dado lugar a fibrosis endomiocárdica la administración de glucocorticoides es menos probable que resulte en la regresión de los cambios cardíacos.

Los GC no siempre son efectivos y se pueden utilizar agentes adicionales o alternativos en pacientes con poliglobulia de tipo maligna con alto riesgo de vida con posibilidades de presentar un síndrome de lisis tumoral por el tratamiento. Se describen en la bibliografía estrategias para evitar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides por períodos prolongados. Muchos autores sugieren agregar una segunda droga como hidroxiurea o interferón alfa. También se ha desarrollado el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que estimula 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.^{41,65}

En caso de no responder al tratamiento con corticoides, se deberá optar por una droga de segunda línea: hidroxiurea, interferón alfa u otros citotóxicos^{1,2,65}.

HIDROXIUREA

La hidroxiurea es un agente de segunda línea para el tratamiento de SHE. Es fácilmente disponible y de bajo costo, por lo que es una opción terapéutica razonable. Actúa limitando el desarrollo de eosinófilos en lugar de actuar directamente en los eosinófilos periféricos; esto lleva a un inicio de acción más lento que el de los corticoides³⁸.

Algunos estudios han indicado que es un agente de combinación eficaz. En un ensayo prospectivo con 15 pacientes con FIP1L1-PDGFR α negativo (SHE F/P-negativo) y sin antecedentes de tratamiento se inició un curso con 2 g de hidroxiurea y prednisona 1 mg/kg/día dando lugar a una remisión completa en el 60% de los pacientes y parcial en el 40%.⁶⁷

La dosis varía de 1 a 2 g/día, comenzando con 0,5/1 g/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.

ca. El efecto terapéutico no suele alcanzarse antes de las 2 semanas de tratamiento. Generalmente la hidroxiurea no debe ser utilizada solo como monoterapia inicial y puede ser más eficaz cuando se utiliza en combinación con corticosteroides o interferón- α ³⁸.

INTERFERÓN ALFA (IFN- α)

El interferón-alfa (IFN- α) afecta a múltiples líneas celulares teniendo eficacia potencial en una variedad de subtipos de SHE. El fármaco se dirige a los eosinófilos pero también se ha demostrado que inhibe la proliferación de las células CD4 T y la producción de IL-5 por células CD3 T CD4 + *in vitro*. Este agente inicialmente se mostró beneficioso en pacientes que no eran sensibles a la terapia con corticosteroides e hidroxiurea³⁸.

Los efectos clínicos beneficiosos de esta droga se deben a 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. El IFN α colabora en la mejoría y/o remisión de la hepatomegalia, la esplenomegalia y la hepatoesplenomegalia. Es efectivo en el tratamiento de las afecciones dermatológicas asociadas al SHE como los nódulos y las pápulas pruriginosas. También provoca una mejora de la función cardiovascular y la insuficiencia cardíaca congestiva, revierte cambios electrocardiográficos, resolución de infiltrados pulmonares y control de los síntomas respiratorios⁶⁶.

El agregado de hidroxiurea en bajas dosis (500 mg/día) potenciaría el efecto del IFN sin aumentar su toxicidad.

En un estudio multicéntrico, 46/188 pacientes habían sido tratados con IFN- α a una dosis media de 14 millones de unidades por semana. Doce habían recibido el agente como monoterapia, dos lograron una remisión completa y cuatro una remisión parcial. Cuando se utilizó como terapia de combinación con corticosteroides se logró una remisión completa o parcial en 18/24 pacientes. IFN- α fue discontinuado en aproximadamente el 90% de los pacientes, principalmente debido a la intolerancia y la falta de eficacia³³. Cuando se inicia IFN- α , algunos pacientes desarrollan síntomas gripales como fatiga y mialgias que tienden a mejorar rápidamente. Otros efectos secundarios como la mielosupresión, aumento de transaminasas, formación de autoanticuerpos, depresión e ideación suicida disminuyen con el tiempo cuando se inicia IFN- α a una dosis baja³⁸.

IFN- α sigue siendo una opción terapéutica viable, sobre todo para la variante F/P-negativos de SHE ya que antagoniza las respuestas Th2 *in vitro* descendiendo los niveles de síntesis de IL-5 por las células CD3-CD4+³⁸.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA

El *mesilato de imatinib* (Gleevec[®]). El imatinib es un derivado de 2-fenilamino pirimidina que funciona como un

inhibidor específico de una cantidad de enzimas tirosina quinasa. Este ocupa el sitio activo TK, iniciando una disminución en su actividad. El imatinib es rápidamente absorbido al ser administrado por vía oral, y posee una muy elevada biodisponibilidad: el 98% de una dosis oral alcanza el torrente sanguíneo. El metabolismo del imatinib ocurre en el hígado y es mediado por algunas isozimas del sistema citocromo P450, incluyendo CYP3A4 y, en menor cantidad, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. El principal metabolito derivado, N-demetil piperazina, es también activo. La principal vía de eliminación es biliar y fecal; solo una pequeña fracción de la droga es excretada en la orina.

Existe un gran número de enzimas TK en el cuerpo, incluyendo los receptores de insulina. El imatinib es específico para el dominio TK en el cromosoma filadelfia *abl* (del inglés *Abelson proto-oncogene*), *c-kit* y el receptor FCDP-R (factor de crecimiento derivado de plaquetas).

Cada uno de los sitios activos de la tirosina quinasa tienen un sitio de unión para el ATP. La actividad enzimática catalizada por una tirosina quinasa es la transferencia del terminal fosfato desde el ATP a los residuos de tirosina en sus substratos, un proceso conocido como fosforilación proteica de la tirosina. El imatinib actúa mediante la unión al mismo sitio que el ATP de la tirosina quinasa alterada e inhibiendo la actividad enzimática de la proteína en forma competitiva.

El imatinib es completamente selectivo para *bcr-abl* –esto hace que también inhiba otros blancos mencionado previamente (*c-kit* y PDGF-R), pero no otras tirosina quinasa conocidas. El imatinib también inhibe la proteína *abl* de células no cancerígenas pero estas células normalmente tienen tirosina quinasa redundantes adicionales las cuales permiten continuar la función aun si la tirosina quinasa *abl* es inhibida. Algunas células tumorales, sin embargo tienen una dependencia de *bcr-abl*⁷. La inhibición de la tirosina quinasa *bcr-abl* también estimula su entrada dentro de núcleo, donde es incapaz de llevar a cabo cualquiera de sus funciones normales como antiapoptótico^{8,9}.

Es inhibidor de primera generación de la tirosina quinasa. Existe un grupo de pacientes que poseen una deleción en el cromosoma 4q12 lo que genera una yuxtaposición de los genes PDGFRA y FIP1L1 (FIP1L1PDGFRA). Dicha fusión origina una tirosina quinasa para PDGFRA constitutivamente activa originando el aumento de la proliferación 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. En ellos es la terapéutica de elección^{8,44}.

En el caso del SHE que no posee la mutación FIP1L1-PDGFRA el uso de imatinib es controvertido, sin embargo algunos pacientes demostraron una respuesta que suele ser más lenta y con requerimiento de dosis más altas que

pacientes con la variante mieloproliferativa, es por esto que su uso estaría indicado como terapéutica refractaria a los glucocorticoides y otros tratamientos^{4,18,33,43}. Logra una supresión efectiva pero no elimina el clon FIP1L1-PDGFRA. Puede generar *shock* cardiogénico con acortamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y necrosis miocárdica aguda, por lo cual se recomienda el uso profiláctico de corticoides los primeros 7 a 10 días del tratamiento con imatinib^{4,17,43,44}.

Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva después de iniciar la medicación debido a la liberación de eosinófilos citotóxicos dentro del miocardio. Esta complicación se ha demostrado en pacientes que presentan elevación de troponina en suero. Algunos pacientes desarrollan oligospermia como efecto colateral³⁸.

En un estudio multicéntrico de 188 pacientes tratados con imatinib; 18 pacientes varones dieron positivo para la fusión F/P. Diecisiete pacientes F/P-positivos fueron tratados con imatinib a una dosis media de 400 mg al día; el 88% tuvieron una remisión completa. Solo dos pacientes no tuvieron respuesta. Es de destacar que el 23% de los pacientes F/P-negativos tratados con imatinib exhibió algún tipo de respuesta terapéutica a este agente.³³ Imatinib es efectivo tanto en pacientes con fusión F/P + como en los que presentan la mutación F/P -.

Es de destacar que si bien se ha demostrado que puede haber una remisión molecular completa con imatinib tras el cese de la terapia la evidencia del gen de fusión F/P a menudo reaparece lo que indica la presencia de una población de vástago de células F/P-positivo que persiste durante todo el tratamiento. Existe la preocupación que los pacientes con el cese del tratamiento o con un tratamiento con dosis subóptimas de imatinib puedan desarrollar clones resistentes. No son recomendables dosis inferiores a 100 mg al día³⁸.

El imatinib se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con **SHE F/P-positivo**. Debido a su potencial beneficio y al modesto perfil de efectos secundarios puede ser una razonable opción para tratar en particular a los pacientes que presentan indicadores de **SHE** mieloproliferativo. Sin embargo, muchos pacientes F/P-negativos no tendrán respuesta o tendrán una respuesta parcial al tratamiento, incluso a dosis más altas que las que se utilizan para el tratamiento de pacientes F/P-positivos.³⁸ Otros dos inhibidores de la tirosina quinasa son el *nilotinib* y *sorafenib*.

Han demostrado en modelos murinos como en estudios *in vitro* en humanos eficacia contra la fusión nativa F/P, así como en la mutación T674I. Sin embargo los estudios clínicos en este tipo de pacientes han demostrado baja eficacia. Se requieren estudios clínicos adicionales para demostrar resultados en SHE³⁸.

Otro inhibidor de la tirosina quinasa es el *desatinib*. Se han descrito casos de pacientes con resistencia a imatinib, en los que se han identificado otras mutaciones en el gen que codifica para el PDGFRA. En estos pacientes se viene estudiando como alternativa terapéutica⁷⁰.

Ponatinib, otro inhibidor de la tirosina quinasa, se ha demostrado para inhibir la proliferación de FIP1L1-PDGFRΑ-positivo siendo dependiente de la dosis. Ponatinib es también un potente inductor de la apoptosis de los eosinófilos neoplásicos.

Se necesitan más estudios clínicos para determinar si estos resultados se pueden traducir a la eficacia clínica en pacientes con SHE.

En resumen, mientras que otros inhibidores de la tirosina quinasa se encuentran en etapa experimental, el imatinib es actualmente la opción más efectiva³⁸.

MEPOLIZUMAB Y AGENTES INMUNOMODULADORES

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 SHE mieloproliferativo y los que presentan la mutación FIP1L1-PDGFRΑ. La dosis es de 100 mg cada cuatro semanas por vía subcutánea. Su uso está disponible *para* pacientes con enfermedad refractaria y riesgo de vida o en pacientes que no han respondido a otras terapias. Actualmente, en Europa y EE.UU., ha sido aprobado para su uso en asma refractaria siendo la dosis aprobada en esta patología significativamente menor que la dosis utilizada en los estudios de investigación publicados a la fecha sobre SHE^{62,71}.

Ha sido estudiado en el síndrome de hipereosinofilia basado en el rol de las citoquinas como una diferenciación, activación y factor de supervivencia para los eosinófilos. Estudios clínicos han ayudado a demostrar la relativa seguridad y eficacia del uso mepolizumab a largo plazo como economizador de esteroides en el tratamiento F/P-SHE negativo.

Los pacientes mostraron reducciones significativas en los recuentos de eosinófilos en sangre, así como de los niveles de neurotoxina derivada de eosinófilos implicada en el tejido y el daño vascular. La seguridad global de mepolizumab fue establecida mediante un estudio de seguimiento de 78 pacientes con la administración continua del fármaco⁶².

Mepolizumab se continuó a 750 mg con un intervalo de dosificación media de 9-12 semanas; y con una duración de 251 semanas. Cuando se ajustaron los eventos adversos para la exposición del medicamento, la tasa fue similar a la del grupo de placebo del estudio inicial. Cuatro sujetos presentaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, incluyendo la expansión clonal de células T.

En general, estos estudios han ayudado a demostrar la relativa seguridad y eficacia del uso mepolizumab a largo plazo como economizador de esteroides en el tratamiento F/P-SHE negativo.

Del mismo modo, reslizumab es un anticuerpo anti-IL-5 monoclonal que se ha estudiado en otros trastornos eosinofílicos, SHE y gastroenteritis eosinofílica. Es capaz de suprimir la eosinofilia durante al menos 12 semanas en dosis de cuatro sujetos con SHE refractarios al tratamiento. Se requieren más estudios para determinar el papel potencial de reslizumab en el tratamiento de SHE ya que hay pocos datos en la actualidad.⁷¹

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal contra CD52, una glicoproteína de superficie presente en las células T, células B, monocitos, macrófagos, células NK y eosinófilos. Ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

Se requieren estudios adicionales para determinar si los beneficios pueden ser mayores que el riesgo de su uso. Actualmente se recomienda que el tratamiento con alemtuzumab sea reservado para los pacientes con enfermedad grave refractaria a las terapias estándar^{38,71}.

TERAPIAS CITOTÓXICAS

Varios agentes citotóxicos se han intentado utilizar como terapia de mantenimiento para HE, incluyendo ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, busulfán y clorambucilo. Los informes de eficacia son limitados, y estos agentes tienen perfiles de efectos secundarios significativos. En un gran estudio multicéntrico retrospectivo, la ciclosporina fue el agente citotóxico más utilizado, pero el 82% de los pacientes tratados presentaron intolerancia a la medicación. Con vincristina se ha reportado regresión de la enfermedad particularmente en pacientes pediátricos. Estos agentes generalmente no se recomiendan como primera línea de tratamiento³⁸.

TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE

Se considera su indicación en pacientes que no fueron sensibles a los regímenes terapéuticos estándar.

El trasplante de células puede ser una opción en subgrupos particulares de pacientes como aquellos F/P-positivos, o que no responden a imatinib o pacientes con L-SHE en el progreso a linfoma. Existen altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento, por lo que este debe ser considerado cuando realmente el paciente pueda ser beneficiado con esta terapia³⁸.

FUTURAS Y NUEVAS TERAPIAS

Está claro que los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad han abierto nuevas vías para el tratamiento. Como el conocimiento sigue en desarro-

llo, otras terapias deben ser consideradas. Se encuentran en curso estudios sobre la base de algunas de estas nuevas terapias y otros componentes moleculares que pueden ser dianas terapéuticas razonables a seguir en el futuro.

BENRALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el componente receptor de IL-5 IL-5R α . La unión de benralizumab tiene varios efectos, incluyendo la inhibición de IL-5-mediada por la activación del receptor de IL-5, la mejora de anticuerpos mediada por eosinófilos y la inducción de una potente actividad proapoptótica eosinofílica^{38,60,71}. Esta terapia se muestra potencial en el tratamiento de SHE y los ensayos clínicos están actualmente en curso (clinicaltrials.gov, NCT02130882).

Se piensa que la orientación IL-5R α puede producir una más efectiva reducción de los eosinófilos que la terapia dirigida a IL-5 en sí, como otros factores eosinofilo-poyéticos pueden eludir el requisito para IL-5 en algunos casos³⁸.

En un ensayo de fase I en pacientes asmáticos, la eosinofilia se redujo de una manera dependiente de la dosis de benralizumab con eosinopenia que dura más de 12 semanas en los grupos de dosis más altas⁶⁰.

Hay moléculas específicas importantes para la supervivencia de eosinófilos que pueden llegar a ser posibles dianas terapéuticas.

Se ha demostrado que el anti-Siglec-8 puede inducir directamente la apoptosis de los eosinófilos humanos, haciendo de esta una posible ruta terapéutica.⁶⁴ Además, la interferencia con moléculas de señalización eosinofílica inhibidora, tales como CD172a, pueden afectar el reclutamiento de eosinófilos a los tejidos y la supervivencia. La interrupción de la migración de eosinófilos puede ser una estrategia terapéutica eficaz.

CCR3

Es una de quimioquina de eosinófilos, selectiva para el reclutamiento de eosinófilos a ciertos tejidos. Los anticuer-

pos neutralizantes a CCR3 y su ligando CCL11, están siendo investigados actualmente en sujetos humanos⁶⁸.

NATALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal contra VLA-4, una integral crucial para el reclutamiento de eosinófilos al pulmón. Si bien está comercialmente disponible bajo condiciones especiales para el tratamiento de la esclerosis múltiple, no hay estudios en pacientes con SHE⁶⁸.

PROSTAGLANDINA D2 Y SU RECEPTOR CRTH2

También se han propuesto como posibles dianas terapéuticas debido a su papel en la movilización de eosinófilos, activación y quimioatracción. A medida que más información se aclare con respecto a la biología de los eosinófilos, su activación y migración, se requerirán más estudios para determinar cómo estos blancos terapéuticos pueden ser dirigidos de forma segura y efectiva⁶⁰.

CONCLUSIONES

Décadas de esclarecimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de SHE han revelado como premonitorias las descripciones iniciales que identifican grupos distintos de pacientes con síntomas diferentes.

El SHE representa un espectro de enfermedades donde se observa un incremento de eosinófilos periféricos y/o que infiltran diferentes órganos provocando daño tisular. Las clasificaciones fenotípicas continúan evolucionando. Los avances en la investigación y la tecnología han permitido la caracterización de algunas formas de SHE a nivel molecular y esta comprensión se ha traducido en un mejor diagnóstico y en un enfoque de tratamiento más personalizado. Como los ensayos clínicos continúan y se identifican nuevos objetivos terapéuticos, el conocimiento de SHE avanza y en última instancia es lo que resultará en una mejor atención y calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gotlib J World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:678–688
2. Roufosse F, Weller PF Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1):39–44
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 crónica e síndrome hipereosinofílica idiopática. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32:395-401.
5. Santos A, Loureiro C, Chieira C. Síndrome hipereosinofílica idiopática: Un caso clínico. *Rev Port Imunolergologia* 2008; 16(1): 93-105.
6. Camus P Eosinophilic pneumonia (pulmonary infiltrates and eosinophilia). In: *Pneumotox Online, the drug-induced respiratory disease website*. Available at: <http://www.pneumotox.com/pattern/view/4/Lc/eosinophilic-pneumonia-pulmonary-infiltratesand-eosinophilia/?page=2> Accessed May 2012; 10, 2015.
7. Rossert J Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60:804–817.

8. Klion A. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-3741.
9. Criado PR, Avancini J, Santi CG et al Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses, and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012; 14: 577-582.
10. Gill GV, Bell DR Strongyloides stercoralis in former Far East prisoners of war. *Br Med J*. 1979; 2:572-574 *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 50:240 - 251.
11. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83(10):2759-2779.
12. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS et al Clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981; 58:1012-1020.
13. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ et al Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary reports. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1292-1302.
14. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(1): 75-83.
15. Venkatesh C, Mahender E, Janani S, et al. Hypereosinophilic Syndrome. *Indian Journal Pediatrics* 2006; 73 (3): 237-239.
16. Keiser PB, Nutman TB Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *ClinMicrobiol* 2004; Rev 17(1):208-217
17. Kaplan MH, Hall WM, Susin M et al Syndrome of severe skin disease, eosinophilia, and dermatopathic lymphadenopathy in patients with HTLV-II complicating human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1991; 91:300-309.
18. Harley WB, Blaser MJ Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia. *J Infect Dis* 1994; 18:627-629.
19. Angelis M, Yu M, Takamishi D et al Eosinophilia as a marker of adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 1996; 183(6):589-596.
20. Klion A Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60:293-306.
21. Gleich GJ, Leiferman KM, Padanani A et al Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359(9317):1577-1578.
22. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib 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; 348:1201-1214
23. Chun-Chieh K, Liang-Shiou O, Shy-Jae L, mJing-Long H. Childhood Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: Report of a Case. *Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology*. 2002; 20:121-126.
24. Parasites Home, Strongyloidiasis. Resources for health professionals. Centers for Disease Control and Prevention web site. http://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html Page last updated January 6, 2012. Page last reviewed July 19, 2013. Accessed October 23, 2014.
25. Gleich G, Leiferman M. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 271-285.
26. Chusid MJ, Dale CD, West BC, Wolff SM The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:1-27.
27. Simon H-U, Rothenburg ME, Bochner BS et al Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:45-49.
28. Srinivasan A, Lavanya R, Sankar J. Steroid-unresponsive hypereosinophilic syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2011; 31: 273-277.
29. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric Hypereosinophilic Syndrome (HES) Differs From Adult HES. *Journal Pediatrics*. 2005; 146: 134-136.
30. Fainboim, Geffner. Introducción a la inmunología humana. 6ª edición. Buenos aires. Editorial Médica Panamericana. 2011; cap 21: 510-513.
31. Hill A, Metry D. Urticarial Lesions in a Child with Acute Lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatric Dermatology*. 2003; 20 (6): 502-505.
32. Moayeri H, Oloomi Z. Hypereosinophilic syndrome: report of a case and review of literature. *Acta Medica Iranica*. 2006; 44(4): 285-287.
33. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1319-1325.
34. Pardanani A, Ketterling RP, Li C-Y et al FIP1L1-PDGFRα in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res* 2006; 30(8):965-970.
35. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P et al Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1. In: Serdlow S, Harris NL, Stein H et al (eds) World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008; pp 68-73.
36. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(2):158-164
37. Roufosse F, Cogan E, Goldman M Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007;27(3):551-560.
38. Cogan E, Roufosse F Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(3):275-290.
39. Greca A, Gallo R, Parodi R. Medicina ambulatoria. 1º edición. Rosario. Editorial Corpus. 2007; 403-409.
40. Rious JD, Stone VA, Daly MJ et al Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1086-1094.
41. D'Orazio J, Pulliam J. Hypereosinophilic Syndrome Presenting as Acute Myocardial Infarction in an Adolescent. *J Pediatr* 2011. 158:685.
42. Furuta GT, Forbes D, Boey C et al Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:234-238.
43. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP et al Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310(25):1621-1626.
44. Khoury P, Herold J, Alpaugh A et al Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's syndrome) is a multilignage cell-cycling disorder. *Haematologica* 2014; 100(3):300-307.
45. Valent PV, Klion A, Horny H-P et al Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3):607-612.
46. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):415-441.
47. Ogbogu PU, Rosing DR, McDonald KH Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):457-475.
48. Spry CJF, Davies J, Tai PC et al Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *QJ Med* 1983; 52(1):1-22.
49. Moore PM, Harley JB, Fauci AS Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102(1):109-114.
50. Wechsler ME Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):477-492.
51. Khoury P, Grayson PC, Klion AD Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 474-483.
52. Zuo L, Rothenberg ME Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27(3):443-455.
53. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM The hypereosinophilic syndrome: dramatic response to therapeutic intervention. *Trans Assoc Am Phys* 1977; 90:135-144.
54. Bush RK, Geller M, Busse WW et al Response to corticosteroids in the hypereosinophilic syndrome. Associated with increased serum IgE levels. *Arch Intern Med* 1978; 138:1244-1246.
55. de Lavareille A, Roufosse F, Schmid-Grendelmeier P et al High serum thymus and activation-regulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:476-479.

56. Dahabreh JJ, Giannouli S, Zoi C et al Management of hypereosinophilic syndrome: a prospective study in the era of molecular genetics. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(6):344–354.
57. Zielinski RM, Lawrence WD Interferon-alpha for the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113(9):716–718.
58. Roufosse F Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009; 94(9):1188–1193.
59. Sadovnik I, Lierman E, Peter B et al Identification of ponatinib as a potent inhibitor of growth, migration, and activation of neoplastic eosinophils carrying FIP1L1-PDGFR α . *Exp Hematol* 2014; 42:282–293.
60. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS et al Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:563–571.
61. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE et al Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358(12):1215–1228.
62. Roufosse F, Kahn J-E, Gleich GJ et al Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:461–467.
63. GlaxoSmithKline. Compassionate use of mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [4/2014]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00244686>; NCT00244686
64. Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC et al Siglec-8 as a drug able target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacology Therapy* 2012; 135:327–336.
65. 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.
66. Butterfield J.H., Weiler C.R. Treatment of Hypereosinophilic Syndromes- The First 100 Years. *Seminars in Hematology*. 2012; 49(2): 182-191.
67. Dahabreh JJ, Giannouli S, Zoi C et al Management of hypereosinophilic syndrome: a prospective study in the era of molecular genetics. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(6):344–354.
68. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 50:240–251.
69. Saad Romina, Morales Rosana, Trinidad Mariel, Müller Cristian, Franco Pablo, Rodríguez Tacacuwa Juan, Gaitán Cristina. Síndrome Hipereosinofílico con Angioedema Recurrente: reporte de un caso clínico. *Rev – Am med- resp Vol 16 N° 4 Diciembre 2016*
70. Ikezoe T, Togitani K, Tasaka T, Nishioka C, Yokoyama A. Successful treatment of imatinib-resistant hypereosinophilic syndrome with nilotinib. *Leuk Res* 2010; 34 (8): e200-1.
71. BJH-Guideline for the investigation and management of eosinophilia – 2017. John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*.