

Caso clínico de interés

Síndrome hipereosinofílico idiopático

Idiopathic Hyper-Eosinophilic Syndrome

Dra. Raquel Monteghirfo

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Lorena Vargas

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Analía Perdomo

Ex Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2013 - 35(1):23-26

El síndrome hipereosinofílico constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por sobreproducción de eosinófilos con el secundario daño de múltiples órganos provocado por la infiltración eosinofílica y la liberación de mediadores de inflamación. Es raro y su prevalencia desconocida. El principal factor pronóstico es el compromiso cardíaco.

Palabras clave: Síndrome hipereosinofílico, Eosinofilia, Multiorgánico.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2013 - 35(1):23-26

The hypereosinophilic syndrome is a group of diseases characterized by overproduction of eosinophils with secondary multiple organ damage caused by eosinophilic infiltration and release of mediators of inflammation. It is rare and its prevalence is unknown. The main prognostic factor is the cardiac involvement.

Keywords: Hypereosinophilic syndrome, Eosinophilia, Multiorganic.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hipereosinofílico (SHI) es una entidad rara que se caracteriza por la hiperproducción de eosinófilos, constatándose su aumento tanto en sangre periférica como en médula ósea. Como consecuencia de ello se produce la infiltración eosinofílica y liberación de sustancias y proteínas eosinófilas muy nocivas, en múltiples órganos, provocando la disfunción de éstos^(1,2).

Los niveles normales de eosinófilos en sangre periférica deben ser menores a 400/mm³, con un rango que oscila entre 15 y 650/mm³, que puede variar con la edad del paciente, el ejercicio, exposición a alérgenos y ciclo circadiano (disminuyendo en la mañana y aumentando por la noche)⁽³⁾.

El SHI se caracteriza por la persistencia durante al menos 6 meses de una eosinofilia mayor o igual a 1.500/mm³ y puede aparecer disfunción orgánica que no se explique por ninguna otra causa o el fallecimiento del paciente antes de este período de tiempo⁽²⁾.

Tiene especial relevancia el diagnóstico precoz de esta entidad nosológica, ya que revierte rápidamente una vez instalado el tratamiento y dejado de evolucionar tiene una elevada morbimortalidad.

El caso clínico que se presenta es el de una paciente con una historia subaguda y afectación multiorgánica que generó dificultades por los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantearon en esta situación.

CASO CLÍNICO

SF 73 años. Hipertensa. Hemograma con 30.300 gló-

bulos blancos por mm³, 88% granulocitos meses previos a la consulta. Un mes previo al ingreso, tos y expectoración mucopurulenta, fiebre, disnea de esfuerzo progresiva que se hace de reposo, sibilante. Repercusión general. Con planteo de infección respiratoria baja se comienza tratamiento antibiótico para gérmenes inespecíficos. Persiste con igual clínica y agrega erupción máculopapular eritematosa, pruriginosa en tronco y miembros (Figura 1), que compromete palmas y plantas, respetando cara, descamante sólo en palmas (Figura 2).

Materias líquidas sin elementos anormales. Al examen: rash cutáneo descrito, fiebre, poliadenopatías elásticas en todos los territorios superficiales. Sin elementos de falla cardíaca. Examen neurológico normal.

Paraclínica: leucocitosis 75.200/mm³ (41.300 eosinófilos/mm³). Insuficiencia renal moderada. Ex. de orina: proteínas, cilindros granulosos. VES 74 mm. IgE 3158 mg/dl. Gasometría: insuficiencia respiratoria moderada. Lámina periférica: eosinófilos sin blastos. Inmunofenotipo: eosinófilos sin aberrancia inmunofenotípica. Biopsia ganglionar: hiperplasia folicular reactiva.

Hemocultivos, cultivo de expectoración y baciloscopías negativos.

VIH, CMV, VEB negativos. Coproparasitario y serología para parasitosis predominante en la región: *Toxocara canis* y *Fasciola hepática* negativos.

ANA, AntiADN y ANCA negativos

Fibrobroncoscopia: aspergillus negativo, no se obtuvo recuento de eosinófilos. Ecocardiograma: FEVI 60%, sin derrame pericárdico.

Radiografía de Tórax: opacidad inhomogénea de distri-

bución basal y periférica, derrame pleural bilateral (Figura 3).

Tomografía de tórax de alta resolución: alteraciones de la densidad parenquimatosa pulmonar bilateral, con predominio de los lóbulos superiores a expensas de áreas en vidrio deslustrado de distribución periférica, que puede corresponder a neumonitis eosinófila. Derrame pleural bilateral. Adenopatías paratraqueales (Figura 4). Abdomen y pelvis: normales.

Ecocardiograma: mínimo derrame pericárdico. FEVI 60%

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Paciente con afectación multisistémica, eosinofilia persistente mayor de 1.500 mm³ por más de 6 meses, descarta causa alérgica, infecciosa, tumoral y autoinmune; no cumpliendo los criterios diagnósticos para el grupo de eosinofilas pulmonares se realiza diagnóstico de SHI, comenzando tratamiento con corticoides intravenosos, con excelente evolución a las 48 horas: paciente sin insuficiencia respiratoria, resolución de la erupción cutánea, hemograma con leucocitosis de 14.000 mm³, con 1.713 eosinófilos/mm³, función renal y examen de orina normales.

Las dificultades se presentaron por los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantearon (Tabla I).

Todas se fueron descartando con los exámenes paraclínicos ya mencionados.

El síndrome hipereosinófilico se caracteriza por la pro-

ducción exagerada y sostenida de eosinófilos. Puede ser idiopático (cuando no se encuentra causa que lo produzca) o secundario (a parasitosis, alergia, neoplasias, enfermedades autoinmunes). El SHI es una enfermedad leucoproliferativa y esa sobreproducción de eosinófilos en sangre periférica y médula ósea infiltra órganos y tejidos, provocando si disfunción. Chusid y colaboradores, en 1975, establecieron los criterios diagnósticos del SHI:

- Eosinofilia superior a 1.500 mm³ durante 6 meses.
- Falta de evidencia de cualquier otra enfermedad que cause eosinofilia.
- Afectación multiorgánica⁽⁴⁾.

Tabla I. Diagnósticos diferenciales del síndrome hipereosinófilico.

Tumoral - Leucemia eosinófila, linfoma leucemizado
Infecciosa- Parasitaria (tenias, <i>Fasciola hepática</i> , <i>Toxocara canis</i>)
Viral (CMV, EBV, VIH)
Autoinmune- Vasculitis, Churg-Strauss
Eosinofilia pulmonar.



Fig. 1. Lesiones máculopapulares en piel de miembros.



Fig. 2. Lesión decamante de piel en palmas.



Fig. 3. Rx de Tórax: opacidad inhomogénea de distribución basal y periférica, derrame pleural bilateral.



Fig. 4. Tomografía de tórax de alta resolución: alteraciones de la densidad parenquimatosa pulmonar bilateral, con predominio de los lóbulos superiores a expensas de áreas en vidrio deslustrado de distribución periférica, que puede corresponder a neumonitis eosinófila.

Afecta hombres 9/1 predominando en la 3ª a 4ª década de la vida y, sobre todo, en raza blanca. Se desconoce su incidencia, estimándose en 1-2 casos/año/200.000 habitantes⁽³⁾.

El aumento del número de eosinófilos en sangre periférica ocurre por una alteración en la célula madre hematopoyética estimulada por citocinas (IL-3, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago)⁽³⁾. Una vez en la circulación se depositan en los tejidos liberando su contenido, provocando daño de éstos⁽³⁾.

Existen 3 variantes del SHI:

- Benigno, con hipereosinofilia > a 1.500/mm³, asintomático.
- Complejo, con compromiso multisistémico.
- Episódico, con angioedema e hipereosinofilia episódica⁽⁵⁾.

Se manifiesta clínicamente por repercusión general, fatiga, náuseas, dolor abdominal recurrente, diarrea, tos, rash pruriginoso, fiebre y hepatoesplenomegalia. Los sistemas más afectados son: piel 57%, corazón 48%, sistema nervioso 42%, pulmón 40%, hígado 31%, gastrointestinal 31%, riñón 9%⁽³⁾.

La afección cardíaca es muy frecuente y es el principal factor pronóstico por ser la primera causa de mortalidad. La manifestación más frecuente es la endocarditis parietal crónica (endocarditis fibroplástica de Löffler y fibrosis endomiocárdica de Davies). El daño miocárdico es independiente de la magnitud de la eosinofilia^(3,4).

La afección del sistema nervioso incluye tanto al central como al periférico: comportamiento, función cognitiva, ataxia, polineuropatía, mononeuritis múltiple, radiculopatía, miopatía. La afección del sistema nervioso también tiene implicancias pronósticas^(3,4).

A nivel respiratorio el paciente puede presentar disnea, tos, broncoespasmo, derrame pleural. En los estudios paraclínicos pueden verse en la radiografía de tórax infiltrados periféricos, en el funcional respiratorio un patrón restrictivo y en el lavado bronquioloalveolar presencia de eosinófilos⁽¹⁾.

En piel la afección es sumamente frecuente: lesiones angiedematosas y urticarianas o máculopapulares, eritematosas, de distribución universal. La biopsia de piel muestra los infiltrados eosinófilos⁽³⁾.

A nivel digestivo la diarrea es el síntoma principal y se produce por malabsorción. Puede haber también náuseas y dolor abdominal. Con menos frecuencia aparece colitis eosinofílica ulcerosa y hepatitis con infiltrado inflamatorio eosinofílico^(3,4).

La afectación renal ocurre por efecto citotóxico del contenido de los gránulos de los eosinófilos. Aparece en el sedimento urinario proteinuria, cilindria y hematuria microscópica⁽³⁾.

Puede aparecer compromiso ocular por accidentes embólicos así como queratoconjuntivitis seca⁽⁴⁾.

La afección ótica es rara y se presenta como otitis media obliterante⁽⁴⁾.

Los diagnósticos de los que debemos diferenciar el SHI son:

- Neumonía hipereosinofílica crónica, que se presenta como disnea, fiebre, repercusión general y crisis de asma, sin afección de otros órganos y sistemas. Cursa con una eosinofilia de entidad leve y en la radiografía de tórax aparecen infiltrados periféricos migratorios^(6,7).
- Síndrome de Löffler. Se presenta con infiltrados migratorios en la radiografía de tórax infiltrados, eosinofilia leve y puede ser secundaria a parásitos, drogas o idiopática.

ca. Se resuelve de forma espontánea en menos de un mes⁽⁶⁾.

- Neumonía eosinofílica aguda. Es una reacción de hipersensibilidad provocada por algún agente inhalado. En pocas horas se instalan síntomas respiratorios como dolor pleurítico, disnea e insuficiencia respiratoria que llega a ser severa, acompañados de fiebre. El hemograma tiene hiperleucocitosis con eosinófilos escasamente elevados, pero en el lavado bronquioloalveolar se encuentran un alto número de éstos^(6,7).
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Se presenta como respuesta inmunoalérgica a los antígenos de *Aspergillus* que colonizan la vía aérea. La demostración de anticuerpos sobre todo IgE para *Aspergillus* es altamente específica. En el estudio directo del esputo se pueden ver las hifas del hongo⁽⁶⁾.
- Neoplasias. El principal diagnóstico diferencial es con la leucemia eosinofílica. Aparecen en sangre periférica formas inmaduras de eosinófilos, blastos en médula ósea. También se puede ver eosinofilia secundaria a Enfermedad de Hodgking y, con menos frecuencia, a cáncer de útero y estómago⁽⁴⁾.
- Vasculitis de Churg-Strauss, además de la afección multisistémica y sobre todo respiratoria, con crisis de asma frecuentes y severas presenta en 66% p ANCA positivos. Tiene eosinofilia elevada pero en grado menor que en SHI^(6,8).

En la paraclínica de los pacientes con SHI la hiperleucocitosis es una constante, con valores que oscilan entre 10.000 y 50.000 mm³ y de éstos, de 30 a 70% son eosinófilos. Puede verse anemia normocítica normocrómica asociada. La mayoría de los pacientes presentan ascenso de IgE, los que serían mejores respondedores al tratamiento⁽³⁾.

Estudios recientes han identificado dos variantes de SHI según su etiopatogenia. Estas son la variante mieloproliferativa y la variante linfoproliferativa⁽⁹⁾.

En la variante mieloproliferativa aparece una delección en el cromosoma 4 que se puede detectar por técnica de FISH en sangre periférica. Esta delección lleva a una fusión en la tirosinkinasa, sensible al imatinib, lo que ha cambiado drásticamente la respuesta terapéutica en este grupo.

En la variante linfoproliferativa ocurre una aberrancia fenotípica en una clona linfocítica, con la consecuente producción de citocinas (sobre todo interleukina-5) por parte de linfocitos activados, fenotípicamente anormales. Se puede identificar esta clona (mayormente CD3, CD4+) por técnica de citometría de flujo, aunque no es esencial para el diagnóstico. Los niveles elevados de IgE en estos pacientes son suficientes para su aproximación diagnóstica. A diferencia de la variante mieloproliferativa, este grupo de pacientes son respondedores a los corticoides⁽⁹⁾.

Los objetivos del tratamiento son reducir la signosintomatología, disminuir el recuento de eosinófilos por debajo de 1.500/mm³ y prevenir la progresión del daño del órgano blanco⁽⁴⁾.

Los pacientes asintomáticos y sin evidencia de afección de ningún órgano no deben recibir tratamiento, realizándoles controles periódicos^(4,5).

En los pacientes con evidencia de afección multisistémica se debe iniciar prednisona 1 mg/kg/día y disminuirla paulatinamente en la medida que descienden los eosinófilos. Cuando no se logra bajar la dosis de corticoides de 10 mg por día se pueden utilizar ahorradores de esteroides como interferón alfa, hidroxiurea o antiinterleukina-5. Los pacientes con afección cardíaca, neurológica o con esplenomegalia

son menos respondedores^(3,4,5).

Hay casos reportados de tratamiento con vincristina en pacientes con eosinofilia muy elevada como terapia en agudo⁽³⁾.

El pronóstico está determinado por la afección cardíaca. Se debe realizar ecocardiograma periódicamente, ya que puede aparecer hasta 5 años después de diagnosticado el SHI⁽³⁾.

Los elementos de mal pronóstico son:

- compromiso cardiovascular o neurológico.
- eosinofilia mayor a 100.000/mm³.
- altos niveles de triptasa (enzima vinculada a síndrome mieloproliferativo que provoca mayor daño tisular)⁽³⁾.

La evolución es variable. No se puede establecer la supervivencia, ya que los casos publicados son escasos. Desde los criterios diagnósticos de Chusid et al. las series de pacientes presentan mayor supervivencia que los reportados previamente, tal vez vinculado a mayor porcentaje de sospecha diagnóstica y rápida instalación del tratamiento⁽³⁾.

CONCLUSIONES

El SHI es una entidad de muy escasa prevalencia.

Genera dificultades por los diagnósticos diferenciales.

La sospecha precoz y la rápida instalación del tratamiento han mejorado la sobrevida de los pacientes con esta afección.

Son predictores de mal pronóstico la afección CV y neurológica.

La evolución y pronóstico son inciertos por los pocos casos reportados, pero se ha visto buena evolución luego de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch Gil, JA. Síndrome Hipereosinofílico Med Clin (Barc) [en línea]. 2001 [acceso: 06/05/2011];117:375-6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/sindrome-hipereosinofílico-13019293-editoriales-2001?bd=1>
2. Sans-Sabrafen J, Basses Raebel C, Castillo Cofiño R, Florensa Brichs L, Pardo Peret P, Vives Corrons J L, et al. Hematología Clínica. 3ª ed. Barcelona: Elsevier, 1994. Capítulo 19, Introducción a las Leucemias agudas. Leucemia aguda de eosinófilos; p 113-114.
3. Ramos Casal M, García Carrasco M, Gómez de Salazar J R, Calvo Alen J, Front Franco J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y Reumatológicas. Madrid: Masson, 2005. Capítulo 46, Fascitis eosinofílica; pp. 619-630.
4. Ruíz Arguelles J, Síndromes Hipereosinofílicos. Rev Med. 1996;7(31):1362-1366.
5. González E, Ferretti M, Parodi R, Carlson D, Greca A. Síndrome Hipereosinofílico. [en línea]. 2010 [acceso: 06/05/2011]. Universidad Nacional de Rosario, Facultad de Ciencias Médicas, 1ra. Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica. Santa Fe. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Downloads/Revisiones%20-%20Síndrome%20Hipereosinofílico.pdf>
6. Contreras M, Curbelo P, Meerovich E, Piñeyro L. Eosinofilia Pulmonares. Neumol Cir tórax. 2006; 65(S3): S47-S55.
7. Pamo Reyna O, Valencia Caballero V, Mier Hermoza M, Cumpa Quiroz R, Avilés Gonzaga R, Bravo Muro G. Neumonía Eosinofílica: presentación de dos casos, aguda y crónica. Rev Med Hered. 2007;18(1): págs. 39-44.
8. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: España, 2000.
9. Kahn JE; Grandpeix-Guyodo C; Ackermann F; Charles P; Legend F; Blétry O. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. Rev Med Interne; 31(4): 268-76, 2010.