

Síndrome Hipereosinofílico

Presentación de caso clínico y revisión de literatura

Servicio de Oncopediatría ION-SOLCA

Autores:

Dra. Wiesner Sheila, Dra. Jiménez Soledad, Dr. Paulson Guillermo, Dr. Bonilla Anibal, Dr. Espín Luis, Dr. Ramírez Juan, Dra. Quiroz Isabel, Dr. Lara Joffre.

Resumen

El síndrome hipereosinofílico (SHE), es un desorden leucoproliferativo caracterizado por eosinofilia mayor de 1500 células/mm³ por más de seis meses, ausencia de otras causas de eosinofilia y presencia de signos o síntomas de daño a órganos por la eosinofilia.

Es rara en niños y más frecuente en varones, puede ser primaria o secundaria a una serie de enfermedades o drogas.

Los eosinófilos producen una infiltración difusa en los órganos, pueden comprometer a cualquier órgano y afectarse varios a la vez. La sintomatología depende del órgano afectado.

La infiltración cardíaca es la de mayor morbilidad.

A continuación presentamos un caso clínico de síndrome hipereosinofílico que posteriormente sufre transformación a leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Palabras claves: síndrome hipereosinofílico, leucemia eosinofílica, eosinofilia,

Abstract

The hyper eosinophilic syndrome (HES), is a leucoproliferative disorder characterized by eosinophilia higher than 1500 cell/mm³ for more than 6 months, absence of other causes of eosinophilia, and the presence of signs or symptoms of organ damage caused by the eosinophilia.

It is uncommon in children and is more frequently found in males, it could be primary or secondary to a series of sickness or drugs.

The eosinophils produce a diffused infiltration in organs, it can compromise any other organs and affects several of them at a time. The symptoms depend of the affected organ.

The cardiac infiltration is the most morbidity.

Next we will present a clinic case of HES that later on suffers an acute lymphoblastic leukemia transformation.

Key words: hyper eosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, eosinophilia.

Introducción

El SHE es un desorden leucoproliferativo caracterizado por: eosinofilia mayor de 1.500 células/mm³ por más de 6 meses o hasta la muerte; ausencia de otras causas de eosinofilia y presencia de signos o síntomas de daño a órganos por la eosinofilia (1).

Es rara en la niñez, más frecuente entre los 20 y 50 años, con una relación hombre/mujer de 9:1 (2). Puede ser primario (idiopático) o secundario, asociado a: parásitos (la causa más frecuente en países subdesarrollados), alergia (causa más frecuente en países desarrollados), reacciones de hipersensibilidad como asma o inducida por drogas, enfermedades de la piel como dermatitis atópica o herpetiforme, enfermedades autoinmunes como vasculitis alérgica granulomatosa, fascitis eosinofílica, lupus, artritis reumatoide, y neoplasias como leucemias, linfomas, tumores sólidos.

Correspondencia y separatas:

Dr. Anibal Bonilla Núñez
Servicio de Oncopediatría
ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

La eosinofilia periférica suele asociarse a leucocitosis, la cual cuando es superior a 90.000 se asocia con peor pronóstico. En sangre periférica el conteo diferencial usualmente muestra 30 a 70% de eosinófilos. La médula ósea muestra eosinofilia en ausencia de displasia o blastos. El análisis citogenético es normal.

Histopatológicamente hay una infiltración difusa de eosinófilos a veces formando microabscesos junto a material granular correspondiente a la degranulación de los mismos y la presencia de trombos en los vasos de pequeño calibre en la mayoría de los órganos (4). La afectación cardíaca es la de mayor morbi-mortalidad, ocasionando lesión endomiocárdica, con una primera fase de necrosis cinco semanas después de la infiltración, caracterizada por una miocarditis intensa y arteritis; una fase trombótica 10 meses después, con engrosamiento inespecífico del endocardio, producción de trombos y ocasionalmente oclusión de pequeños vasos intramiocárdicos, y la fase fibrótica que ocurre luego de 24 meses (5). El mecanismo del daño cardíaco es desconocido, y está marcado por una severa fibrosis endocárdica que adelgaza las paredes de los ventrículos lo que da como resultado una cardiomiopatía restrictiva (5,6,7).

La sintomatología es variable dependiendo del órgano afectado, el inicio es por lo general insidioso pero puede ser súbito.

con complicaciones cardíacas, neurológicas o trombóticas. En orden de frecuencia según el INH tenemos compromiso del sistema hematológico 100%, neurológico 64%, piel 56% cardiovascular 54%, esplenomegalia 45%, pulmonar 40%, hepatomegalia 35%, ocular 18% (5,6). Entre los signos y síntomas reportados tenemos insuficiencia cardíaca congestiva por cardiomiopatía restrictiva, disfunción valvular, insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares y derrame pleural o pericárdico y ascitis, fiebre, hiporexia, pérdida de peso, fatiga, anormalidades neurológicas, trombosis, y embolias periféricas, aunque puede haber hepatoesplenomegalia se conserva la función hepática. A nivel del SNC, las lesiones pueden ser difusas y originar encefalopatía con pérdida del intelecto, confusión y coma, o bien localizadas con hemiparesia y parálisis de nervios craneales. Se han descrito a demás polineuropatías severas, prurito acuagénico, gastritis, ureteritis eosinofílicas y angioedema recurrente.

Fisiopatológicamente, intervienen las proteínas granulares eosinofílicas: peroxidasa eosinofílica, proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica, y neurotoxinas derivadas de los eosinófilos, las cuales mediante un efecto local favorecen la trombosis y el daño endotelial y endomiocárdico.

La etiología del SHE es desconocida, pero con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y citometría de flujo se ha encontrado linfocitos T circulantes con inmunofenotipo anormal, productores de interleucina 5 (IL5), una citoquina requerida para la diferenciación de eosinófilos que se ha asociado a procesos linfoproliferativos (1,5,8). Se desconoce si aquellos linfocitos son el resultado de un proceso de inflamación crónica o representan precursores de células neoplásicas.

Hay evidencias que estas citoquinas producidas por linfocitos T ayudadores estimulan la proliferación de eosinófilos actuando sinérgicamente con la IL3 y el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), correspondiéndole el mayor papel a la IL5.

Caso Clínico

Masculino de 5 años que ingresa por fiebre, tos productiva, hiperleucocitosis, formas inmaduras e hipereosinofilia. Sin APP o APF de importancia, se niega historia de medicamentos, disnea o sibilancias, oliguria o hematuria, artritis o artralgias, ictericia, problemas dermatológicos, asma o alergia, pica o geofagia. Al examen físico estaba febril, con microadenopatías cervicales, hígado de 2 cms DRCD y punta de bazo palpable. PA 80/60 mmHg, FC 100x', FR 20x'. Hemograma reporta: leucocitos 103.280, linfocitos 5%, segmentados 15%, mielocitos 2%, monoblastos 3%, eosinófilos 70%, eosinófilos absolutos 72100. La LDH 413 UI/ml, FA 288 UI/ml, Creatinina 0.55mg/dl, Urea 11.5 mg/dl, A.úrico 1.93 mg/dl, Calcio 6.3 mg/dl, TGO 40 UI, TGP 14 UI, GGT 15 UI, Ig E 63.68 UI/ml, HbsAg, anti-HAag IgM, anti-HBC, HCV y HIV negativos. VDRL: no reactivo. Cultivos de sangre, orina, heces y esputo: negativos. Coproparasitario: áscaris lumbricoides y giardia lamblia, para los

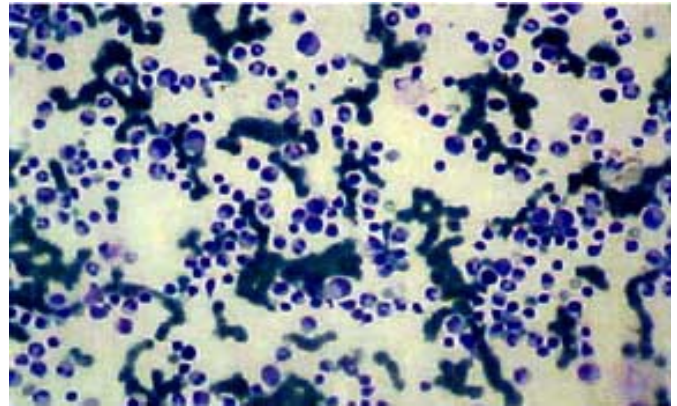


Fig. 1: Frotis de Médula Osea con gran presencia de células mieloides entre las que se destacan los eosinófilos.

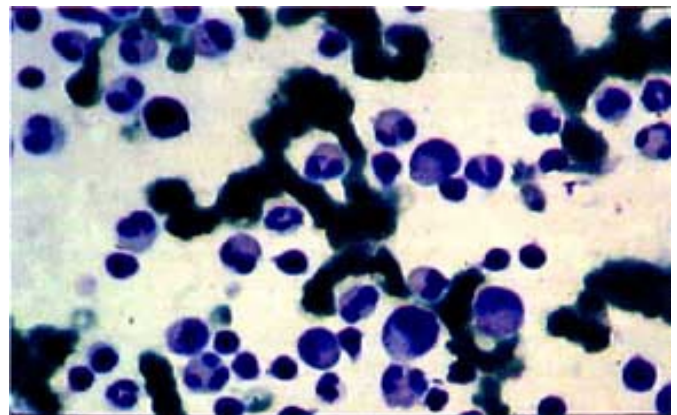


Fig. 2: Lo mismo a mayor aumento.

que recibe tratamiento. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y aumento del flujo pulmonar. Tres días después del ingreso se presenta disnéico, con galope cardíaco, y hepatoesplenomegalia. El EKG: alteraciones mínimas de repolarización. En el ecocardiograma: importante infiltración miocárdica ventricular, probablemente eosinofílica, FEV 35%. BH: eosinófilos absolutos 86.355. LCR: negativo para células malignas. Mielograma: hiperplasia medular reactiva con disgranulopoyesis severa (Fotos 1 a normal y Foto 1 b a mayor aumento) Biopsia de médula ósea: médula ósea normocelular con hiperreacción eosinofílica. Biopsia ganglionar cervical: hiperplasia sinusal. Serie ósea normal. Gammagrafía ósea sin evidencia de tumor óseo o metástasis.

Fue tratado con hidroxiurea a 40 mg/kg, incrementando la dosis de acuerdo a la respuesta. El ecocardiograma de control reporta una FEV del 45% que aumenta luego a 58%, con cavidades ventriculares normales. Al segundo mes de tratamiento presenta pancitopenia, por lo que se suspende la hidroxiurea. Dos semanas después ingresa con hiperreactividad bronquial, y descompensación cardíaca. Persiste hipereosinofilia de 58%. Rx tórax:

cardiomegalia. EKG: sobrecarga del ventrículo derecho. Ecocardiograma: importante infiltración de cavidades derechas, hipertensión pulmonar e insuficiencia tricuspídea moderada, con una FEV del 57% (Foto 2).



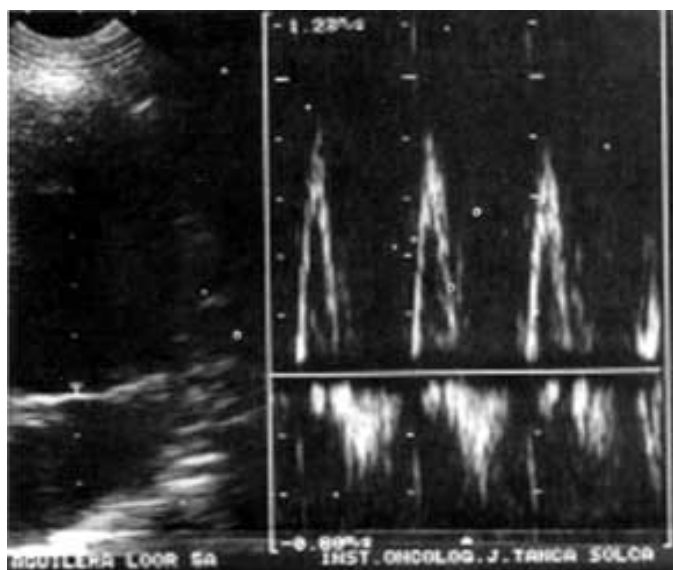


Fig. 3: Función Sistólica del V.I normal. FE: 58%. Cavidades derechas infiltradas.

Por lo que se reinicia la hidroxiurea asociada a corticoides, y además captopril. Dos semanas después, presenta fiebre, ulceraciones en el paladar blando y equimosis generalizadas. BH reporta Leucocitos 29.800, Hemoglobina 8.6 g/dl, plaquetas 28.000, eosinófilos 57% y blastos 9%. Mielograma y biopsia de médula ósea: infiltración por celularidad blástica de características linfoides FAB L1 (Foto 3 a y 3 b a mayor aumento).

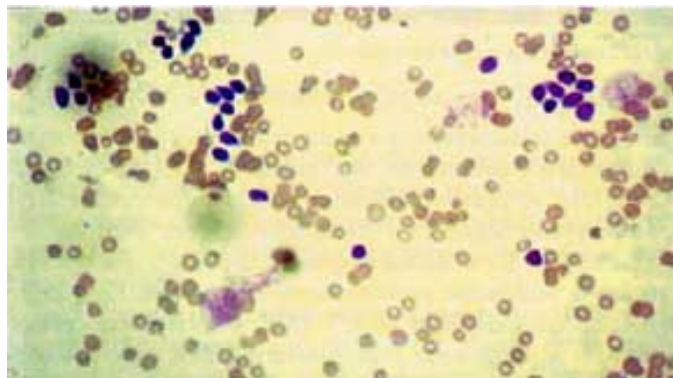


Fig. 4: Frotis de Médula Osea con proliferación de células linfoides blásticas de citoplasma escaso, núcleo pequeño de contornos irregulares con cromatina gruesa.

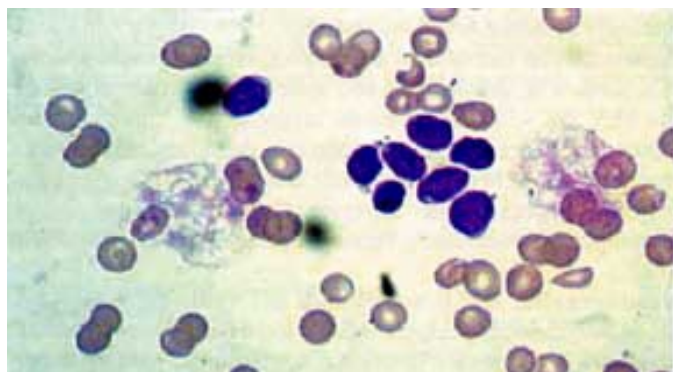


Fig. 5: LLA (FAB 1) a mayor aumento.

El LCR es negativo para malignidad. Ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia. Rx tórax: infiltrados reticulonodulillares difusos bilaterales y cardiomegalia. Ecocardiograma: FEV 48%, patrón restrictivo de llenado del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar. Se inicia el tratamiento de su LLA de acuerdo al protocolo SOLCA 95 con dexametasona, vincristina, daunorrubicina, L-Asparaginasa, e intratecales triples con metotrexate, citarabina e hidrocortisona. En el hemograma del día 8 no se encontró blastos (corticosenible). El mielograma del día 15 con infiltración del 80% por blastos (quimioresistente), por lo que recibió dosis extra de antraciclínicos. En un ecocardiograma de control se observa trombo pediculado en ventrículo izquierdo, FEV 50% (Foto 4).



Fig. 6: Trombo apical de 8 x 8 mm. en ventrículo derecho.

El mielograma del día 28 y 35 en remisión. Fallece un mes después, post quimioterapia de consolidación (primer bloque R3), durante una transfusión de plaquetas, pancitopénico y séptico (hemocultivo positivo para salmonella spp).

Discusión

Se han descrito casos de SHE que presentan un transformación maligna a LLA, sarcoma granulocítico, leucemia mielomonocítica aguda con cloromas, leucemia eosinofílica y linfoma de células

T. El límite entre SHE y leucemia eosinofílica es confuso y hay quienes sugieren que es un espectro continuo, sin embargo Lukens presenta datos que los diferencian. En el SHE los eosinófilos en sangre periférica y vísceras son maduros, no se observan trastornos de la maduración de los eosinófilos en la médula ósea ni anormalidades cromosómicas. Su curso puede ser estacionario durante mucho tiempo y clínicamente predomina la descompensación cardiopulmonar. En la leucemia eosinofílica hay aumento de mieloblastos, promielocitos y eosinófilos en sangre periférica y médula ósea, con frecuencia hay anormalidades cromosómicas: trisomías y translocaciones relacionadas al cromosoma 5, en donde se localizan los genes productores de IL3, IL5 y GM-CSF que son los encargados de la eosinofilo-poyesis (10,11), y anormalidades del brazo corto del cromosoma 12. Su curso es inexorablemente progresivo y clínicamente predomina la insuficiencia de la médula ósea.

No hay un tratamiento establecido para el SHE idiopático. Los pacientes sin o con pocos síntomas son sólo controlados cada 3 a 6 meses, pero si tienen sintomatología pueden tratarse con corticoides. Los esteroides pueden reducir el conteo de eosinófilos durante un corto tiempo, especialmente cuando la Ig E está elevada. La respuesta es buena en 38%.

Si no hay respuesta o la infiltración eosinofílica es severa con daño a los órganos se usan agentes quimioterapéuticos como la hidroxiurea, alcaloides de la vinka, etopósido, citarabina (Ara-C), 6 mercaptopurina, busulfán, o clorambucil (1,2,10,11), pero éstos sólo ofrecen un control limitado y rápidamente se hacen inefectivos. Hay reportes que sugieren que el interferón alfa puede reducir la eosinofilia y mejorar la hepatoesplenomegalia y que la ciclosporina en combinación con esteroides puede producir alguna respuesta clínica. Debe considerarse el trasplante de médula ósea como una opción en pacientes pediátricos (12).

Como factores de mal pronóstico se encuentran: manifestaciones neurológicas, cardiovasculares y cerebrales, hepatoesplenomegalia, eosinofilia mayor, formas inmaduras en sangre periférica o médula ósea, diseritropoyesis, disgranulopoyesis, depresión de megacariocitos, mielofibrosis y alteraciones genéticas (5).

En general, el pronóstico del SHE idiopático es malo, con una sobrevida media del 9 al 12% a tres años en casos en que la enfermedad no responda a agente citotóxicos. Aunque un análisis francés reciente de 40 pacientes refiere una sobrevida de 80% a cinco años y 42% a 10 años. Un tratamiento médico agresivo puede mejorar la sobrevida.

Siendo la mayor causa de mortalidad el daño al corazón y al SNC por la infiltración eosinofílica, en ocasiones procedimientos quirúrgicos como la trombectomía en el tromboembolismo, la resección endocárdica en la fibrosis endocárdica y el reemplazo valvular en la insuficiencia severa de las válvulas mitral y tricúspide, pueden ser salvadores de la vida.

Nuestro caso presentó compromiso multisistémico, con afectación cardíaca importante por la miocardiopatía restrictiva y la presencia de un trombo en ventrículo izquierdo, afectación

hepática, esplénica, pulmonar y renal. El tratamiento con hidroxiurea controla temporalmente la eosinofilia, pero debió suspenderse durante unas semanas por presentar pancitopenia. El paciente recae, volviendo a presentar eosinofilia e insuficiencia cardíaca congestiva y datos hematológicos de leucemia linfoblástica aguda que al tratamiento se mostró quimiorresistente, remitiendo luego de dosis extra de antraciclínicos. Se mantiene en remisión hasta terminar el primer bloque R3 de la quimioterapia de consolidación, falleciendo a los 6 meses del inicio del cuadro clínico pancitopénico y séptico.

Conclusiones

Se trata de un paciente con síndrome hipereosinofílico idiopático (no se encontró causa aparente), con una médula ósea con disgranulopoyesis severa e infiltración importante en el miocardio, por lo que ameritó tratamiento con hidroxiurea y posteriormente esteroide, evolucionando luego a una Leucemia linfoblástica aguda, que a pesar del tratamiento culmina en su deceso. La evolución es la esperada de acuerdo a la literatura mundial. Es muy llamativa la evolución de su enfermedad cardíaca, que termina con un gran trombo en el ventrículo izquierdo, y a pesar de que no se hizo autopsia, pudiera haber fallecido por embolia cerebral o sistémica.

Bibliografía

1. Andreef M, Ueno N. Clinical trials for treatment of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. University of Texas MD Anderson Cancer Center. <http://research.mdacc.tmc.edu:5001/hes.html>
2. Bhatnagar S, Patwari A, Narayan S, Anand V. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. Indian pediatrics 1999; 824-827.
3. Renaudo N, Jjalil M, Lavalle G, Marengo I, Gianelle R. Eosinofilias en Pediatría. Arch Arg Pediatr 1996; 94:198-203.
4. Rothenberg M. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338: 1592-1599.
5. Weller PF. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. Blood 1994; 83: 2759-79
6. Vital M, Lira C. Fibrose endomiocárdica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 1999; 67:4.
7. Castañeda C, Castillo S, Pinilla P. Trombosis y necrosis endomiocárdica. Presentación caso clínico. Reunión asociación Territorial de Madrid. 1998
8. Herrin V, Files R, Ribas A. Hypereosinophilic Syndrome from Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry and surgery/Hematology. 2001.
9. Bain BJ. Eosinophilia- Idiopathic or not? N Engl J Med 1999; 341:1141-43.
10. Nadarajah S, Krafchik B, Roifman Ch, Horgan C. Treatment of Hypereosinophilic Syndrome in a Child using ciclosporine: Implication for a primary T-cell abnormality. Pediatrics 1997; 630-633
11. Luciano L, Catalano L, Sarrantonio C, Guerreiro A. a IFN induced hematologic and cytogenetic remission in chronic eosinophilic leukemia with t (1;5). Haematologica 1999;



- 84:651-653.
 12. Basara N, Markova J, Schmetzer B, Blau I, Kiehl M, Bischoff M. Chronic Eosinophilic Leukemia: Successful Treatment with an unrelated bone marrow transplantation. *Leukemia and Lymphoma* 1998; 32: 189-193.
 13. Egesten A and Malm J. New Light on the Enigmatic Eosinophil Granulocyte; A Versatile Cell of the Immune System. *Swedish Medical Journal* 1998; 95:850-859.
 14. Huerta-Torrijos J, Sánchez ULD, Hernández SGM. Leucemia aguda, lesión pulmonar e hipereosinofilia. Informe de un caso. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Y Ter INT* 1998; 12 (6) 227-232.
 15. Alfani J y Espejo R. Eosinofilia: Revisión de sus causas. Foro bioquímico http://orbita.starmedia.com/forobioq/art_eosino.html
 16. Prieto L. Los Productos derivados de la activación de los eosinófilos y sus implicaciones patológicas. Universidad de Navarra. Pamplona. 1.html» <http://www.alergoaragon.org/1997/segunda1.html>
 17. UNINET. Miocardiopatía restrictiva. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados críticos. <http://www.UNINET.edu/tratado/CO10603.html>
-