



## Clínica cotidiana

# Síndrome hipereosinofílico: explorando los cuadros de alergias

Javier Bustamante Odriozola<sup>a,\*</sup>, Loreto Rodríguez González<sup>a</sup>, Miren Martínez Pérez<sup>a</sup>,  
 Álvaro Pérez Martín<sup>b</sup>, Daniel Martínez Revuelta<sup>c</sup>, Bruno Simón Tárrega<sup>d</sup>,  
 Matthew Serradilla Suárez<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Vargas. Santander (Cantabria). <sup>b</sup>Centro de Salud Isabel II-Centro. Santander (Cantabria).

<sup>c</sup>Centro de Salud de Astillero (Cantabria). <sup>d</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria).

<sup>e</sup>Centro de Salud El Alisal. Santander (Cantabria).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de marzo de 2022

Aceptado el 1 de diciembre de 2022

On-line el 13 de enero de 2023

#### Palabras clave:

Síndrome hipereosinofílico

Alergia

Angioedema

### R E S U M E N

Los síndromes hipereosinofílicos son un grupo de trastornos caracterizados por la sobreproducción sostenida de eosinófilos. La infiltración de estas células y la liberación de mediadores causan daño a múltiples órganos.

La clínica es variable dependiendo de la afectación de órganos que tenga lugar, que puede ir desde la puramente hematológica (con presentación mieloproliferativa), hasta la producida en diversos órganos en forma de angioedema, cuadros cutáneos, gastrointestinales, respiratorios, neurológicos o reumatológicos, entre otros. Debido a la variedad de la clínica que puede presentar, existen múltiples formas del síndrome hipereosinofílico.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de la hipereosinofilia, definida como un recuento absoluto de eosinófilos por encima de  $1,5 \times 10^9/L$  (o más de 1.500 células/ $\mu L$ ) en la sangre periférica en dos análisis separados en el tiempo por, al menos, un mes, o confirmación en tejido de hipereosinofilia junto con clínica compatible en el órgano cuyo tejido se valora.

El tratamiento varía en función de la localización afectada. Los corticoides suelen formar parte del tratamiento de primera línea; otras opciones incluyen la hidroxiurea, el imatinib o la vincristina.

El conocimiento de esta patología en atención primaria es fundamental para realizar un correcto diagnóstico diferencial de cuadros sugestivos de reacción alérgica.

© 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javier\\_busta1@hotmail.com](mailto:javier_busta1@hotmail.com) (J. Bustamante Odriozola).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2022.062>

2254-5506 / © 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

## Hypereosinophilic syndrome: exploring the allergy pictures

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Hypereosinophilic syndrome

Allergy

Angioedema

Hypereosinophilic syndromes (HES) are a group of disorders characterized by sustained overproduction of eosinophils, in which the infiltration of these cells and the release of mediators cause damage to multiple organs.

The clinic is variable depending on the organ involvement that occurs, which can range from purely hematological involvement with myeloproliferative presentation, to involvement of various organs in the form of angioedema, skin, gastrointestinal, respiratory, neurological or rheumatological involvement, among others. Due to the variety of symptoms that can present, there are multiple variants of hypereosinophilic syndrome.

Diagnosis is made by detecting hypereosinophilia (HE), which is defined as an absolute eosinophil count (AEC)  $>1.5 \times 10^9/L$  (or  $> 1500$  cells/ $\mu L$ ) in peripheral blood on two separate examinations in the time for at least one month, and/or tissue confirmation of hypereosinophilia together with compatible symptoms in the organ from which the tissue is assessed.

Treatment will vary depending on the affected location; however, corticosteroids are usually part of the first-line treatment, including hydroxyurea, imatinib or vincristine as other treatment options.

Knowledge of this pathology in Primary Care is essential to carry out a correct differential diagnosis of symptoms suggestive of an allergic reaction.

© 2022 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

Mujer de 71 años de edad, que acude a consulta por presentar un cuadro de disfonía con habones y angioedema de mucosas, sin clara relación causal con alimentos, fármacos u otros productos.

Se trata inicialmente con antihistamínico y corticoide intramuscular y posteriormente por vía oral.

A los dos días regresa con un nuevo episodio, por lo que se solicita analítica. En ellas se objetiva leucocitosis con eosinofilia, que se achaca inicialmente a una reacción alérgica idiopática.

Acude a los tres días con un nuevo episodio de angioedema y dolor centrotorácico opresivo, sugestivo de síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST).

En este momento se decide su remisión al Servicio de Urgencias hospitalarias, donde se confirma, tras la elevación de troponinas, el infarto agudo de miocardio sin elevación de ST (IAMSEST). Inicialmente se sospecha la existencia de un síndrome de Kounis (episodios previos de angioedema con episodios cardiológicos).

Ante dicha situación, se procede a ingreso en Cardiología, donde se pauta nitroglicerina y doble antiagregación. Posteriormente sufre un hematoma intraparenquimatoso frontal izquierdo, con aumento de cifra de eosinófilos (9.500 células/ $\mu L$ , 38,9 %) y con evidencia de infiltración difusa, bilateral y llamativa de lesiones isquémicas, lo que obliga a la retirada de la doble antiagregación.

Se inicia tratamiento con corticoides. La evolución es fluctuante desde el punto de vista neurológico: desorientación en tiempo y espacio, intoxicación con órdenes sencillas, no conoce a sus familiares y no es capaz de mantener la bipedestación; la movilidad de las extremidades está preservada.

Se administra interferón, antihistamínicos orales y ciclofosfamida, con lo que se consigue un descenso de la cifra de eosinófilos en sangre periférica.

Sin evidencia de reordenamientos típicos de síndrome hipereosinofílico (SHE) y sin otra causa aparente para el cuadro neurológico más que la hipereosinofilia, se continúa el tratamiento, con lo que se produce una leve mejoría.

Se completa el estudio con medulograma (confirma la presencia de eosinofilia sin alteraciones que sugieran origen primario) y despistaje de causas de eosinofilia secundaria.

Finalmente, se diagnostica a la paciente de síndrome hipereosinofílico idiopático con afectación cutánea y del sistema nervioso central, refractario al tratamiento con corticoides.

Posteriormente se inicia tratamiento con hidroxiurea en combinación con mepolizumab y se continúa con interferón pegilado. Con ello se logra la normalización de la cifra de eosinófilos.

Durante el seguimiento en las consultas de Hematología y atención primaria se mantiene exclusivamente el mepolizumab.

### Comentario

Los síndromes hipereosinofílicos SHE son un grupo de trastornos caracterizados por la sobreproducción sostenida de eosinófilos. La infiltración por eosinófilos y la liberación de mediadores causan daño en múltiples órganos.

La hipereosinofilia se define como un recuento absoluto de eosinófilos por encima de  $1,5 \times 10^9/L$  (o mayor de 1.500 células/ $\mu L$ ) en la sangre periférica en dos análisis separados al menos 1 mes.

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, entre otras)<sup>2</sup>.

Este síndrome es raro y se desconoce su verdadera prevalencia. La mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años de edad en el momento del diagnóstico, aunque puede desarrollarse en niños<sup>3</sup>.

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. En una serie multicéntrica retrospectiva de 188 pacientes, se informó de la frecuencia de síntomas específicos en la presentación. Se observaron los siguientes tipos de signos y síntomas<sup>4</sup>:

- Dermatológicos (37 %). La presentación típica puede cursar con eczema, eritrodermia, liquenificación, dermografismo, papulosis linfomatoide, ulceraciones mucosas, urticaria recurrente y angioedema (que en el contexto de hipereosinofilia podría ser sugestiva de síndrome de Gleich)<sup>5</sup>.
- Pulmonares (25 %). La afectación pulmonar es de las presentaciones más frecuentes dentro del síndrome hipereosinofílico: fibrosis, insuficiencia cardíaca o embolia pulmonar. Entre los síntomas más frecuentes se suelen encontrar disnea, tos y sibilancias. En la radiografía es frecuente ver infiltrados en "vidrio esmerilado"; además puede haber derrame pleural o adenopatías<sup>6</sup>.
- Gastrointestinales (14 %). Entre las formas de presentación encontramos la gastritis eosinofílica, la enteritis o la colitis. Los síntomas suelen ser dolor abdominal, pérdida de peso, vómitos o diarrea grave. La afectación hepática puede aparecer como hepatitis crónica activa, lesiones hepáticas focales, colangitis eosinofílica o síndrome de Budd-Chiari<sup>7</sup>.
- Cardíacos (5 %). Los síntomas cardíacos son muy variables y no se suelen correlacionar con el grado de eosinofilia periférica. Las presentaciones incluyen miocarditis eosinofílica, endocarditis, trombos intracardíacos, disnea, dolor torácico y signos de insuficiencia ventricular. Pueden aparecer además cardiomegalia, insuficiencia mitral o tricuspídea o miocardiopatía restrictiva<sup>8</sup>. Las elevaciones en los niveles de troponina sérica pueden ser indicadores sensibles de daño miocárdico temprano en formas de SHE y granulomatosis eosinofílica con poliangitis<sup>9</sup>. Las pruebas complementarias de elección son el electrocardiograma, la ecografía y la resonancia magnética.
- Neurológicos (4 %). La sintomatología es variable en función del tipo de afectación neurológica que puede presentarse: tromboembolismos cerebrales, encefalopatía (cambios de comportamiento, confusión, ataxia y pérdida de memoria), neuropatía periférica (puede producir mononeuritis múltiple o radiculopatía con atrofia muscular por denervación) o trombosis del seno transversal o longitudinal<sup>10</sup>.

Cabe resaltar la relevancia de los fenómenos protrombóticos, algunos de los cuales ya se han comentado previamente, como los trombos intracardíacos, tromboembolismos pulmonares,

trombosis del seno transversal o longitudinal<sup>11</sup>, trombosis de la arteria femoral<sup>12</sup>, gangrena digital por progresión de Raynaud<sup>13</sup>, microémbolos o trombosis oculares o síndrome de Budd-Chiari<sup>14</sup>.

El conocimiento de esta característica protrombótica es fundamental para que ante la sospecha de pacientes con hipereosinofilia y afectación orgánica se pueda incluir en el diagnóstico diferencial el SHE. En atención primaria resulta clave el conocimiento de esta patología y recordar las diferentes formas de presentación del mismo.

Inicialmente es importante dirimir el tipo de variante; no obstante, el tratamiento se realizará con corticoides como primera línea de tratamiento; otras opciones son la hidroxiurea, el imatinib o la vincristina, que deben ser pautados por el especialista del hospital. El seguimiento debe llevarse a cabo entre ambos niveles asistenciales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 607.
2. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1): 45-9.
3. Rapanotti MC, Caruso R, Ammatuna E, Zaza S, Trotta L, Divona M, et al. Molecular characterization of paediatric idiopathic hypereosinophilia. *Br J Haematol*. 2010; 151(5): 440-6.
4. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marip J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1319-25.e3.
5. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatology manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27(3): 415-41.
6. Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med*. 2011; 105(1): 114-21.
7. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994; 83(10): 2759-79.
8. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27(3): 457-75.
9. Gertz MA. Troponin in hematologic oncology. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(2): 194-203.
10. Aida L, Parkhutik V, Tembl JI, Martín N, Frasset M, Bataller L. Embolism and impaired washout: a possible explanation of border zone strokes in hypereosinophilic syndrome. *J Neurol Sci*. 2013; 325(1-2): 162-4.
11. Numagami Y, Tomita T, Murakami K, Masaki I, Kubo K, Michiharu N. Sinus thrombosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome causing fatal cerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2008; 15(5): 585-7.
12. Kawata E, Kuroda J, Wada K, Yoshida M, Kamiuchi K, Nakayama-Harusato I, et al. Hypereosinophilic syndrome accompanied by Buerger's disease-like femoral arterial occlusions. *Intern Med*. 2007; 46(23): 1919-22.
13. Liapis H, Ho AK, Brown D, Mindel G, Gleich G. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67(5): 1806-11.