

XXXIV Jornada Científica Estudiantil Nacional
Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey
Orden “Carlos J. Finlay”
Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas

Eosinófilo y síndrome hipereosinofílico. Desde una panorámica histológica y clínica.

Eosinophil and hypereosinophilic syndrome. From a histological and clinical
overview.

Autores: Christian José Arencibia Pagés¹

Aylen González Agramonte²

Tutor: Yaima de la Caridad Alvarez Marín³

Asesor: Circe Pagés Rubio⁴

¹ Estudiante de 1er año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Camagüey, Cuba. Email: arencibiapages@gmail.com. Teléfono móvil: +5355601132.

² Estudiante de 2do año de Medicina. Alumna Ayudante de Oftalmología. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Camagüey, Cuba.

³ Especialista de primer grado en Histología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Departamento de Histología. Camagüey, Cuba.

⁴ Especialista de primer grado en Alergología. Especialista primer grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

2023

“Año 65 de la Revolución”

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades eosinofílicas representan una amplia gama de condiciones patológicas caracterizadas por diversos grados de hipereosinofilia sanguínea y/o tisular persistente, con potencial disfunción de órganos diana.

Objetivo: actualizar el conocimiento sobre el síndrome hipereosinofílico partiendo de las características histológicas del eosinófilo. **Método:** se realizó un estudio teórico-reflexivo para lo cual se consultaron 20 fuentes bibliográficas en las bases de datos SciELO, Elsevier y Springer. Se empleó Google Académico como motor de búsqueda. **Conclusiones:** La heterogeneidad en la patogenia del síndrome hipereosinofílico hace mucho tiempo fue reconocida. Diferenciar entre sus subtipos se está volviendo cada vez más importante con el advenimiento de mejores diagnósticos y terapias, que pueden ser más o menos efectivas dependiendo de la etiología de la eosinofilia. A efectos prácticos, para atención primaria, es relevante que en pacientes con hipereosinofilia y manifestaciones clínicas se piense en esta patología.

DeCS: eosinófilo, eosinofilia, síndrome hipereosinofílico.

ABSTRACT

Introduction: Eosinophilic diseases represent a wide range of pathological conditions characterized by varying degrees of persistent blood and/or tissue hypereosinophilia, with potential end-organ dysfunction. **Objective:** update knowledge about hypereosinophilic syndrome based on the histological characteristics of the eosinophil. **Method:** a theoretical-reflexive study was carried out for which 20 bibliographic sources were consulted in the SciELO, Elsevier and Springer databases. Google Scholar was used as the search engine. **Conclusions:** The heterogeneity in the pathogenesis of the hypereosinophilic syndrome has long been recognized. Differentiating between its subtypes is becoming increasingly important with the advent of better diagnostics and therapies, which may be more or less effective depending on the etiology of eosinophilia. For practical purposes, for primary care, it is relevant that in patients with hypereosinophilia and clinical manifestations this pathology be considered.

DeCS: eosinophil, eosinophilia, hypereosinophilic syndrome.

INTRODUCCIÓN

En 1846, T. Wharton-Jones describió una etapa granular gruesa en el desarrollo de células granulocíticas en sangre animal y humana. Poco después, Max Schultze redefinió las células granulares gruesas como un tipo distinto de las células finamente granulares, en lugar de sólo una etapa de desarrollo. No fue, sin embargo, hasta 1879, cuando Paul Ehrlich introdujo un método para distinguir las células granulares por las propiedades de tinción de sus gránulos, que fue posible una clasificación.^{1,2}

Paul Ehrlich publicó su técnica para tinción de frotis de sangre y su método para el recuento diferencial de células sanguíneas utilizando tintes de alquitrán de hulla. Su uso de las tinciones fue una contribución histórica y anunció estudios modernos sobre leucocitos sanguíneos. Cuando hablaba de tipos de gránulos en los glóbulos blancos de los vertebrados, escribió: «El más importante de estos gránulos es, por mucho, el eosinófilo o la granulación alfa».¹

Ehrlich no sólo identificó los eosinófilos, sino que describió muchas de sus características en detalle y especuló, en su mayor parte correctamente, sobre su formación y función.¹ Además, nombró a la célula eosinófilo debido a la intensa tinción de sus gránulos con colorantes de anilina ácida como la eosina.³

La identificación tintorial de eosinófilos abrió un amplio espectro de posibilidades para la investigación de diferentes enfermedades.¹ Las enfermedades eosinofílicas representan una amplia gama de condiciones patológicas caracterizadas por diversos grados de hipereosinofilia sanguínea y/o tisular persistente, con potencial disfunción de órganos diana.⁴

El síndrome hipereosinofílico se describió por primera vez en 1968 por Hardy y Anderson.⁵ Estos trastornos son raros, se cree que tiene una tasa de prevalencia entre 0,315 y 6,3 por 100.000 en los Estados Unidos.^{2,4,6,7} La prevalencia e incidencia globales son desconocidas, pero se considera una enfermedad rara en niños y afecta principalmente a adultos entre 20 y 50 años con una relación de 9:1 relación hombre-mujer.^{5,8}

Hay influencias geográficas significativas con respecto a las causas de la prevalencia de hipereosinofilia, con reportes de infecciones parasitarias en ambientes tropicales y enfermedades alérgicas en países más desarrollados y occidentales.⁴

El síndrome hipereosinofílico se puede clasificar en las siguientes variantes: mieloproliferativo, linfocítico (cada uno de estos representan del 10% al 20% de los casos), familiar, órgano restringido (o superposición), síndromes específicos asociados con hipereosinofilia, e idiopático.³ El pronóstico de la enfermedad es variable y depende de la variante del síndrome y de la disponibilidad de tratamiento dirigido.⁹

A día de hoy aún existen muchas lagunas y dificultades para evaluar los síndromes y enfermedades eosinofílicas en la práctica médica, a pesar de las recomendaciones de documentos de consenso sobre criterios de diagnóstico y manejo. Un objetivo importante de los expertos en la materia es llegar a un acuerdo sobre los criterios de diagnóstico y una mejor caracterización de varios fenotipos, una clasificación más clara y más útil en la práctica, con un enfoque en distinguir eosinofilias aisladas o asintomáticas de enfermedades específicas y potencialmente graves con daño orgánico relacionado a eosinófilos, identificación de nuevos biomarcadores y terapias más efectivas. Otro aspecto importante en la práctica médica es la necesidad de un enfoque multidisciplinario y abordaje personalizado del paciente con hipereosinofilia.⁴

A las consultas de Alergología e Inmunología llegan cada día pacientes remitidos de los centros de atención primaria con un diagnóstico, muchas veces erróneo, relacionado con hipereosinofilia producto al reducido o nulo conocimiento acerca de la variedad que presenta esta patología. Siendo esta la causa por la que decidimos realizar nuestra investigación, que tiene como objetivo actualizar el conocimiento sobre el síndrome hipereosinofílico partiendo de las características histológicas del eosinófilo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Actualizar el conocimiento sobre el síndrome hipereosinofílico partiendo de las características histológicas del eosinófilo.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar al eosinófilo desde el punto de vista histológico.
2. Identificar causas de eosinofilia.
3. Describir el síndrome hipereosinofílico, sus causas y variantes.

MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo teórico-reflexivo para elaborar una síntesis orientada hacia puntos considerados relevantes, a partir de la interpretación de textos de la temática. Se utilizaron las bases de datos SciELO, Elsevier y Springer. Se empleó Google Académico como motor de búsqueda a partir de palabras clave como: eosinófilo, eosinofilia y síndrome hipereosinofílico. Se consultaron 20 fuentes bibliográficas para la confección del artículo, en idioma español e inglés, de las cuales el 90% comprende las fechas correspondientes a los últimos cinco años.

DESARROLLO

Los eosinófilos son glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos, del linaje granulocítico que juegan un papel importante en las funciones inmunitarias innatas y se desarrollan en la médula ósea a partir de células pluripotenciales que expresan antígenos CD34⁺CD125⁺.¹⁰

Estos son células redondeadas de unos 15 µm de diámetro, más grandes que otras células de la sangre como los eritrocitos, los linfocitos o los basófilos. Se distinguen estructuralmente por sus núcleos bilobulados y grandes gránulos citoplasmáticos acidófilos (Figura 1) que dan el color rosado distintivo con tinción de eosina en microscopía óptica³ y por su apariencia única en microscopía electrónica.²

Estos gránulos "específicos" o gránulos secundarios están compuestos de un núcleo cristalino electrodensos y una matriz transparente a los electrones (Figura 2). Contienen proteínas catiónicas altamente cargadas, incluida la proteína principal básica (MBP, del inglés *major basic protein*), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP, del inglés *eosinophil cationic protein*), la neurotoxina derivada de eosinófilos y la peroxidasa de eosinófilos,² que pueden inducir tanto la inflamación como el daño tisular.¹⁰

Además, se describen otros tres tipos de gránulos presentes en el eosinófilo. Los gránulos primarios que son redondos, uniformemente electrodensos y se observan de manera característica en promielocitos, eosinófilos inmaduros. Están enriquecidos con cristales de Charcot-Leyden fabricados a partir de la proteína Galectina-10,² y exhiben actividad de lisofosfolipasa que está involucrada en la inflamación de los tejidos dependientes de eosinófilos.¹⁰ Están, además, los gránulos pequeños que contienen fosfatasa ácida y arilsulfatasa y vesículas secretoras, también conocidas como microgránulos o estructuras tubulovesiculares, las cuales son las más abundantes y se caracterizan por su estructura en forma de mancuerna.²

También contienen un número variable de cuerpos lipídicos, una ubicación para la síntesis de leucotrienos, que son inclusiones ricas en lípidos no unidas a la membrana. El número de cuerpos lipídicos aumenta en los eosinófilos activados y en eosinófilos de pacientes con eosinofilia.²

Los eosinófilos son capaces de fagocitar y matar los microorganismos ingeridos, especialmente los parásitos. Son atraídos a las zonas de inflamación por factores quimiotácticos liberados por los linfocitos T, los basófilos y los mastocitos¹¹ y se activan mediante receptores que poseen para la inmunoglobulina G (IgG), la IgA y la IgE. Tras lo cual ocurre la desgranulación liberando varias proteínas tóxicas para las bacterias, los helmintos y el tejido normal.¹²

El ciclo de vida del eosinófilo se divide en médula ósea, sangre, y fases tisulares. Entre los factores hematopoyéticos importantes para la proliferación de eosinófilos y su diferenciación se incluyen la interleucina-3 (IL-3), el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la interleucina-5 (IL-5). La IL-3 y el GM-CSF estimulan la proliferación de neutrófilos, basófilos y eosinófilos. Por el contrario, la IL-5 estimula potente y específicamente la producción de los eosinófilos en la médula ósea. La IL-5 y el GM-CSF también retrasan la apoptosis y aumentan la longevidad de los eosinófilos. En la médula ósea, los precursores de eosinófilos son reconocidos por la expresión de la IL-5. El desarrollo de eosinófilos también está relacionado con la biogénesis exitosa de sus gránulos. El factor de transcripción XBP1 regula la proteína desplegada promoviendo la transcripción de genes que codifican factores de respuesta al estrés. La eliminación de XBP1 en el linaje hematopoyético interrumpe la formación de gránulos y reduce específicamente ambos precursores de eosinófilos y eosinófilos maduros.² Consideramos de vital importancia el conocimiento del ciclo de vida y los factores que influyen en el desarrollo del eosinófilo ya que con los avances de la ciencia y la biotecnología se pueden buscar nuevos tratamientos encaminados a mantener sus niveles dentro de cifras normales.

Aunque es un elemento forme de la circulación periférica de la sangre, el eosinófilo es principalmente una célula que habita en los tejidos; en los seres

humanos, la relación entre eosinófilos tisulares y sangre es de aproximadamente 100:1. Normalmente, los eosinófilos están presentes en el tracto gastrointestinal (pero no el esófago), regulado por la expresión tisular constitutiva del quimioatrayente eotaxina-1 (CCL11).² Los eosinófilos también se alojan en el timo, la glándula mamaria, el útero, el corazón, la piel, pulmón y riñones.¹⁰ Debido a la amplia distribución de depósitos de este grupo celular en tejidos de diferentes órganos se hace necesario un estudio profundo del individuo que presente cifras elevadas del mismo.

En el tracto gastrointestinal están involucrados en diferentes procesos biológicos, teniendo tanto un papel beneficioso como no beneficioso. El primer papel se basa en la capacidad de los eosinófilos gastrointestinales para mediar en la respuesta antiparasitaria y promover con ellos una asociación simbiótica que tiene como objetivo el mantenimiento de la homeostasis tisular. Además, en el tracto gastrointestinal, un alto número de eosinófilos que atrapan bacterias representa un mecanismo eficaz para proteger este tejido de la invasión bacteriana. El papel no beneficioso de los eosinófilos gastrointestinales se informa en los trastornos gastrointestinales por eosinófilos y la enfermedad intestinal inflamatoria. La patogenia de ambas enfermedades depende de la infiltración tisular de eosinófilos, seguida de la acumulación de células inmunitarias activadas, como las células B y T, así como la producción de citoquinas proinflamatorias.¹⁰

Una función particular adicional de los eosinófilos es su papel en la regeneración y remodelación de tejidos. Mediante la secreción de IL-4, los eosinófilos son capaces de facilitar la regeneración hepática y muscular, mientras que el aumento de la presencia de estas células en el endometrio provocó la especulación de que pueden desempeñar un papel en la remodelación de los tejidos durante la ovulación y menstruación. Finalmente, un papel importante en la biología de los eosinófilos se refiere a la actividad fibrogénica de factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1). Los eosinófilos son un fuerte productor de TGF- β 1, que está involucrado en la remodelación de las vías respiratorias o en el

estado de la enfermedad en diferentes tejidos, como la piel (atopia), nariz (poliposis nasal) y sangre (síndrome hipereosinofílico idiopático).¹⁰

El tiempo medio de maduración y almacenamiento del eosinófilo en la médula ósea es de unos 4,3 días. Una vez que el eosinófilo ha entrado en la sangre, tiene una vida media corta entre las 8 y 18 horas. La vida de los eosinófilos en el tejido varía en un intervalo de 2 a 5 días, dependiendo en parte del tejido estudiado. Sin embargo, las citocinas, como la IL-5, aumentan la supervivencia de los eosinófilos hasta 14 días.²

El rango normal de eosinófilos en sangre en un conteo absoluto de eosinófilos es de 0 a $0,5 \times 10^9/L$ ^{2-4,10} y exhibe variación diurna en humanos. Los niveles más bajos y más altos se observan por la mañana y por la noche, respectivamente.² El conteo absoluto de eosinófilos se puede estimar multiplicando el porcentaje de eosinófilos en el recuento diferencial de glóbulos blancos por el número total de glóbulos blancos.³ Los eosinófilos suponen el 2-5% de los leucocitos de la sangre periférica en los sujetos sanos normales.^{4,11}

Variaciones fuera de lo normal en un conteo absoluto de eosinófilos en sangre periférica indica presencia de una eosinofilia, definiéndose como la presencia de cantidades excesivas de eosinófilos en la sangre o tejidos (Figura 3).^{3,13} El grado de la eosinofilia se puede categorizar como leve ($0,5$ a $1,5 \times 10^9/L$), moderado ($1,5$ a $5,0 \times 10^9/L$), o grave ($>5,0 \times 10^9/L$).^{3,4,13} En pacientes con leucopenia en otro glóbulo blanco, el porcentaje de eosinófilos puede aumentar, pero no su número absoluto; esto se ha denominado pseudoeosinofilia.^{3,13} Aunque se utilizan diferentes unidades de medidas para cuantificar los eosinófilos según la literatura consultada, no encontramos discrepancias entre los valores expresados como referencia para definir presencia de eosinofilia.

Se recomienda el término eosinofilia para un pequeño aumento del conteo absoluto de eosinófilos desde el límite superior a $1,5 \times 10^9/L$ y el término de hipereosinofilia (HE) en base a un conteo superior a $1,5 \times 10^9/L$ en dos ocasiones consecutivas, persistente por un mínimo de 1 mes.⁴

Muchos procesos de enfermedades alérgicas, infecciosas, neoplásicas e idiopáticas están asociados con un aumento en el número de eosinófilos en la sangre y tejidos.² La HE se clasifica en tres grupos según su mecanismo fisiopatológico: primaria (neoplásica o clonal), secundaria (reactiva), e idiopática.^{10,13} La HE primaria es causada por un trastorno clonal de células madre que afecta el linaje mielóide o linfoide del clon maligno, mientras que la HE secundaria puede estar asociada con fenómenos patológicos y/o tumores no mieloides o sólidos, en los que la eosinofilia resulta de la producción de citocinas por células malignas, como en el linfoma de células T periféricas y linfoma de Hodgkin clásico. Si la etiología no es primaria ni secundaria y la HE persiste durante seis o más meses, entonces la enfermedad se define como HE idiopática.¹⁰

Primarias (neoplásica o clonal):^{13,14}

- Leucemia eosinofílica crónica.
- Leucemia mielóide aguda.
- Leucemia linfoide aguda de células B.
- Mastocitosis sistémica.
- Síndrome hipereosinofílico primario asociado a FIP1L1/PDGFRA.

Secundarias o reactivas:^{13,14}

- Enfermedades alérgicas (dermatitis atópica/eccema, asma y trastornos alérgicos estacionales, como rinitis alérgica), generalmente es leve (<1500/ μ l) y se resuelve con el control de la condición subyacente.
- Fármacos que inducen eosinofilia: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, quinolonas, antiinflamatorios no esteroideos, ranitidina, antiepilépticos y omeprazol.
- Enfermedades infecciosas: virus (VIH), hongos y parásitos. La infección por parásitos es la causa más común, sobre todo en pacientes que proceden del trópico. En fases iniciales, la eosinofilia suele ser importante y,

posteriormente, disminuye e incluso los valores vuelven a la normalidad. Por ello, la ausencia de eosinofilia no descarta una parasitosis.

- Enfermedades dermatológicas (no alérgicas) como el síndrome de Wells o celulitis eosinofílica (dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia).
- Enfermedades gastrointestinales:
 - Enfermedad gastrointestinal eosinofílica primaria: esofagitis eosinofílica primaria, gastritis eosinofílica primaria y colitis eosinofílica primaria.
- Pancreatitis crónica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Celiaquía.
- Vasculitis: Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg – Strauss) y Poliarteritis nudosa.
- Enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso sistémico, fascitis eosinofílica (enfermedad de Shulman) y artritis reumatoide.
- Enfermedades pulmonares: neumonías eosinofílicas agudas y crónicas (incluido el síndrome de Löffler).
- Neoplasias (hematológicas y no hematológicas, donde los eosinófilos no son parte del clon neoplásico):
- Tumores sólidos: en estos casos, la eosinofilia reactiva ocurre con una prevalencia de 0,5 - 7%. A menudo se asocia con enfermedad metastásica.
- Enfermedades linfoproliferativas:
 - En el linfoma de Hodgkin la prevalencia de la eosinofilia es del 15% y en el linfoma no Hodgkin varía del 2% al 20%, con mayor prevalencia en linfomas de células T que de células B.
- Puede ocurrir en la leucemia linfoblástica aguda, pero es poco común.
- La eosinofilia periférica moderada también puede acompañar a la leucemia mieloide crónica.
- Síndrome hipereosinofílico variante linfocítica: expansión clonal de células T en la sangre periférica con una eosinofilia secundaria reactiva sin que exista una enfermedad linfoproliferativa evidente. En la actualidad, no hay criterios

de consenso y el diagnóstico se basa en la demostración de una población anormal de células T por citometría de flujo. Las manifestaciones de este síndrome son típicamente cutáneas, aunque puede haber afectación orgánica.

- Otras causas:
 - Enfermedad tromboembólica: durante la fase aguda se produce una eosinofilia transitoria. Esto es debido a una mayor producción de IL-5 por las células T activadas en la superficie de los émbolos.
 - Alteraciones inmunes: síndrome de hiper IgE.
 - Enfermedad de injerto contra huésped (aguda o crónica, sobre todo en esta última) tras trasplante de células madre hematopoyéticas.
 - Síndrome de Gleich (episodios de angioedema con eosinofilia).

Cuando nos encontramos con un recuento absoluto de eosinófilos superior a $1,5 \times 10^9/L$ persistente en sangre por una duración de más de 6 meses, con evidencia de daño en tejido y órgano, sin ninguna causa identificable de hipereosinofilia, estamos en presencia de un síndrome hipereosinofílico (SHE).^{4,15}

Existen distintos subtipos de SHE, entre los que se encuentran el primario o neoplásico (variantes mieloproliferativas y linfoproliferativas), secundario o reactivo, idiopático, hipereosinofilia de significado indeterminado o síndromes específicos asociados a la hipereosinofilia (ciertas inmunodeficiencias, granulomatosis y poliangitis eosinofílica).¹⁶

Síndrome hipereosinofílico variante mielóide:^{2,4,10}

Algunos pacientes que presentan características clínicas compatibles con SHE tienen características comunes a los trastornos mieloides. Estos incluyen elevados niveles de vitamina B12 y triptasa en el suero sanguíneo, esplenomegalia, mielofibrosis, anemia, trombocitopenia y displasia mielóide. Una delección intersticial en el cromosoma 4 que produce un gen de fusión que codifica FIP1L1/PDGFRA puede ser identificado por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) o hibridación fluorescente in situ (FISH) en aproximadamente el 80% de estos pacientes con variante mielóide, que son

predominantemente hombres. El inhibidor de la tirosina quinasa, lapatinib, es casi universalmente eficaz en neoplasias mieloides y ha mejorado drásticamente el pronóstico en estos pacientes.

Síndrome hipereosinofílico variante linfoide:^{2,4,10}

En SHE variante linfoide, la eosinofilia se debe a la expansión clonal de linfocitos aberrantes que elaboran IL-5. Los pacientes con SHE variante linfoide típicamente presentan manifestaciones dermatológicas, que incluyen angioedema y urticaria, prurito y erupción, aunque otros sistemas de órganos, incluido el corazón, pueden estar involucrado. Los niveles séricos de IgE suelen estar elevados. La citometría de flujo y los estudios de reordenamiento del receptor de células T son útiles en la confirmación del diagnóstico. Puede ocurrir progresión a linfoma de células T y a menudo se anuncia por un aumento en el recuento de linfocitos, citogenética anormal y/o aumento de la resistencia a la terapia.

Síndrome hipereosinofílico asociado:^{2,4}

Un síndrome indistinguible del SHE idiopático puede ser causado por una miríada de causas, incluyendo tumores, infecciones, drogas y toxinas, como se describe anteriormente. Estos "SHE asociados" típicamente requieren tratamiento dirigido a la afección subyacente y deben ser excluidos para hacer un diagnóstico de SHE idiopático.

Síndrome hipereosinofílico superpuesto:^{2,4}

SHE por superposición se refiere a trastornos eosinófilos clínicamente definidos que se superponen en la presentación con SHE idiopático. Estos incluyen trastornos de un solo órgano, como la neumonía eosinofílica y enfermedad gastrointestinal eosinofílica, que puede acompañarse de marcada eosinofilia periférica y granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, que puede ser imposible de distinguir del SHE idiopático con asma. Aunque los eosinófilos son importantes en la patogenia del SHE superpuesto, los enfoques terapéuticos pueden ser diferentes a los del SHE idiopático. Por ejemplo, la terapia más apropiada para un

paciente con esofagitis eosinofílica podría ser una dieta elemental en lugar de una terapia sistémica.

Síndrome Hipereosinofílico Familiar: ^{2,4}

Aunque los casos familiares de algunos trastornos eosinofílicos, como la esofagitis eosinofílica, son relativamente comunes, el SHE multisistémico hereditario es extremadamente raro. En un estudio realizado a una familia la transmisión autosómica dominante de la hipereosinofilia se ha mapeado ligada al cromosoma 5q31-33. Aunque dos individuos desarrollaron SHE con fibrosis endomiocárdica fatal, el resto de familiares se han mantenido bien a pesar de la eosinofilia de por vida relacionada con la desregulación de la producción de IL-5.

Síndrome hipereosinofílico idiopático: ^{2,4,17}

El síndrome hipereosinofílico idiopático se caracteriza por la afectación de múltiples órganos, incluido el corazón, sistema nervioso, pulmones y tracto gastrointestinal. La enfermedad se sospecha si hay eosinofilia persistente en sangre periférica y sin etiología clara. El principal tratamiento son los corticoides. Los pacientes que no responden a los corticosteroides pueden tratarse con lapatinib, agentes inmunomoduladores, terapia mielosupresora o mepolizumab. Por tanto, pacientes con SHE que no entran en ninguna de las categorías descritas anteriormente se consideran tener SHE idiopático.

Aunque esta heterogeneidad en la patogenia del SHE hace mucho tiempo que fue reconocida, diferenciar entre sus subtipos se está volviendo cada vez más importante con el advenimiento de mejores diagnósticos y terapias que pueden ser más o menos efectivas dependiendo de la etiología de la eosinofilia.²

Este síndrome puede ser fácilmente confundido con una dermatitis atópica o con patologías pulmonares. El SHE típicamente se presenta con síntomas de debilidad y fatiga, tos, disnea, mialgia, angioedema, sarpullido o fiebre. Los sistemas de órganos más comunes involucrados en la presentación de SHE son dermatológico (69%), pulmonar (44%) y gastrointestinal (38%). Aunque hasta El 20% de los pacientes tienen una enfermedad cardíaca relacionada, solo el 6% de los casos

presentan afecciones reumatológicas y manifestaciones neurológicas. El correcto diagnóstico y el tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico y evitar complicaciones cardíacas y renales o el desarrollo de fibrosis pulmonar.^{15,18}

Las investigaciones iniciales en pacientes con hipereosinofilia incluyen un detallado historial, especialmente antecedentes de viajes, exposición a alimentos y toxinas, y ciertas infecciones e infestaciones.^{19,20} Cuando no se puede identificar ninguna de estas causas, se examina al paciente para detectar la presencia de alergias, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades de las células sanguíneas y otras condiciones neoplásicas. También vale la pena señalar que la hipereosinofilia puede ser causada por más de un desencadenante o enfermedad subyacente. Por lo tanto, las evaluaciones diagnósticas siempre deben abarcar todas las principales etiologías.²⁰

En todos los pacientes con hipereosinofilia, se deben realizar exámenes de laboratorio detallados, incluyendo hemograma con diferencial y conteo absoluto de eosinófilos, lámina de periferia, citología de secreciones, química sérica, incluido un nivel de triptasa sérica basal, marcadores de inflamación (incluido fibrinógeno y CRP), autoanticuerpos, IgE sérica y vitamina B12.^{19,20}

En pacientes con síntomas sistémicos o con eosinofilia persistente ($>1.5 \times 10^9/L$), con o sin sospecha de daño orgánico, hay que llevar a cabo una serie de pruebas complementarias para ver si se trata de una hipereosinofilia primaria o secundaria. Cada examen complementario debe realizarse según la sospecha diagnóstica en función de los datos obtenidos en la anamnesis, la exploración física y la analítica sanguínea. Ejemplo de estos exámenes es la eritrosedimentación, la cual se observa elevada en procesos inflamatorios, neoplásicos o infecciosos, la IgE sérica, elevada en infestaciones parasitarias, enfermedades alérgicas y en el síndrome hiper IgE, marcadores de enfermedades autoinmunes como el factor reumatoideo, Rx de tórax para buscar infiltrados pulmonares, análisis de heces fecales en busca de huevos o parásitos, aspirados duodenales para excluir infestaciones por *Strongyloides*, pruebas cutáneas como el Prick Test útil en enfermedad alérgica, además de otros estudios como análisis de orina, pruebas

de función hepática y renal, ECG, biopsia de piel, músculos o tracto gastrointestinal, aspiración de médula ósea y pruebas serológicas.¹³

El mejor tratamiento clínico del SHE depende de la etiología y los subtipos de la enfermedad. Sin embargo, incluso en ausencia de una causa conocida, debe tratarse de inmediato para reducir la morbilidad potencial que puede resultar del daño a órganos.^{3,9}

La terapia básica para el SHE consiste en la administración de corticosteroides orales (0,5–1 mg/kg de prednisolona equivalente), con ajuste de dosis (reducción gradual) según la presentación clínica. Por lo general hay una rápida disminución de la eosinofilia en sangre. Si existe una persistencia de eosinófilos puede ser indicativo de una génesis clonal. Si se requiere una dosis equivalente por encima del umbral de Cushing de 7,5 mg de prednisolona/día para controlar síntomas, hallazgos patológicos y eosinofilia, la terapia ahorradora de corticosteroides orales debe considerarse temprano. Teniendo en cuenta la gravedad, los medicamentos adecuados para esto incluyen metotrexato y azatioprina, y en más casos severos, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida; todos los medicamentos anteriores se usan en un entorno de uso fuera de lo indicado en la etiqueta. En casos de afectación cardíaca, afectación potencialmente mortal de otro órgano, o afectación multiorgánica grave, se deben seguir las recomendaciones de tratamiento en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; por ejemplo, terapia de inducción primaria con terapia intravenosa ciclofosfamida y corticosteroides orales. La hidoxicarbamida y el interferón alfa (INF- α) se utilizan con frecuencia en la eosinofilia clonal. De nuevo, su uso está fuera de etiqueta. En diciembre de 2021, el antagonista de IL-5 mepolizumab también fue aprobado para el tratamiento del SHE ya que al inhibir la IL-5, se reduce la producción de eosinófilos. Los inhibidores de la tirosina quinasa específicos están disponibles para el tratamiento de la eosinofilia clonal, según el gen de fusión subyacente. La experiencia ha demostrado que los corticosteroides orales rara vez se pueden interrumpir por completo en el SHE, y la mayoría de los pacientes requieren una terapia inicial de

dosis bajas de corticosteroides orales para controlar la actividad de la enfermedad a pesar de la adición de inmunosupresores y/o productos biológicos.¹⁹

Existe un algoritmo creado para el tratamiento urgente del SHE. La terapia urgente está indicada en el caso de niveles extremadamente elevados de eosinófilos, signos y síntomas de leucostasis y evidencia de complicaciones potencialmente fatales, incluyendo eventos tromboembólicos o insuficiencia cardíaca. Para el tratamiento urgente de la eosinofilia es administrado glucocorticoides en dosis altas de 1 mg/kg de prednisona o 1 g de metilprednisolona, mientras que los pacientes con posible infección por *Strongyloides* deben recibir ivermectina empírica. La eosinofilia típicamente responde rápidamente dentro de 24 a 48 horas. En el caso de falta de respuesta a los esteroides y sospecha de variedad mieloproliferativa se puede administrar lapatinib empírico 400 mg diarios.³

Los factores predictivos de peores resultados de SHE son: el sexo masculino, el grado de eosinofilia, la cardiopatía precoz, la falta de respuesta a los corticoides y la asociación de un síndrome mieloproliferativo. Las complicaciones cardiovasculares del SHE representan el peor pronóstico, responsable de una alta tasa de desenlace fatal. Casos severos con desenlace fatal por necrosis miocárdica y complicaciones tromboembólicas en menos de 1 mes después el inicio clínico de la enfermedad cardíaca eosinofílica se han descrito en la literatura. Las posibles complicaciones neurológicas son isquémicas, ataques, neuropatías periféricas y encefalopatía. Otras posibles complicaciones del SHE o formas asociadas de los trastornos eosinofílicos son las enfermedades respiratorias, que puede aparecer en alrededor del 40% de los casos. Las manifestaciones clínicas respiratorias pueden ser: asma grave, enfermedad pulmonar infiltrativa, derrames pleurales, embolismo pulmonar o fibrosis.⁴

El síndrome hipereosinofílico es una entidad que consideramos se encuentra subdiagnosticada en nuestro medio, donde tradicionalmente pensamos en el eosinófilo como célula de las alergias y los procesos parasitarios. Sin embargo, revisando la literatura, nos damos cuenta la importancia que reviste dicha célula como protagonista de este síndrome que puede estar asociado o ser causado por

enfermedades tan graves y mortales como las mieloproliferativas. Además, coincidimos con el criterio de muchos autores en cuanto al tratamiento oportuno para prevenir complicaciones graves.

CONCLUSIONES

El eosinófilo es una célula muy importante en nuestro organismo por su participación en la respuesta inmune innata como mecanismo de defensa, así como por ser una célula causante de daño tisular y enfermedad cuando aumentan sus cifras a nivel patológico, causando el síndrome hipereosinofílico. A efectos prácticos, para atención primaria es relevante que en pacientes con hipereosinofilia y manifestaciones clínicas se piense en esta patología, ya que en muchos casos el inicio de los síntomas es insidioso y la eosinofilia se detecta de manera casual. Sin embargo, en otros, las manifestaciones iniciales son graves y potencialmente mortales debido a la rápida evolución de las complicaciones cardiovasculares o neurológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Badillo C, Mendoza D, Huerta-López JG. La historia del eosinófilo, su papel fisiopatológico y manifestaciones clínicas de la eosinofilia. Rev. Alergia, Asma, Inmunología Pediátrica [Internet]. 2018 [citado 03/03/2023];27(3):79-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2018/al183c.pdf>
2. Kita H, Bochner BS. *Biology of Eosinophils*. Khoury P, Akuthota P, Weller PF. *Eosinophilia and Eosinophil-Related Disorders*. En: Wesley-Burks A, Bacharier LB, Holgate ST, et al. *MIDDLETON'S ALLERGY. Principles and Practice*. USA: Editorial Elsevier; 2020. p. 255-266, 1197-1215.
3. Fadubga OO, Apter AJ. *Evaluation of Eosinophilia*. En: Grammer LC, Greenberger PA. *Patterson's. Allergic Diseases*. USA: Editorial Wolters Kluwer Health; 2018. p. 162-205.
4. Leru PM. *Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm*. Rev. Clin Transl Allergy [Internet]. 2019 [citado 03/03/2023];9(36). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0277-4>
5. Uldall-Pallesen KA, Herlin T, Holm M, et al. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A rare diagnosis in children*. Rev. Clinical Case Reports [Internet]. 2020 [citado 03/03/2023];8. p. 2013–2016. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ccr3.3165?download=true>
6. Huayhua-Guevara H, Vargas-Cruz MA, Chian-García CA. Síndrome hipereosinofílico con eritrodermia. Rev. Soc Peru Med Interna [Internet]. 2020 [citado 03/03/2023];33(1). p. 25-30. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/507>
7. Aukstuolis K, Cooper JJ, Altman K, et al. *Hypereosinophilic syndrome presenting as coagulopathy*. Rev. Allergy, Asthma & Clinical Immunology [Internet]. 2022 [citado 03/03/2023];18(25). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00666-2>

8. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. *Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review*. Rev. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 [citado 03/03/2023];10(8). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219822003518/pdf?md5=dd43c652fff63c55defb28ec14bc0cdb&pid=1-s2.0-S2213219822003518-main.pdf>
9. Helbig G, Klion AD. *Hypereosinophilic syndromes – An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment*. Rev. Blood Reviews. 2021;49.
10. Stella S, Massimino M, Manzella L, et al. *Molecular pathogenesis and treatment perspectives for hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes*. Rev. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 [citado 03/03/2023];22(486). Disponible en: <https://www.mdpi.com/951080>
11. Petrov A, Fireman P. Inmunología de las enfermedades alérgicas e inmunitarias. En: Fireman P. Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. España: Editorial Elsevier; 2007. p. 1-33.
12. Welch JM, Kau AL. Inmunología básica de las reacciones alérgicas y la inflamación. En: Joo S, Kau AL, De Fer TM, et al. Manual Washington de Especialidades Clínicas. Alergia, asma e inmunología. España: Editorial Wolters Kluwer Health; 2013. p. 17-22.
13. Campillo BB, López S. Manejo de la eosinofilia en pediatría. España: Servicio de Pediatría. Departamento de Salud de Alicante. Hospital General [Internet]. 2018 [citado 18/03/2023]. Disponible en: <https://serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2020/02/Protocolo-EOSINOFILIA.-SP-HGUA-2018.pdf>
14. Andreu-Ansola J, Macía-Rodríguez C. Eosinofilia asociada a miopatía y diplopía. Rev. Galicia Clin [Internet]. 2022 [citado 18/03/2023];83(4). Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/67/4037.pdf>

15. Klion A. *Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine*. Rev. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book [Internet]. 2018 [citado 18/03/2023];(1). p. 326-331. Disponible en: <https://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2018/1/326/1251806/hem01844.pdf>
16. Bustamante-Odrizola J, Rodríguez-González L, Martínez-Pérez M, et al. Síndrome hipereosinofílico: explorando los cuadros de alergias. Rev. Medicina General y de Familia [Internet]. 2022 [citado 18/03/2023];11(6). p. 283-285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2022.062>
17. Abo-Shdid R, Azrieh B, Alebbi S, et al. *Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome with Multiple Organ Involvement*. Rev. Case Rep. Oncology [Internet]. 2021 [citado 18/03/2023];14. p. 249-255. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/511396>
18. Hernández-Benítez R, Vicencio-Rivas J, Iglesias-Leboreiro J, et al. *Hypereosinophilic syndrome in an infant*. Rev. Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. 2019 [citado 18/03/2023];76(3). p. 134-137. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000300134&lng=es.
19. Schwaab J, Lübke J, Reiter A, et al. *Idiopathic hypereosinophilic syndrome—diagnosis and treatment*. Rev. Allergo J Int [Internet]. 2022 [citado 18/03/2023];31. p. 251–256. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00221-w>
20. Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. *Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity*. Rev. Seminars in Immunopathology [Internet]. 2021 [citado 18/03/2023];43. p. 423–438 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00863-y>

ANEXOS

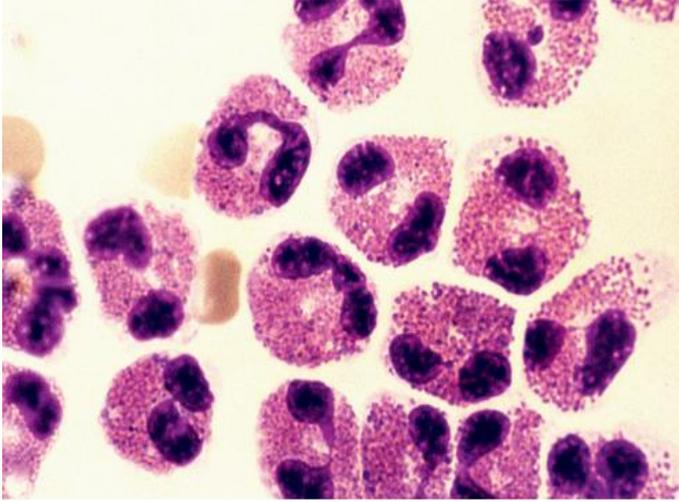


Figura 1. Fotomicrografía de eosinófilos utilizando tinción de Romanowsky tipo Giemsa.

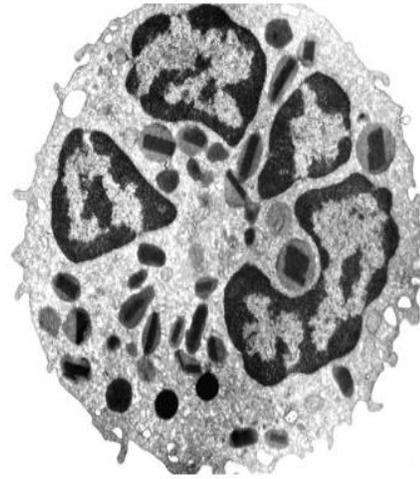


Figura 2. Microfotografía electrónica de un eosinófilo.

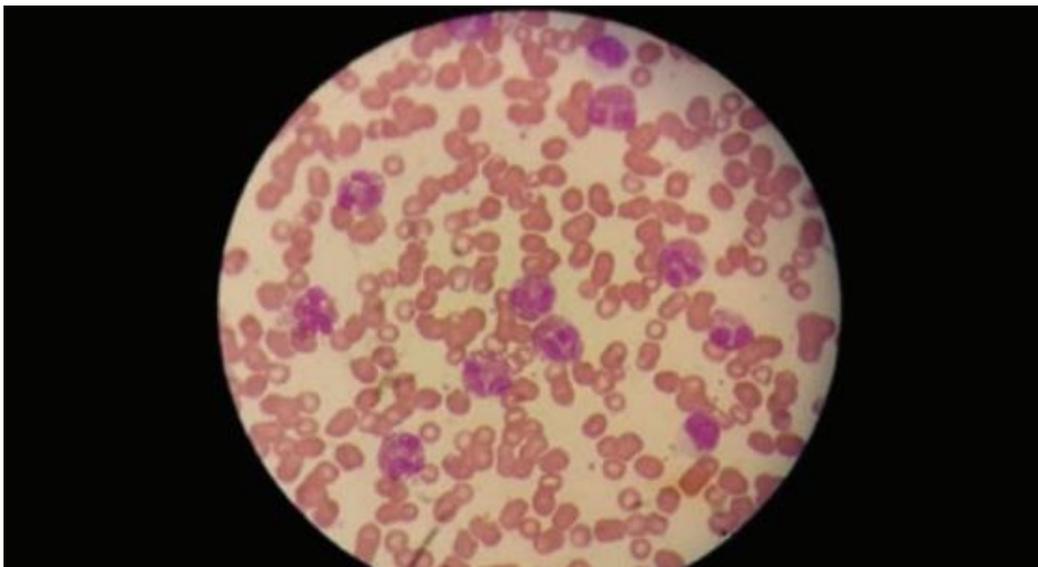


Figura 3. Frotis de sangre donde se observa una alta presencia de eosinófilos.