



Acta Médica Colombiana

ISSN: 0120-2448

actamedcolomb@etb.net.co

Asociación Colombiana de Medicina Interna  
Colombia

López-Piedrahíta, Elizabeth; Ramírez-Giraldo, Ruth H.; Velásquez-Franco, Carlos Jaime; Tamayo-Quijano, Liliana; Pinto-Peñaanda, Luis Fernando; Márquez-Hernández, Javier; Chinchilla-Mejía, Carlos; Cardona-Villa, Ricardo

Síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg-Strauss ¿Espectro de una misma enfermedad?

Nuevos conceptos

Acta Médica Colombiana, vol. 39, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 174-184

Asociación Colombiana de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163131492020>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg-Strauss ¿Espectro de una misma enfermedad? Nuevos conceptos

### Hypereosinophilic syndrome and Churg-Strauss syndrome Spectrum of the same disease? New concepts

ELIZABETH LÓPEZ-PIEDRAHÍTA, RUTH H. RAMÍREZ-GIRALDO,  
CARLOS JAIME VELÁSQUEZ-FRANCO, LILIANA TAMAYO-QUIJANO,  
LUIS FERNANDO PINTO-PEÑARANDA, JAVIER MÁRQUEZ-HERNÁNDEZ,  
CARLOS CHINCHILLA-MEJÍA, RICARDO CARDONA-VILLA  
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

#### Resumen

**Propósito de la revisión:** revisar la literatura actual sobre el síndrome hipereosinofílico y establecer cuáles son las diferencias y semejanzas con el síndrome de Churg-Strauss.

**Fuente de datos:** revisión estructurada de la literatura médica, en las bases de datos Pubmed, Medline y Cochrane.

**Selección de estudios:** se limitó la búsqueda a los artículos de revisión, guías de manejo y metaanálisis, sin límites en idioma ni fecha de publicación, utilizando los términos MESH: *hypereosinophilic syndrome, eosinophilic, Churg-Strauss syndrome*. Se acoplaron a términos como: *update, review, associations*.

**Extracción de datos:** se hizo la lectura del resumen de 232 trabajos de los cuales se seleccionaron 111 que eran representativos para el tema de esta revisión, después de una clasificación y ordenamiento, se procedió a la redacción del texto.

**Conclusiones:** el síndrome hipereosinofílico comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con presentaciones clínicas muy variadas, para algunos autores el síndrome de Churg-Strauss o más recientemente conocido como granulomatosis eosinofílica con poliangitis hace parte de este gran síndrome pero para otros, deben considerarse como entidades aparte. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 174-184*).

**Palabras clave:** *síndrome hipereosinofílico, eosinofilia, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, actualización*.

#### Abstract

**Purpose of review:** to review the current literature on the hypereosinophilic syndrome and establish which are the differences and similarities with Churg-Strauss syndrome.

**Source of data:** structured review of the medical literature in databases Pubmed, Medline and Cochrane.

**Study selection:** the search was limited to review articles, management guidelines and meta-analysis with no limits on language or publication date, using the MESH terms: *hypereosinophilic syndrome, eosinophilic, Churg-Strauss syndrome*. These were coupled to terms like *:update, review, association*.

**Data extraction:** reading of the summary of 232 studies was made. Of these, 111 that were representative for the subject of this review, were selected, and after an ordered classification system, the wording was performed.

**Conclusions:** The hypereosinophilic syndrome comprises a heterogeneous group of diseases with varied clinical presentations; for some authors, Churg-Strauss, more recently known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, is part of this great syndrome, but for others these should be considered as separate entities. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 174-184*).

**Keywords:** *hypereosinophilic syndrome, eosinophilia, Churg-Strauss syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, update*.

Dra. Elizabeth López-Piedrahita: Grupo de Alergología Clínica y Experimental; Dra. Ruth H. Ramírez-Giraldo: Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Pediatra-Alergóloga, IPS Universitaria. Docente Facultad de Medicina Posgrado de Alergología Clínica Universidad de Antioquia; Dra. Liliana Tamayo-Quijano: Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Dermatóloga-Alergóloga, Clínica de la Universidad Pontificia Bolivariana; Dr. Carlos Jaime Velásquez-Franco, Dr. Luis Fernando Pinto-Peñaanda y Dr. Javier Márquez-Hernández: Internistas-Reumatólogos, Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Carlos Chinchilla-Mejía: Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Docente Facultad de Medicina Posgrado de Alergología Clínica Universidad de Antioquia. Pediatra-Alergólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Ricardo Cardona-Villa: Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Docente Facultad de Medicina posgrado de Alergología Clínica Universidad de Antioquia. Alergólogo Clínico, Magíster Inmunología, IPS Universitaria. Medellín (Colombia).

Correspondencia. Dra. Elizabeth López. Medellín (Colombia).  
E-mail: lopez55eliza@yahoo.es  
Recibido: 10/IX/2013 Aceptado: 12/V/2014

## Introducción

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es un trastorno que comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por eosinofilia periférica, frecuentemente acompañadas de infiltración tisular, que resultan en una amplia variedad de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la fatiga con lesiones cutáneas inespecíficas, hasta una fibrosis endomiocárdica, compromiso neurológico y comportarse como una enfermedad potencialmente mortal (1, 2). La gran variedad en las presentaciones clínicas y los diferentes órganos que en algún momento puede involucrar hacen difícil el diagnóstico del síndrome hipereosinofílico; por otro lado, para algunos autores el síndrome de Churg-Strauss (SCS) hace parte de las variantes del SHE, por lo que el objetivo de esta revisión se centra en establecer cuáles son las diferencias y semejanzas entre ambos, a la vez que se actualizan conceptos.

## Obtención de datos

Se hizo una revisión sistemática de la literatura en las bases de: PubMed, Medline y Cochrane. Limitamos la búsqueda a artículos de revisión, guías de manejo y metaanálisis, sin límite en idioma o fecha de publicación, utilizando términos MESH: *hypereosinophilic syndrome, churg strauss síndrome, eosinophilic, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, posteriormente los acoplamos a términos como *update, review, associations*.

Se hizo la lectura inicial del resumen de 232 trabajos de los cuales se seleccionaron 111 que eran representativos

para el tema de esta revisión, después de una clasificación y ordenamiento, se procedió a la redacción del texto.

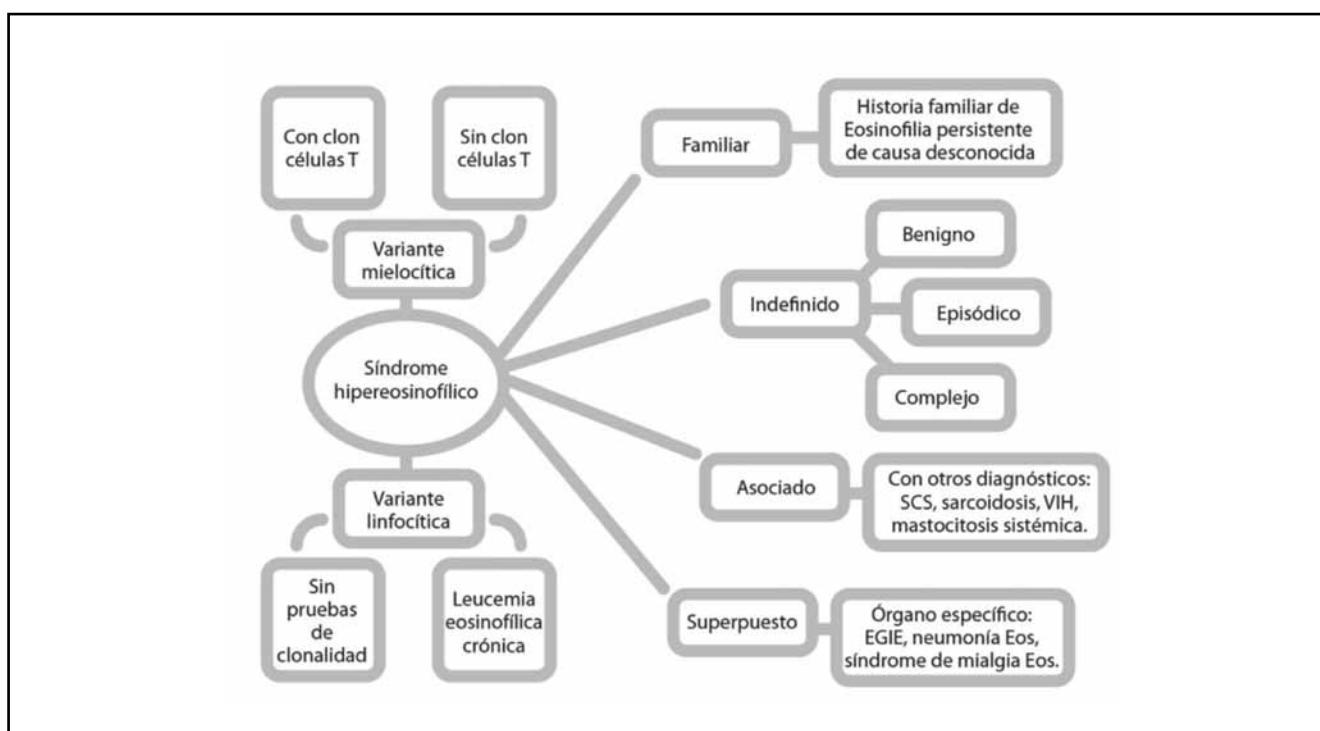
## Resultados

### Criterios y clasificación

Hardy y Anderson, en 1968, fueron los primeros en referirse al SHE, al describir tres casos de pacientes con desórdenes leucoproliferativos con eosinofilia persistente (3), pero fue hasta 1975 cuando Chusid divulgó una serie de 14 pacientes y es el primero en proponer los criterios de diagnóstico, que incluyen: la eosinofilia en sangre periférica con un recuento de más de 1500 células/ $\mu\text{L}$  durante más de seis meses consecutivos o muerte antes de este período, con signos y síntomas de SHE, ausencia de una causa obvia, por lo que agrega el término idiopático y daño o disfunción orgánica atribuible a los eosinófilos (4).

El Grupo de Trabajo de Enfermedades Hipereosinofílicas, en conjunto con la Sociedad Internacional del Eosinófilo realizó una publicación en el 2006, donde se discutieron las dificultades encontradas en los anteriores criterios y propusieron una clasificación sin el uso del término "idiopático", debido a que los avances tecnológicos han permitido identificar las causas de algunas de estas enfermedades y con el fin de capturar una amplia gama de trastornos que comparten mecanismos fisiopatológicos y clínicos (5) (clasificación en la Figura 1).

La problemática que surgió de los criterios clásicos ha sido que los pacientes con eosinofilia marcada y disfunción de tejido no deberían esperar seis meses para el diagnóstico,



**Figura 1.** Clasificación del SHE del Grupo de Trabajo de Enfermedades Hipereosinofílicas en conjunto con la Sociedad Internacional del Eosinófilo. (SCS: Síndrome de Churg-Strauss, EGIE: Eosinophil associated GastroIntestinal Disease -Enfermedad gastrointestinal asociado a eosinofilia, Eos: Eosinofilia).

porque se retrasaría el tratamiento y generaría mayor infiltración tisular, que puede ser irreversible; por otro lado, un número definido de síndromes, incluidos el SCS, la mastocitosis sistémica, el angioedema episódico con eosinofilia (síndrome Gleich) han sido excluidos, a pesar de que son clínicamente difícil de distinguir del SHE y son típicamente asociados a eosinofilia periférica. Además algunos pacientes con angioedema episódico con eosinofilia tienden a desarrollar una población de linfocitos aberrantes, sugiriendo que es una forma SHE variante linfocítica (6-9).

Otro punto controvertido es que los desórdenes eosinofílicos restringidos a un órgano tales como esofagitis, gastroenteritis, colitis eosinofílica (10, 11), neumonía eosinofílica crónica (12), celulitis eosinofílica (síndrome Wells) (13, 14) cumplen con la mayoría de los criterios de SHE, excepto la eosinofilia periférica, que sólo, en algunos casos superan las 1500 células/ $\mu$ L, a pesar de una clara relación del eosinófilo en la patogénesis de estas enfermedades tal como consideran algunos expertos (15). Además, la ausencia de manifestaciones clínicas en pacientes con eosinofilia mayor de 1500 eosinófilos puede reflejar una enfermedad en etapa temprana más que una anormalidad benigna del laboratorio (16).

En el artículo de Simon y colaboradores titulado “*Refining the definition of hypereosinophilic syndrome*” (17) proponen que la eosinofilia mayor o igual a 1500 debe presentarse en dos ocasiones y/o existir eosinofilia tisular sintomática además de la periférica, además de excluir las causas secundarias a infección, enfermedades alérgicas, eosinofilia inducida por medicamentos, hipoadrenalinismo y neoplasias; los autores no definen qué intervalo se deberían tomar las muestras ni definen eosinofilia marcada.

La OMS, estableció una clasificación semimolecular que a la fecha no ha sido actualizada, en la que incluyen los subtipos de la enfermedad eosinofílica como las neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías genéticas, como las mutaciones de PDGFRA (de sus siglas en inglés: *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*), PDGFRB (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta*), o FGFR1 (*Fibroblast Growth Factor Receptor I*), la leucemia eosinofílica crónica sin otra especificación (CEL, NOS), la hipereosinofilia variante linfocítica y el síndrome hipereosinofílico idiopático con los criterios clásicos de Chusid (18).

### Nuevas propuestas de definiciones de hipereosinofilia y SHE

Durante las últimas décadas, varias clasificaciones de trastornos eosinofílicos han sido propuestas. Aunque los criterios y las definiciones se superponen, no se desarrolló un consenso mundial multidisciplinario, por lo que en 2011, en Austria, se organizó la Conferencia de Trabajo sobre los Trastornos y Síndromes de los Eosinófilos, con la participación de expertos en inmunología, alergia, hematología, patología y medicina molecular (19) en la que se definieron los nuevos criterios

Tradicionalmente, la eosinofilia ha sido dividida en leve (351-1500 Eos/ $\mu$ L), marcada o moderada (>1501 Eos/ $\mu$ L) y masiva o grave (>5000 Eos/ $\mu$ L) (19, 20), pero se debe tener en cuenta que en niños y en países en vía de desarrollo, el límite de eosinófilos periféricos normales puede ser más laxo, como 500 o incluso 700 Eos/ $\mu$ L (21). En Colombia, la prevalencia de eosinofilias es de 11.63%, luego de un análisis de 153485 hemogramas realizados en el Laboratorio Clínico Hematológico de Medellín (22). En ese estudio se encontró que 94.51% de 18875 pacientes, tenían una eosinofilia leve (considerada como >351 Eos/ $\mu$ L), moderada en 5.12% y severa en 0.36%.

En el enfoque clínico, se debe tener en cuenta si la eosinofilia es clonal o no clonal; es decir, si hay o no compromiso de célula madre, y además si es transitoria, episódica o persistente (crónica) (23).

La propuesta por el panel de expertos es considerar la hipereosinofilia (HE) cuando existe una eosinofilia marcada y persistente y/o se ha documentado eosinofilia tisular; en este consenso también se determinó que la eosinofilia en sangre periférica debería ser registrada en al menos dos ocasiones con un intervalo mínimo de cuatro semanas (excepto cuando la terapia inmediata es necesaria debido a la disfunción de órganos). No obstante, aclaran que no están disponibles datos de ensayos clínicos, por lo que se precisa de estudios adicionales para validar este punto, pero se diseñaron unos criterios para la HE y el SHE. (Tabla 1).

Con respecto a la HE tisular, consideran que debe aplicarse cuando se cumplan uno o más de los siguientes criterios: 1) El porcentaje de eosinófilos supera 20% de todas las células nucleadas en la biopsia medular (BM), 2) Que un patólogo determine que la infiltración de los tejidos por los eosinófilos es extensa cuando se compara con el rango fisiológico normal, 3) Determinación de gránulos eosinofílicos como la proteína básica mayor o la proteína catiónica del

**Tabla 1.** Criterios de hipereosinofilia (HE) y SHE.

Hipereosinofilia (HE)	Síndrome hipereosinofílico (SHE)
>1500 eosinófilos/ $\mu$ L en dos exámenes (Intervalo de más de un mes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterios HE</li> </ul>
y/o HE en tejido definido: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eos AMO &gt; 20% de todas las células</li> <li>Infiltración eosinofílica por patología</li> <li>Proteínas gránulos de Eos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción y/o daño de órgano atribuible HE.</li> <li>Exclusión de otros condiciones causantes del daño</li> </ul>

HE: hipereosinofilia, SHE: síndrome hipereosinofílico, AMO: aspirado de médula ósea, Eos: eosinófilos.

eosinófilo a través de un colorante específico y este tercer criterio es aplicable, incluso en ausencia de infiltración local masiva. Además aclaran que la HE tisular puede ocurrir en ausencia de HE en sangre, aunque en la mayoría de los casos también está presente, al menos una eosinofilia leve.

Hasta la fecha sólo existe consenso para eosinofilia tisular en la esofagitis eosinofílica, que es mayor o igual a 15 Eos por campo de alto poder (CAP) o menos de 15 Eos si el paciente usa inhibidores de la bomba de protones pero hay evidencia de capas superficiales de Eos, microabscesos o gránulos extracelulares eosinofílicos (24). En otros tejidos serán necesarios estudios adicionales para tener medidas cuantitativas y parámetros objetivos avalados mundialmente.

El panel de expertos también sugirió una nueva clasificación para la HE, la cual dividieron en: HE primaria, neoplásica o clonal (HEN), HE reactiva o secundaria (HER), HE familiar (HEFA) y la HE de significado incierto (HEUS).

Resaltaron que estas variantes no representan un diagnóstico final, pero son puntos de partida para guiar el estudio en los pacientes, por ejemplo, un paciente clasificado como HEN puede tener una leucemia eosinofílica crónica (CEL) u otra neoplasia mieloproliferativa hasta que se confirme el tipo de mutación.

Las variantes HEFA y la HEUS son diagnósticos provisionales y necesitan estudios adicionales para excluir el desarrollo de un SHE o de un desorden neoplásico.

El consenso estableció que el término SHE debe ser usado en cualquier variedad de HE con clara evidencia de daño orgánico por los eosinófilos, con la excepción de ciertas enfermedades, como la gastroenteritis eosinofílica, la neumonía eosinofílica, condiciones dermatológicas con eosinofilia y los síndromes que ya están bien establecidos, como síndrome de Gleich (angioedema cíclico con eosinofilia), SCS, síndrome de Omenn, síndrome de hiper-IgE y otras entidades en donde el compromiso del órgano es frecuentemente asociado con HE periférica pero el papel de la eosinofilia en la patogénesis no está bien comprendido.

En el año 2012 se publicó, además, un artículo de controversias sobre este mismo tema (25), donde reiteran que la definición de HE tisular necesita mayor precisión; y resaltan nuevamente que los síndromes ya reconocidos no deberían agruparse con el término SHE.

## Epidemiología

No existen datos confiables publicados sobre la incidencia y prevalencia del SHE; en los primeros estudios se estimaba que la prevalencia era de 14% (15). En Estados Unidos, la incidencia anual se estima en 1-2 casos por 200000 habitantes (26, 27). En la actualidad, series con grupos más grandes, encuentran que no es mayor de 10% (28).

Es poco frecuente en adultos y mucho más rara en niños, en los cuales están comúnmente asociadas anormalidades cromosómicas y rearreglos genéticos.

En general es más común en hombres que en mujeres, aunque entre sus variantes hay diferencias, para las formas

mieloproliferativas, la relación hombre mujer es 9:1 y en las linfoproliferativas, indefinidas y familiares son de 1:1. Usualmente se diagnostica entre las edades de 20-50 años (2) pero se ha reportado un rango de diagnóstico entre los 7 y 77 años (29).

## Fisiopatología

Los características más distinguibles del eosinófilo son: su núcleo multilobulado, y sus grandes gránulos eosinofílicos, rodeados por una doble membrana que contiene un core cristalino (30).

Sus funciones principales son: destruir parásitos invasores, fagocitar partículas bacterianas, producción de radicales libres y liberación de sus gránulos proteicos tóxicos que contienen cuatro proteínas denominadas: la proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y la peroxidasa del eosinófilo (EPO); también son productores de más de tres docenas de citoquinas con funciones immunorreguladoras y mediadores inflamatorios, como: el leucotrieno C4 (LTC4), el factor activador plaquetario (PAF) y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Sin embargo, en ausencia de parásitos, los eosinófilos activados pueden causar destrucción e inflamación de los tejidos (31-33).

Diferentes estudios han descrito que la estructura del eosinófilo de pacientes con SHE es muy distinta a los de los sujetos sanos. Los eosinófilos de estos pacientes son más hipodensos, tienen alteraciones en el tamaño y forma, pierden el core granular, no tienen la doble capa lipídica en sus gránulos y éstos son más grandes y con mayor contenido de proteínas (34). Simon y cols (35) encontraron que los pacientes con HE expresan la cadena alfa del receptor de la IL-2 conocido como CD25 y estos eosinófilos CD25 positivos tienen la capacidad de liberar más proteínas y tienen mayor riesgo de degranulación, con el subsecuente daño al tejido.

Por otro lado, algunos estudios en modelos animales y humanos (36, 37) han demostrado que no necesariamente importa el grado de infiltración eosinofílica encontrada, debido a que el contenido de los gránulos, al ser liberado en los tejidos así sea de unos pocos eosinófilos, perturban la integridad de éste y generan los signos y síntomas del síndrome.

## Manifestaciones clínicas

Existe una gran heterogeneidad clínica, desde una evolución asintomática hasta una enfermedad fatal. Los órganos afectados, en orden de frecuencia, son: piel, corazón, tracto gastrointestinal, sistema nervioso y pulmones (15, 38, 39). Los síntomas más reportados son: fatiga, prurito, tos, disnea, mialgias y fiebre (17, 40).

La afectación cutánea generalmente se manifiesta con angioedema, urticaria, eritema, pápulas, nódulos, úlceras en mucosas, máculas pruriginosas o placas que semejan un eczema atópico. Además, también se han descrito, en

menor proporción, púrpura palpable, livedo reticularis, eritrodermia, petequias, lesiones de eritema anular centrífugo, vasculitis, necrosis acral y hemorragias en astilla (2).

El daño cardiaco incluye tres etapas. La primera es la necrótica, que es asintomática, seguida por la fase trombótica y el estadio final, con fibrosis endomiocárdica y daño de las válvulas auriculoventriculares, que culmina en insuficiencia cardiaca congestiva (41, 42).

En el tracto gastrointestinal se ha reportado infiltración eosinofílica, que en un inicio puede ser asintomática, o progresar hasta cuadros severos de abdomen agudo (10, 11, 43-45).

Las manifestaciones neurológicas pueden involucrar el sistema nervioso central y el periférico en donde pueden ocurrir: infarto cerebral o episodios de isquemia cerebral transitoria secundarios a un trombo intravascular o intracardiaco. Los pacientes pueden experimentar encefalopatías, caracterizadas por cambios de comportamiento, confusión, ataxia y pérdida de la memoria. La neuropatía periférica representa el 50% de los síntomas neurológicos y se manifiesta por: déficit sensitivo asimétrico, parestesias, neuropatías motoras puras o déficit motor y sensitivo (46-48).

En los pulmones puede haber infiltración primaria de eosinófilos o daño secundario a la falla cardiaca congestiva o una embolia pulmonar. El derrame pleural fue la anomalía más encontrada, pero la radiografía del tórax en la mayoría de los pacientes, es normal. Las sibilancias no son comunes y su hallazgo debe orientar a descartar un síndrome de Churg-Strauss (49-52).

### Variantes principales

La diversidad clínica del SHE y la ocasional transformación a una neoplasia, sugieren una heterogeneidad fisiopatológica. Como se describió previamente, algunos

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos del síndrome hipereosinofílico variante mieloproliferativa.

Criterios diagnósticos de síndrome hipereosinofílico-mieloproliferativo	
Definitivos	Identificación de la mutación F/P u otra fusión en el gen PDGFRA por RT-PCR, FISH u otros métodos como HUMURA, cariotipo. Excluir mastocitosis, LMC, LMA u otra malignidad hematológica.
Presuntivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinófilos displásicos</li> <li>• Vit B12 sérica &gt; 1000 pg/mL</li> <li>• Triptasa sérica &gt; 12 ng/mL</li> <li>• Anemia y/o trombocitopenia</li> <li>• Hepatoesplenomegalia</li> <li>• Aumento de precursores mieloides en circulación</li> <li>• Mastocitos atípicos en AMO y celularidad mayor de 80%</li> <li>• Mielofibrosis</li> <li>• Respuesta clínica y hematológica al imatinib</li> </ul>

RT-PCR: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, FISH: Fluorescence In Situ Hybridization, HUMARA: Human Androgen Receptor gene Analysis, LMC: leucemia mieloide crónica, LMA: leucemia mieloide aguda. AMO: aspirado de médula ósea, Vit: vitamina.

autores consideran que existen varios subtipos y los estudios recientes han identificado claramente dos trastornos hematológicos distintos con compromiso en la serie mieloide y linfocítica, reconocidos como las variantes mieloproliferativa y linfocítica, respectivamente. Para Simon y colaboradores (16, 17) las variantes superpuesta, indefinida y asociada podrían hacer parte de la linfocítica.

### SHE variante mieloproliferativa (SHE-M)

La variante mieloproliferativa se debe a una delección en el cromosoma 4, que genera la fusión de los genes FIP1L1 (Fip-1-like1) y PDGFRA, produciendo el gen de fusión F/P que codifica para una proteína tirosina quinasa constitutiva que estimula la proliferación de eosinófilos y suprime, a su vez, su apoptosis (53-55).

La OMS ha considerado que cuando se identifique la mutación F/P se debe clasificar como leucemia eosinofílica crónica (18). Klion y colaboradores sugieren en el consenso realizado por el Grupo de Trabajo del Síndrome Hipereosinofílico en asociación con la Sociedad Internacional del Eosinófilo (5, 43) que los pacientes con ausencia detectable del gen de fusión F/P, mutación cromosómica relacionada, u otra evidencia de clonalidad eosinofílica, podrían considerarse que tienen SHE-M si cumplen cuatro de los criterios presuntivos (Tabla 2). Es importante resaltar que la demostración de clonalidad es difícil, especialmente en pacientes de sexo masculino.

Entre otras características de esta variante, se han encontrado que puede simular una LMC u otros síndromes mieloproliferativos, lo que revela una forma más agresiva del SHE, con pronóstico desfavorable por la aparición de compromiso cardiaco, resistencia a los esteroides y por el riesgo a evolucionar hacia una neoplasia mieloide franca (56). Además, se han identificado que pueden existir otras anormalidades cromosómicas coexistentes como translocaciones, delecciones y trisomías 8, 15 y 21, especialmente en la población pediátrica (57, 58).

Aunque el compromiso cutáneo es más característico de la variante linfocítica, las hemorragias en astilla o la necrosis del lecho ungual deben alertar sobre la microembolia secundaria a compromiso endomiocárdico. Las úlceras en mucosas se asocian a un curso maligno y la muerte es común si no hay tratamiento (59, 60).

El pulmón se afecta en más de 40% de los pacientes y la enfermedad se puede manifestar con edema pulmonar, derrame pleural, infiltrados intersticiales, imagen en vidrio esmerilado y pequeños nódulos (50, 61). La encefalopatía, lesión de neurona motora superior, polineuropatía o radiculopatía también se han reportado y la causa del daño es por lesión directa por las proteínas liberadas del eosinófilo (62).

### SHE variante linfocítica (SHE-L)

Con la evidencia disponible hasta la fecha, la variante linfocítica obedece a una expansión clonal de linfocitos T (LT) aberrantes productores de citoquinas eosinofilopoyéti-

cas con perfil Th2 como: son la IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, las cuales desempeñan un papel regulador en la producción, diferenciación, reclutamiento, activación y sobrevida del eosinófilo, generando su incremento periférico y tisular (33, 63).

El inmunofenotipo más encontrado es el de LT CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> y en menor proporción, se han identificado LT doblemente negativos (por ejemplo, los LT CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> y LT CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>) y el LT CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>, los cuales son LT inmaduros productores de citoquinas eosinofilopoyéticas con incapacidad para producir IFN- $\alpha$  (64, 65).

Las lesiones cutáneas son polimorfas, se observan en la mayoría de los pacientes y generalmente son la primera manifestación de la enfermedad (2, 37, 49); los antecedentes de atopía son frecuentes, la respuesta a esteroides es típica, al igual que la elevación de IgE, la quimoquina regulada por el timo y por activación conocida como TARC (*T cell Activation-Regulated Chemokine*) (28, 66) y la hipergammaglobulinemia policlonal por mayor nivel de IgG e IgM en suero, las cuales son características que ayudan a soportar el SHE-L. No obstante, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de los LT aberrantes por citometría de flujo, la cual no siempre está disponible, por lo que el incremento de citoquinas eosinofilopoyéticas o el rearreglo del receptor del linfocito T por PCR pueden ayudar a la identificación de esta variante sin ser criterios indispensables (67, 68) (Tabla 3).

Es importante aclarar que, hasta la fecha, no hay consenso para los criterios del SHE-L y que los niveles séricos de IL-5 no son útiles como criterio aislado, ya que pueden estar normales o elevados y no son útiles en evaluar respuesta terapéutica (69, 70).

Otras manifestaciones frecuentes en esta variante son las del tracto gastrointestinal como: dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y disfagia, que se correlacionan con infiltración eosinofílica del sistema digestivo (44, 71, 72).

También están descritas artralgias, mialgias, artritis, tenosinovitis, adenopatías y fenómeno de Raynaud, (73,

74); por el contrario, es muy rara la fibrosis miocárdica, al igual que el compromiso pulmonar y neurológico (75-77).

Esta variante se considera que sigue un curso benigno y los clones de LT pueden permanecer estables por años, pero los pacientes deben ser observados porque, en casos muy esporádicos, se comporta como una proliferación premaligna y progresar a un linfoma, debido a que, con el tiempo, estos LT aberrantes acumulan anomalías cromosómicas y adquieren nuevos marcadores de superficie, como CD25 y CD69. Se debe prestar especial atención cuando se identifica el inmunofenotipo LT CD3 D4<sup>+</sup>, si el paciente persiste con HE severa a pesar de diferentes tratamientos o desarrolla múltiples adenopatías (69, 78-80).

### Semejanzas y diferencias entre el SCS y el SHE

Distinguir entre SCS y el SHE puede ser todo un reto, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad, debido a que ambos síndromes comparten características clínicas y serológicas; además, es mucho más difícil distinguirlos en pacientes con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos y ausencia histológica de vasculitis (33, 81-83).

Desde el punto de vista fisiopatológico, que a la fecha no está del todo dilucidado, el SCS, también conocido como granulomatosis eosinofílica con poliangitis (83, 89, 91, 111), se caracteriza por elevación de IgE, IL-5, eosinofilia periférica e infiltración tisular eosinofílica, los cuales son marcadores de respuesta Th2, como sucede en el SHE, principalmente en la variante linfocítica (SHE-L). Los eosinófilos generan activación del endotelio vascular al inducir la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, llevando a una respuesta inflamatoria que es potenciada por las proteínas catiónicas de sus gránulos; adicionalmente la positividad de los ANCA puede estar entre un 40-50% de los casos; este hecho podría sugerir un papel directo en el daño vascular y potenciarlo al activar neutrófilos y generar la liberación de enzimas líticas, radicales libres de oxígeno y activación del complemento (33, 84-86).

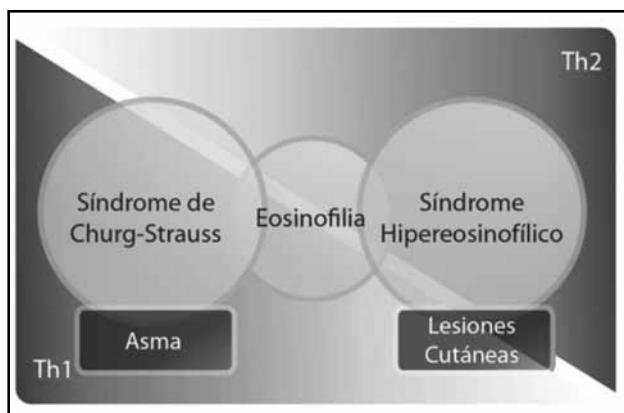
A medida que el SCS progresa, ya entrando en la fase vasculítica, algunos autores (87) consideran que va adquiriendo más un perfil Th1 o simplemente es una entidad que tiene varios subtipos, algunos de ellos indistinguibles del SHE (88) (Figura 2).

Al mismo tiempo, se considera que el SCS tiene tanto un componente alérgico como autoinmune, debido a que se ha identificado un mayor número circulante de LT, la presencia de complejos inmunes y aumento sérico de la IgE y el factor reumatoide (89, 90). Sus criterios distintivos incluyen: vasculitis eosinofílica de pequeños vasos, la eosinofilia periférica mayor del 10% del diferencial de los leucocitos, asma generalmente de difícil control, infiltrados pulmonares, alteraciones en senos paranasales y neuropatía. La presencia de más de cuatro de estos criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología es

**Tabla 3.** Criterios del SHE-L.

Síndrome hipereosinofílico-linfoproliferativo	
Definitivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LT aberrante por citometría de flujo*</li> <li>• Rearreglo del receptor del LT por PCR</li> <li>• Aumento de citoquinas eosinofilopoyéticas</li> </ul>
Presuntivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento TARC</li> <li>• Aumento IgE</li> <li>• Manifestaciones cutáneas</li> <li>• Antecedente de atopía</li> <li>• Respuesta a esteroides</li> </ul>

\*Si la fenotipificación es normal pero se sospecha SHE-L se sugiere solicitar marcadores específicos para: CD2, CD5, CD6, CD7, CD8, CD25, CD27, CD32, CD41, CD45RO, TCR $\alpha/\beta$ , TCR $\gamma/\delta$ , HLA-DR y CD95. (PCR: Polymerase Chain Reaction, TARC: *T cell activation-regulated chemokine*.



**Figura 2.** Similitudes principales entre síndrome de Churg-Strauss y el síndrome hipereosinofílico.

sugestiva de SCS, pero, en ausencia de vasculitis confirmada, tienen un valor incierto (91, 92).

El diagnóstico del SCS generalmente se hace alrededor de los 50 años, pero se han reportado casos entre 30 y 66 años de edad. Respecto a su presentación clínica, las manifestaciones cambian dependiendo del perfil de ANCAs que tenga el paciente; semejante a lo que ocurre en el SHE, en donde como ya se describió las manifestaciones son diferentes dependiendo de su variante, pero en términos generales, el asma se manifiesta en 91.1%, la neuropatía periférica en 51.4%, compromiso de nariz, oídos y garganta 48%, lesiones cutáneas en 39.7%, infiltrados pulmonares y daño cardiaco en 38.6% y 16.4%, respectivamente.

En los pacientes ANCAs positivos hay más frecuentemente manifestaciones en oídos, nariz y garganta, neuropatía periférica, daño renal y recaídas vasculíticas; mientras que en los ANCAs negativos, es más común la cardiomielitis, compromiso abdominal, derrame pleural, dolor torácico y menor tasa de supervivencia (83).

Respecto a los paraclínicos ambos síndromes pueden tener eosinofilia mayor a 1500 células, creatina fosfoquinasa (CPK) y troponinas aumentadas, eosinofilia en el aspirado de médula ósea; se ha encontrado que la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) pueden estar más elevada en el SCS, lo mismo que la proteinuria y microhematuria.

A continuación se presentarán otras características clínicas y paraclínicas que comparten y en las que se diferencian ambos síndromes (Tabla 4).

## Diagnóstico

Los signos y síntomas del SHE, independiente de la variante son comunes en muchos otros problemas de salud, lo que hace que el primer paso sea descartar otras afecciones, principalmente las infecciones parasitarias y virales, enfermedades alérgicas, neoplasias, enfermedades del sistema inmunológico, eosinofilia por medicamentos o químicos y el hipoadrenalismo, entre las más comunes (17, 18, 93).

**Tabla 4.** Características paraclínicas del síndrome de Churg-Strauss y el síndrome hipereosinofílico.

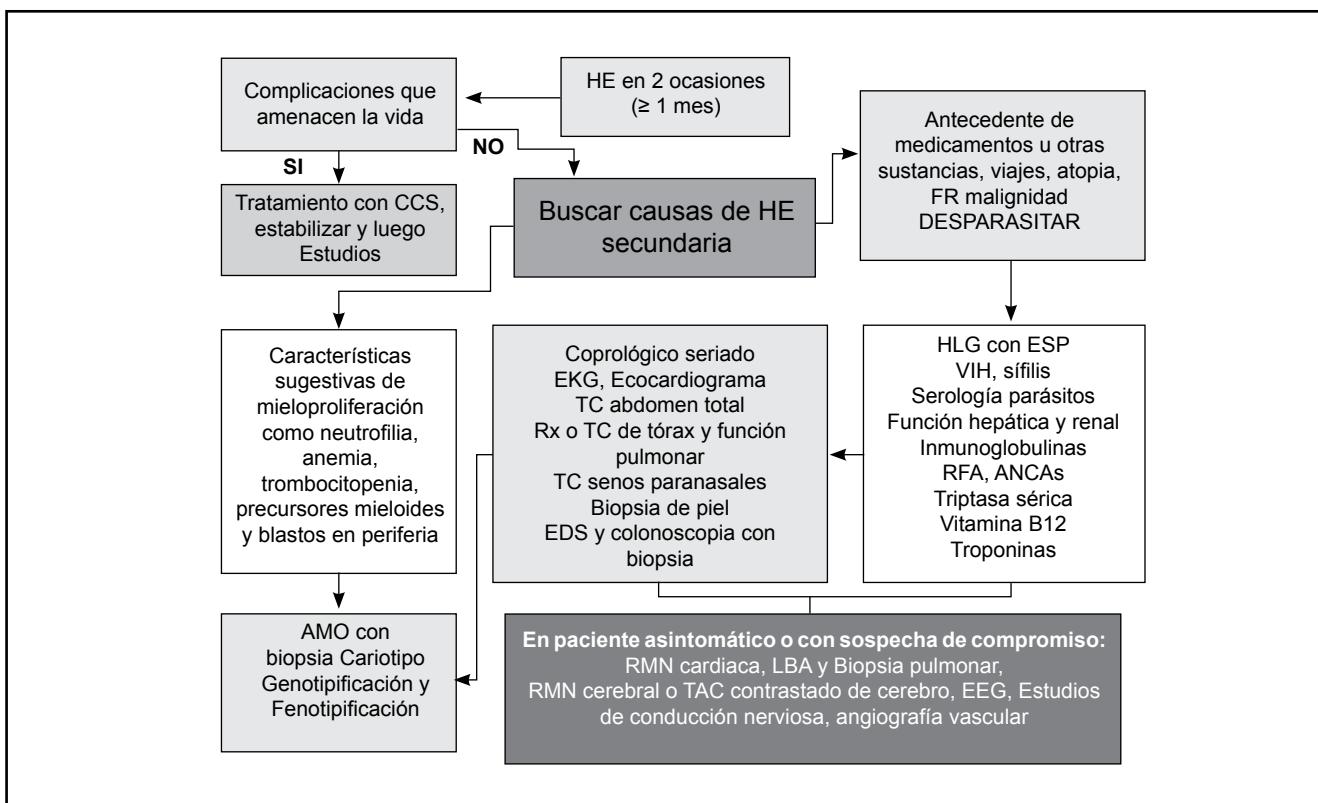
Característica	SCS	SHE
Infiltrados pulmonares	++	++
Granulomas	+	-
Compromiso pericárdico	+	+
Fracción de eyección disminuida	++	++
Fibrosis miocárdica	-	++
Miocarditis	++	+
Arritmias	++	+
Mono/Polineuropatía	+++	+++
Gastroenteritis eosinofílica	++	++
IgE total aumentada	+++	+++
<b>Lavado bronquio alveolar</b>		
Alveolitis hemorrágica	+	-
Alveolitis eosinofílica	++	+
<b>Biopsia de piel</b>		
Eosinofilia	+++	+++
Vasculitis	++	+
Granuloma	+	-
Asma	+++	+
Sinusitis	+++	+
Manifestaciones cutáneas	++	+++

La evaluación se individualiza según la clínica pero, dentro de los protocolos que se tienen, se sugiere siempre incluir los que se esquematizan en la Figura 3 y Tabla 5.

## Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es reducir los niveles de eosinófilos en sangre y tejidos, evitando de esta manera la progresión de la infiltración y el daño por la liberación de sus productos, por lo que la terapia a utilizarse debe elegirse de acuerdo con la urgencia relativa que se tenga en reducir estas células y poniendo en la balanza el riesgo/beneficio para el paciente antes de completar todos los estudios necesarios para identificar la variante (94).

Los glucocorticoides, como prednisona, siguen siendo la primera línea para la mayoría de los pacientes con SHE, excepto los que tienen la variante mieloproliferativa. La dosis por utilizar varía desde 0.5-2 mg /Kg/día y se debe ajustar según conteo de eosinófilos, signos y síntomas del paciente. A pesar de la disminución de los eosinófilos en sangre periférica, la acción de estos medicamentos en el órgano infiltrado es variable de un paciente a otro y está muy relacionada con el momento de inicio de la terapia (40, 95). Se considera que la tasa de supervivencia es de más de 80% para los pacientes que responden a los corticoste-



**Figura 3.** Estudios en el paciente con HE persistente. (CCS: Corticoesteroides sistémicos, FR: Factores de Riesgo, HLG: Hemoleucograma, ESP: Extendido de sangre periférica, RFA: Receptores de fase aguda, TC: tomográfica computarizada, Rx: Radiografía del toráx, EDS: Endoscopia digestiva, RMN: Resonancia magnética Nuclear, LBA: Lavado bronquio alveolar EEG: Electroencefalograma, AMO: Aspirado de médula ósea).

**Tabla 5.** Exámenes recomendados en sospecha de SHE-M o SHE-L. Modificado de: Cogan E, Roufosse F. Expert Rev Hematol. 2012 Jun;5 (3):275-89.

Variante	Exámenes de rutina	Otros
SHE-M	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLG con ESP</li> <li>Triptasa y vitamina B12</li> <li>RT-PCR y/o FISH para detección de mutación F/P (sangre y AMO)</li> <li>Cariotipo</li> <li>AMO biopsia: celularidad, ↑CD34, cambios displásicos, ↑Reticulocitos, mastocitos atípicos</li> <li>Evaluación para organomegalías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Búsqueda de otros genes de fusión que involucren el PDGFRA y PDGFRB (RQ-PCR).</li> <li>Mutaciones</li> </ul>
SHE-L	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenotipificación LT (mínimo CD3, CD4 y CD8)</li> <li>IgE, IgG, IgA, IgM</li> <li>Cariotipo</li> <li>Análisis del rearrreglo del TCR por PCR (sangre y AMO)</li> <li>FDG-PET/TC (sospecha de linfoma)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenotipificación del LT (CD2, CD5, CD6, CD7, CD25, CD27, CD45RO, TCRγ/δ).</li> <li>TARC sérico</li> <li>Citoquinas (IL-5, IL-4, IL-13, GM-CSF por citometría de flujo, ELISA o PCR).</li> </ul>

HLG: hemoleucograma, ESP: Extendido de sangre periférica, F/P: FIP1L1 (Fip-1-like1) y PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha), AMO: Aspirado de médula ósea, RT-PCR: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, FISH: Fluorescence In Situ Hybridization, PCR: Polymerase Chain Reaction, FDG-PET/CT: Fluoroxylucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. RQ-PCR: Real-time Quantitative-Polymerase Chain Reaction. TARC: Tcell activation-regulated chemokine).

roides (CCS); sin embargo, las recaídas son comunes y a veces es necesario administrarlos por tiempos prolongados o cambiar a otro tratamiento (96).

Si se requieren dosis de prednisona mayores a 10 mg/d de mantenimiento o las recaídas son muy constantes, hidroxieto o interferón alfa son opciones que se puede adicionar (97) y para los pacientes que no responden a CSS o deben ser suspendidos por sus efectos adversos ciertas moléculas, como ciclosporina A, mepolizumab, alemtuzumab, reslizumab y recientemente el anticuerpo contra la cadena alfa del receptor de la IL-5 (MEDI-563), han demostrado ser beneficiosas (50, 98-104).

El imatinib, un inhibidor selectivo de receptores tirosina quinasa, constituye la primera línea de manejo en quienes se identifica la mutación F/P y en los pacientes con características mieloproliferativas (105, 106), en quienes se han reportado la remisión de la positividad en la mutación F/P, reducción de la triptasa sérica, desaparición de las células atípicas circulantes y la mielofibrosis.

Es indispensable el uso temprano del medicamento para evitar la fibrosis tisular, pero debe tenerse precaución con la ocurrencia de miocarditis aguda eosinofílica, por lo que se deben medir troponinas antes de iniciar y, si están elevadas, usar concomitantemente con CCS, con disminución gradual según respuesta.

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 donde se vienen estudiando como alternativa terapéutica, otros inhibidores de la tirosina quinasa, como desatinib y nilotinib (107).

La fotoquimioterapia extracorpórea (fototerapia), que suprime los clones de LT responsables de entidades como el linfoma cutáneo de células T, dermatitis atópica y la enfermedad de injerto versus huésped, está surgiendo como propuesta para la variante linfocítica (97, 108).

El trasplante alogénico no mieloablativo de precursores hematopoyéticos sería la última opción en pacientes que no han respondido, a pesar de todos los tratamientos disponibles (109, 110).

## Conclusiones

El síndrome hipereosinofílico comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con presentaciones clínicas muy variadas; para algunos autores el síndrome de Churg-Strauss o más recientemente conocido como granulomatosis eosinofílica con poliangitis (83, 89, 91, 111), hace parte de este gran síndrome, pero para otros deben considerarse como entidades aparte para evitar confusiones. Hasta el momento no existen consensos globales, pero sin duda son entidades que tienen mucho en común en donde es indispensable tenerlos en mente a la hora de hacer un diagnóstico diferencial.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo dado de la hematóloga pediatra la doctora Natalia Builes.

## Conflictos de interés

Declaramos no haber recibido ningún tipo de financiación para esta revisión y no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; **59** (7) : 673-89.
- Plötz SG, Hüttig B, Aigner B, Merkel C, Brockow K, Akdis C, et al. Clinical overview of cutaneous features in hypereosinophilic syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; **12** (2) : 85-98.
- Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968; **68** (6) : 1220-9.
- Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; **54** (1) : 1-27.
- Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; **117** (6) : 1292-302.
- Peen E, Hahn P, Lauwers G, Williams RC, Gleich G, Kephart GM. Churg-Strauss syndrome: localization of eosinophil major basic protein in damaged tissues. *Arthritis Rheum* 2000; **43** (8) : 1897-900.
- Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; **152** (Suppl 1) : 101-5.
- Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009; **145** (3) : 271-85.
- Banerji A, Weller PF, Sheikh J. Cytokine-associated angioedema syndromes including episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's Syndrome). *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; **26** (4) : 769-81.
- Jawairia M, Shahzad G, Singh J, Rizvion K, Mustacchia P. A case report of eosinophilic esophagitis accompanying hypereosinophilic syndrome. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; **2012**: 683572.
- Lee J, Dierkhising R, Wu TT, Alexander J, Weiler C. Eosinophilic gastroenteritis (EGID) with peripheral eosinophilia: a retrospective review at Mayo Clinic. *Dig Dis Sci* 2011; **56** (11) : 3254-61.
- Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25** (4) : 649-60.
- Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, Tateishi Y, Kobayashi H, Itoh A, et al. Wells' syndrome as a manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 2002; **147** (4) : 811-2.
- Powell J, Kaur M, Muc R, Colloby P, Salim A. Persistent hypereosinophilia with Wells syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2013; **38** (1) : 40-3.
- Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; **83** (10) : 2759-79.
- Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119** (6) : 1291-300; quiz 301-2.
- Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126** (1) : 45-9.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; **87** (9) : 903-14.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; **338** (22) : 1592-600.
- Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; **133** (5) : 468-92.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. *Postgrad Med* 1999; **105** (3) : 193-4, 9-202, 7-10.
- Campuzano G. Eosinofilia: las 215 causas más frecuentes. *Medicina y Laboratorio* 2005; **11** (7/8) : 321.
- Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003; **121** (2) : 203-23.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128** (1) : 3-20.e6; quiz 1-2.
- Valent P, Horny HP, Bochner BS, Haferlach T, Reiter A. Controversies and open questions in the definitions and classification of the hypereosinophilic syndromes and eosinophilic leukemias. *Semin Hematol* 2012; **49** (2) : 171-81.
- Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126** (1) : 179-81.
- Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; **358** (12) : 1215-28.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp 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.
- Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003; **101** (12) : 4660-6.
- Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T, Gleich GJ, Key NS. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J Clin Invest* 1993; **91** (4) : 1721-30.
- Neves JS, Weller PF. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology. *Curr Opin Immunol* 2009; **21** (6) : 694-9.
- Melo RC, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Mechanisms of eosinophil secretion: large vesiculotubular carriers mediate transport and release of granule-derived cytokines and other proteins. *J Leukoc Biol* 2008; **83** (2) : 229-36.
- Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126** (1) : 16-25; quiz 6-7.
- Melo RC, Spencer LA, Perez SA, Neves JS, Bafford SP, Morgan ES, et al. Vesicle-mediated secretion of human eosinophil granule-derived major basic protein. *Lab Invest* 2009; **89** (7) : 769-81.
- Simon HU, Plötz S, Simon D, Seitzer U, Braathen LR, Menz G, et al. Interleukin-2 primes eosinophil degranulation in hypereosinophilia and Wells' syndrome. *Eur J Immunol* 2003; **33** (4) : 834-9.
- Wright BL, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophil granule protein localization in eosinophilic endomyocardial disease. *N Engl J Med* 2011; **365** (2) : 187-8.
- Plager DA, Davis MD, Andrews AG, Coenen MJ, George TJ, Gleich GJ, et al. Eosinophil ribonucleases and their cutaneous lesion-forming activity. *J Immunol* 2009; **183** (6) : 4013-20.

38. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; **97** (1) : 78-92.
39. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012; **5** (3) : 275-89; quiz 90.
40. Helbig G, Wiśniewska-Piąty K, Francuz T, Dziczkowska-Suszek J, Kyrcz-Krzemien S. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients. *Leuk Lymphoma*. 2012.
41. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126** (1) : 39-44.
42. D'Orazio J, Pulliam J. Hypereosinophilic syndrome presenting as acute myocardial infarction in an adolescent. *J Pediatr* 2011; **158** (4) : 685.
43. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2009; **60** : 293-306.
44. Minola E, Sonzogni A. Chronic hepatitis in hypereosinophilic syndrome: report of an unusual case. *Infez Med* 2005; **13** (3) : 182-6.
45. Jeon YW, Hong SJ, Kim HJ, Han JP, Kim HK, Ko BM, et al. A hypereosinophilic syndrome presenting as eosinophilic colitis. *Clin Endosc* 2012; **45** (4) : 444-7.
46. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol* 2009; **101** : 81-121.
47. Pardal-Fernández JM, Sáez-Méndez L, Rodríguez-Vázquez M, Godes-Medrano B, Iñiguez-De Onzoño L. [Multiple mononeuritis and eosinophilic fascitis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome]. *Rev Neurol* 2012; **54** (2) : 100-4.
48. Titlić M, Kodzoman K, Loncar D. Neurologic manifestations of hypereosinophilic syndrome--review of the literature. *Acta Clin Croat* 2012; **51** (1) : 65-9.
49. Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; **27** (3) : 333-55.
50. Samitas K, Rådinger M, Bossios A. Current update on eosinophilic lung diseases and anti-IL-5 treatment. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2011; **6** (3) : 189-205.
51. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; **35** (6) : 561-73.
52. Barker B, Moudgil H, Slocombe G, Srinivasan K. Persistent cough: an unusual cause. Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES). *Thorax* 2010; **65** (11) : 1009, 24.
53. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348** (13) : 1201-14.
54. Gotlib J, Cools J, Malone JM, Schrier SL, Gilliland DG, Courté SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; **103** (8) : 2879-91.
55. 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.
56. Brown NJ, Stein RS. Idiopathic hypereosinophilic syndrome progressing to acute myelomonocytic leukemia with chloromas. *South Med J* 1989; **82** (10) : 1303-5.
57. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997; **11** (3) : 129-45.
58. Ionescu MA, Wang L, Janin A. Hypereosinophilic syndrome and proliferative diseases. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009; **17** (4) : 323-30.
59. 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) : 158-64.
60. Isvy-Joubert A, Hickman G, Flageul B, Battistella M, Bagot M, Galicier L, et al. [Myeloproliferative hypereosinophilic syndrome revealed by bipolar mucosal ulcerations]. *Ann Dermatol Venereol* 2012; **139** (10) : 636-40.
61. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; **32** (4) : 557-86.
62. Wang L, Wei L, Wang JC, Liu YH, Deng YC. Idiopathic hypereosinophilic syndrome revealed by encephalopathy. *J Clin Neurosci* 2012; **19** (12) : 1746-8.
63. Kahn JE, Blétry O, Guillemin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; **22** (5) : 863-82.
64. Brugnoni D, Airola P, Rossi G, Bettinardi A, Simon HU, Garza L, et al. A case of hypereosinophilic syndrome is associated with the expansion of a CD3-CD4+ T-cell population able to secrete large amounts of interleukin-5. *Blood* 1996; **87** (4) : 1416-22.
65. Simon HU, Yousefi S, Dommann-Scherrer CC, Zimmermann DR, Bauer S, Barandun J, et al. Expansion of cytokine-producing CD4-CD8- T cells associated with abnormal Fas expression and hypereosinophilia. *J Exp Med* 1996; **183** (3) : 1071-82.
66. de Lavareille A, Roufosse F, Schmid-Grendelmeier P, Roumier AS, Schandené L, Cogan E, et al. High serum thymus and activation-regulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **110** (3) : 476-9.
67. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009; **94** (9) : 1188-93.
68. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrcz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2009; **94** (9) : 1236-41.
69. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994; **330** (8) : 535-8.
70. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; **27** (3) : 389-413.
71. Levesque H, Elie-Legrand MC, Thorel JM, Touchais O, Gancé A, Hecketsweiler P, et al. [Idiopathic hypereosinophilic syndrome with predominant digestive manifestations or eosinophilic gastroenteritis? Apropos of 2 cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; **14** (6-7) : 586-8.
72. Scheurlen M, Mörk H, Weber P. Hypereosinophilic syndrome resembling chronic inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; **14** (1) : 59-63.
73. Takekawa M, Imai K, Adachi M, Aoki S, Maeda K, Hinoda Y, et al. Hypereosinophilic syndrome accompanied with necrosis of finger tips. *Intern Med* 1992; **31** (11) : 1262-6.
74. Trüb RM, Lübbe J, Torricelli R, Panizzon RG, Wüthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis with eosinophilic cellulitis-like skin lesions. Association with increased serum levels of eosinophil cationic protein and interleukin-5. *Arch Dermatol* 1997; **133** (2) : 203-6.
75. Trüb RM, Pericin M, Winzeler B, Wüthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis/perimyositis: frequency and spectrum of cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37** (3 Pt 1) : 385-91.
76. Monaco S, Lucci B, Laperchia N, Tezzon F, Currò-Dossi B, Nardelli E, et al. Polyneuropathy in hypereosinophilic syndrome. *Neurology* 1988; **38** (3) : 494-6.
77. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985; **102** (1) : 109-14.
78. Rapanotti MC, Caruso R, Bernardini S, Coletti V, Lo-Coco F, De Rossi G. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case evolving in B-lymphoblastic lymphoma. *Leuk Res* 2005; **29** (8) : 975-9.
79. Roufosse F, Schandené L, Sibille C, Willard-Gallo K, Kennes B, Efira A, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000; **109** (3) : 540-8.
80. Bernasconi C. Hypereosinophilia in acute lymphoblastic leukemia: an association to be remembered. *Haematologica* 2001; **86** (8) : 893.
81. Della-Torre E, Tresoldi M, Scotti R, Praderio L, Mellone R, Ponzoni M, et al. Atypical presentation of Churg-Strauss syndrome or an undescribed hypereosinophilic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128** (4) : 908-11.
82. Terrier B, Bièche I, Maisonneuve T, Laurendeau I, Rosenzweig M, Kahn JE, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood* 2010; **116** (22) : 4523-31.
83. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013; **65** (1) : 270-81.
84. Holle JU, Moosig F, Gross WL. Diagnostic and therapeutic management of Churg-Strauss syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; **5** (6) : 813-23.
85. Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; **78** (1) : 26-37.
86. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; **36** (3) : 527-43.
87. Khouri P, Zagallo P, Talaro-Williams C, Santos CS, Dinerman E, Holland NC, et al. Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. *Allergy* 2012; **67** (9) : 1149-56.
88. Pagnoux C, Guillemin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010; **22** (1) : 21-8.
89. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic

- granulomatous angiitis) : review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; **33** (2) : 106-14.
90. Pugliese N, Bruzzone M, Della Rossa A, Baldini C, Catarsi E, Tavoni A, et al. [Churg-Strauss vasculitis and idiopathic hypereosinophilic syndrome: role of molecular biology in the differential diagnosis of hypereosinophilic syndrome]. *Reumatismo* 2008; **60** (2) : 120-4.
  91. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; **33** (8) : 1094-100.
  92. Abril A. Churg-strauss syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2011; **13** (6) : 489-95.
  93. 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** (3) : 607-12. e9.
  94. Butterfield JH, Weiler CR. Treatment of hypereosinophilic syndromes--the first 100 years. *Semin Hematol* 2012; **49** (2) : 182-91.
  95. Sheikh J, Weller PF. Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2009; **16** (1) : 3-8.
  96. Christoforidou A, Kotsianidis I, Margaritis D, Anastasiadis A, Douvali E, Tsatalas C. Long-term remission of lymphocytic hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Am J Hematol* 2012; **87** (1) : 131-2.
  97. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130** (3) : 563-71.
  98. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012; **13** (71) : 305-12.
  99. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; **7** (4) : 411-7.
  100. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125** (6) : 1336-43.
  101. Srinivasan A, Lavanya R, Sankar J. Steroid-unresponsive hypereosinophilic syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2011; **31** (3) : 273-7.
  102. Schwartz LB, Sheikh J, Singh A. Current strategies in the management of hypereosinophilic syndrome, including mepolizumab. *Curr Med Res Opin* 2010; **26** (8) : 1933-46.
  103. Wagner LA, Speckart S, Cutter B, Gleich GJ. Treatment of FIP1L1/PDGFR $\alpha$ -negative hypereosinophilic syndrome with alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123** (6) : 1407-8.
  104. Strati P, Cortes J, Faderl S, Kantarjian H, Verstovsek S. Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; **13** (3) : 287-91.
  105. Arefi M, García JL, Briz MM, de Arriba F, Rodríguez JN, Martín-Núñez G, et al. Response to imatinib mesylate in patients with hypereosinophilic syndrome. *Int J Hematol* 2012; **96** (3) : 320-6.
  106. Helbig G, Hus M, Halasz M, Dudziński M, Więcławek A, Stachowicz M, et al. Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -negative hypereosinophilic syndrome. *Med Oncol* 2012; **29** (2) : 1073-6.
  107. 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.
  108. Gattringer C, Müller H, Steurer M, Steger C, Ratzinger G. Narrowband UVB therapy for the treatment of pruritus in hypereosinophilic syndrome: clinical report and review of the literature on phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2012; **67** (5) : e210-3.
  109. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; **122** (6) : 872-84.
  110. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003; **54** : 169-84.
  111. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : state of the art. *Allergy* 2013; **68** (3) : 261-73.