

Diagnóstico diferencial de la eosinofilia periférica y nuevas opciones de tratamiento

Nydia C. Bailón Franco,* José G. Huerta López,** J. Alonso Gutiérrez Hernández***

RESUMEN

Los eosinófilos son granulocitos diferenciados que representan del 1 al 5% de los leucocitos totales en sangre periférica, los cuales participan activamente en la patogénesis de diversos procesos inflamatorios resultado de infecciones, de daño tisular inespecífico, de respuesta inmunológica y tumoral y de enfermedades alérgicas. La eosinofilia, definida como una cuenta de eosinófilos de 0.5×10^3 en adultos y 0.75×10^3 en niños, clásicamente se ha relacionado con causas alérgicas e infecciosas; sin embargo, es necesario establecer una ruta diagnóstica adecuada que nos permita diferenciar ésta de otras causas de relevancia clínica, tales como el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad de Churg Strauss, síndromes mieloproliferativos y otros con afección multisistémica, con el fin de ofrecer el tratamiento adecuado y oportuno a los pacientes con estas afecciones. En la actualidad se están desarrollando nuevas alternativas terapéuticas al tratamiento de primera línea con esteroide, basado en el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores de la interleucina-5 (IL-5) o mepolizumab.

Palabras clave: Eosinofilia periférica, síndrome hipereosinofílico, interleucina-5, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

The eosinophils are differentiated granulocytes that represent from 1 to 5% of the total leukocytes in peripheral blood, which actively participate in the pathogenesis of diverse inflammatory processes result of infections, of unspecific tissue damage, of immunological and tumor-like answer, and allergic diseases. Eosinophilia defined as an account of eosinophils of 0.5×10^3 in adults, and 0.75×10^3 in children; classically it has been related to allergic and infectious causes; nevertheless, it is necessary to establish a suitable diagnostic route that allows us to differentiate these from other causes of clinical relevance, such as the hypereosinophilic syndrome, myeloproliferative diseases, Churg Strauss syndrome, and others with multisystemic affection, with the purpose of to offer the suitable and opportune treatment to the patients with these affections. At present new therapeutic alternatives to the first line treatment with steroid, based on the use of inhibiting monoclonal antibodies of the interleukin-5 (IL-5), mepolizumab, are being developed.

Key words: Eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, interleukin-5, diagnosis, treatment.

* Servicio de Hemato-Oncología, Hospital del Niño Morelense.

** Jefe del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Médico Alergólogo e Inmunólogo adscrito al Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

Los eosinófilos son granulocitos diferenciados, generalmente producidos en la médula ósea que pueden ser identificados fácilmente gracias a su afinidad a la eosina, situación de la que deriva su nombre. Fueron descritos por primera vez en 1879 por Paul Ehrlich; además de encontrarse en el tejido hematopoyético, los eosinófilos se localizan en el tejido linfático como el bazo, ganglios y timo, y pueden migrar hacia otros órganos en forma fisiológica como el tubo digestivo (con excepción del esófago), tracto reproductivo femenino y glándulas mamarias. Representan del 1 al 5% de los leucocitos en la sangre periférica con un límite superior normal de $0.4 \times 10^9/L$ en un adulto y hasta $0.75 \times 10^9/L$ en los niños.¹⁻⁴

Los eosinófilos son partícipes activos en la patogénesis de diversos procesos inflamatorios que incluyen: infecciones bacterianas, víricas y parasitarias, daño tisular, respuesta inmunológica tumoral y enfermedades de tipo alérgico.¹⁻⁴

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS DE LOS EOSINÓFILOS

El eosinófilo terminal mide aproximadamente 8μ de diámetro y característicamente tiene un núcleo bilobulado, aunque ocasionalmente puede tener 3 o 4 lóbulos. Por microscopia electrónica se han identificado cinco tipos diferentes de gránulos y vesículas secretoras:^{1,2,10}

1. Gránulos cristalinos: son especializados y únicos, miden de $0.5-0.8 \mu$ de diámetro, de naturaleza catiónica, por lo que tienen una alta afinidad por tinciones ácidas, se encuentran principalmente en eosinófilos maduros, pero pueden llegar a observarse en algunos inmaduros; estos gránulos contienen la mayor cantidad de proteínas catiónicas presentes en los eosinófilos que incluyen la proteína básica mayor (MBP), peroxidasa eosinofílica (EPO), la proteína catiónica eosinofílica (ECP) y la neurotoxina derivada del eosinófilo. Dichas proteínas se encuentran implicadas en el daño tisular producido en las enfermedades alérgicas incluyendo el asma.
2. Gránulos primarios: son ricos en la proteína de cristal de Charcot-Leyden, están presentes tanto en los eosinófilos maduros como inmaduros, miden de $0.1-0.5 \mu$ y son menos abundantes que los gránulos cristalinos.
3. Gránulos pequeños: contienen fosfatasa ácida, arilsulfatasa B, catalasa y citocromo b558.
4. Cuerpos lipídicos: existen aproximadamente 5 por cada eosinófilo maduro, y este número incrementa en algunos desórdenes eosinofílicos, especialmente en la hipereosinofilia idiopática,

son ricos en ácido araquidónico esterificado en glicofosfolípidos.

5. Vesículas secretoras: los eosinófilos son ricos en estas estructuras, con forma de pesa que contienen albúmina y también son conocidas como microgránulos o estructuras túbulo-vesiculares.

Los eosinófilos son derivados de la hematopoyesis de los progenitores CD34+, los cuales pueden diferenciarse tanto dentro de la médula ósea como en los tejidos inflamados; aparecen en la sangre periférica después de 2.5-3.5 días de la última división mitótica en la médula ósea, su vida media aproximada es de 18 horas con un tránsito máximo en la circulación de 26 horas. Sin embargo, se ha descrito que en condiciones patológicas el tiempo de estancia en la circulación se prolonga, posiblemente secundario a la autoactivación de citoquinas que promueven su supervivencia.^{1,2,9,10}

Las principales citoquinas involucradas en la producción y diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea son: la interleucina-3 (IL-3), la interleucina-5 (IL-5) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), las cuales son producidas principalmente por linfocitos T CD4+ y CD8+ que se encuentran tanto en la sangre periférica, en el tejido inflamatorio y en la medula ósea.^{1,9} Actualmente se sabe que la IL-5 es la citoquina más importante en la diferenciación de eosinófilos y la expresión del receptor para interleucina-5 (IL-5R) en sus progenitores. Es uno de los primeros signos de compromiso de linaje de los eosinófilos. La IL-5 es una citoquina casi exclusiva de los eosinófilos, si bien los basófilos pueden expresarla débilmente, ésta no es expresada ni por neutrófilos ni por monocitos, considerándose así la IL-5 como eosinofilopoyética.^{2,9,10}

Se ha demostrado a través de estudios con ratones transgénicos, que la interleucina-5, independientemente de la acción de la IL-3 y del GM-CSF, puede ser suficiente para producir eosinofilia.⁷

Los precursores eosinofílicos pueden ser identificados, como ya se comentó previamente, por la expresión de IL-5R y el receptor de citoquinas C-C, CCR3 y CD34+. Otros factores que participan en la diferenciación de progenitores comunes eosinófilo/basófilo hacia el eosinófilo son: la IL-4, IL-6 IL-11, IL-12 y SCF.^{2,7,9}

Entre los principales marcadores de superficie identificados en los eosinófilos se encuentran: receptores Fc, D11a-c, CD 18, Cyst, receptor LT1/2 y receptor PAF, además de otras moléculas de adhesión.^{1,2}

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS EOSINÓFILOS

Desde su descubrimiento, los eosinófilos han sido identificados por microscopia de luz gracias a tinciones histoquímicas, tanto en sangre periférica como en los tejidos

(Figuras 1 y 2); sin embargo, las características químicas propias de los tejidos y medios líquidos en que son analizados, así como el estadio de maduración, activación, degranulación y/o secreción de los eosinófilos pueden producir ciertas variaciones que afectan la identificación de éstos. Actualmente, la evolución científica y el gran interés que se ha despertado en los últimos 25 años sobre la participación de los eosinófilos como efectores de la respuesta inflamatoria, han permitido el desarrollo de otras técnicas complementarias de identificación como la utilización de anticuerpos mono o policlonales dirigidos contra anticuerpos de membrana específicos de los eosinófilos, como los dirigidos contra las proteínas de los gránulos específicos que contienen MBP, peroxidasa eosinofílica o la ECP.^{1-4,8,10}

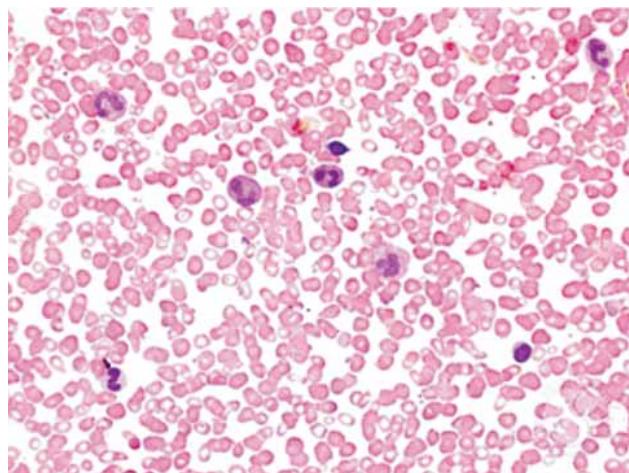


Figura 1. Los eosinófilos poseen gránulos citoplasmáticos más rojos a diferencia de los neutrófilos.

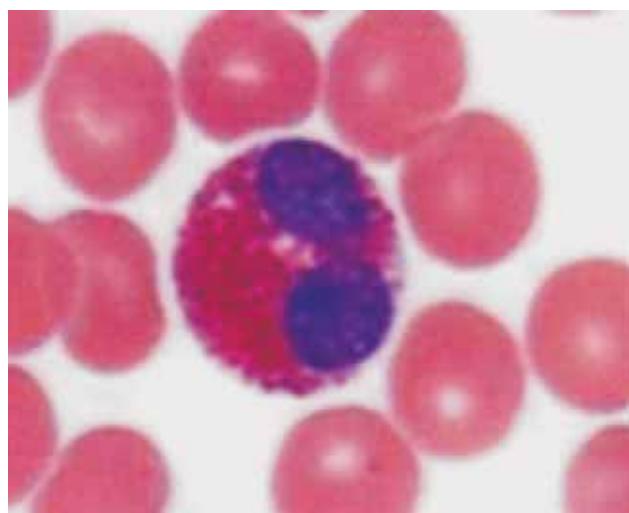


Figura 2. Eosinófilo maduro.

Los eosinófilos son células predominantemente tisulares y su principal órgano blanco es el tracto digestivo y las mucosas, en respuesta a la exposición de éste a diversos factores ambientales como parte de la respuesta inmune innata contra parásitos.^{3,4}

La eosinofilia es el incremento en el número total de estas células en la sangre periférica, tejidos o ambos. Con el fin de aplicar la definición previa, se deben considerar las cifras normales de eosinófilos en la sangre periférica, debiendo preferir las que se refieran a la raza o etnia específica a estudiar. En ausencia de estudios específicos en poblaciones, se ha tomado como consenso las siguientes: en un individuo adulto sano de 0 a $0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ con rango de 0.015 a $0.65 \times 10^3/\text{mm}^3$ y en niño hasta 0.75×10^3 , en promedio 125 células en adultos y 225 en niños. En el caso de los tejidos, se deben tomar en cuenta los datos histopatológicos disponibles específicamente para dicho tejido; por ejemplo, como ya se mencionó, en el esófago se considera patológico cualquier número de eosinófilos infiltrando el tejido.^{3,4,8}

Para fines de clasificación por eosinofilia periférica, se considera eosinofilia leve cuando la cifra de eosinófilos es de 0.5 a $1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$, eosinofilia moderada de 1.5 a $5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ y eosinofilia severa cuando la cuenta es mayor de $5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$. Las reacciones alérgicas están comúnmente asociadas con eosinofilia leve mientras que las infestaciones parasitarias frecuentemente presentan eosinofilia severa.^{1,2,5,8}

Se ha demostrado que los eosinófilos circulantes tienen cifras variantes de acuerdo con el ciclo circadiano, con cifras más altas durante la mañana, en relación con las cifras de glucocorticoides endógenos más bajas.¹

En estados patológicos, los eosinófilos se dirigen hacia otros órganos como pulmones, piel y cerebro; al llegar a estos órganos no regresan más a la circulación.

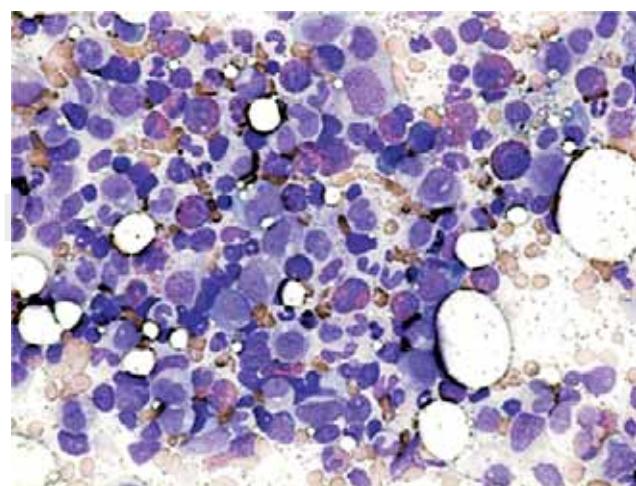


Figura 3. Eosinofilia reactiva en médula ósea.

De este modo, el que existe un descenso en la cifra de eosinófilos circulantes en la sangre periférica no es el reflejo de la cifra en los tejidos, la cual puede continuar siendo alta; esto sugiere que la vida media del eosinófilo se prolonga a nivel tisular. El número de eosinófilos circulantes refleja toda una compleja interacción de factores que incluyen tasas de almacenamiento y tránsito de las células desde la médula ósea, así como la marginación y migración subsecuente hacia los tejidos a través de las vérulas postcapilares.^{3-5,8}

La vida media del eosinófilo es más larga que la del resto de los granulocitos y existe evidencia de que en ciertas situaciones patológicas ésta se incrementa sobre todo a nivel tisular y no así en la circulación.^{2,4}

La eosinofilia periférica se da como parte de la respuesta inmune mediada por los linfocitos T CD4+ y fenotipo Th2, con una producción importante de IL-5, siendo relacionada clásicamente con procesos de tipo alérgico o como parte de la respuesta montada contra infecciones por helmintos. Por este mismo mecanismo puede acompañarse de un incremento en los niveles de IgE, si bien la eosinofilia puede aun presentarse sin elevación de IgE, sin que hasta el momento se entienda el mecanismo específico.^{8,10}

Más allá de este concepto clásico existe una gran diversidad de enfermedades de tipo infeccioso, alérgico, neoplásico e idiopático que están asociadas a eosinofilia periférica (> 500 células/ μL).

El estudio adecuado de la eosinofilia periférica requiere una historia clínica cuidadosa y detallada en la que se incluya: antecedente de viajes, el lugar de origen y de habitación del paciente, uso de medicamentos, suplementos alimenticios o productos de medicina alternativa. Se debe interrogar sobre hábitos alimenticios y síntomas alérgicos y correlacionar con los hallazgos clínicos, la presencia o no de órganos afectados, así como la información obtenida de estudios de laboratorio e imagen complementarios.^{3,4,8}

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La causa considerada como más común de eosinofilia es la relacionada con procesos infecciosos de etiología parasitaria; con mayor frecuencia los helmintos producen eosinofilia periférica, pero pocas veces es marcada y persistente; en contraste, en las infecciones causadas por bacterias y virus característicamente se produce eosinopenia secundaria al incremento en los niveles de corticoides endógenos y mediadores proinflamatorios en respuesta a la propia infección, por lo que, de encontrarse con un paciente con fiebre y eosinofilia o eosinófilos normales, deberán considerarse otras causas infecciosas (como hongos) de eosinofilia.^{3,4}

El patrón y grado de la eosinofilia en las infecciones parasitarias se asocia directamente al ciclo de desarro-

Cuadro I. Principales causas de eosinofilia periférica.^{1,2,13}

Enfermedades infecciosas
Infecciones parasitarias: helmintos Infecciones micóticas: aspergillus, coccidioidomicosis Ectoparasitosis: escabiosis, miasis
Enfermedades atópicas/alérgicas
Hipersensibilidad a drogas/eosinofilias asociadas a medicamentos Enfermedades atópicas
Enfermedades hematológicas o neoplásicas
Síndromes hipereosinofílicos, incluyendo leucemia crónica eosinofílica Leucemia aguda mieloide Leucemia aguda linfoides de células B Linfomas Eosinofilia asociada a tumores Adenocarcinomas Carcinomas escamosos Carcinoma hepático de células grandes Carcinoma de células de transición de la vejiga Mastocitosis sistémica
Enfermedades inmunológicas
Inmunodeficiencias primarias: Síndrome de Omenn Síndrome de hiper IgE Enfermedad de injerto contra huésped
Enfermedades endocrinológicas
Hipoadrenalinismo
Otras
Radiación Desórdenes ateroembólicos Sarcoidosis

llo, migración y distribución del parásito en el huésped y a la respuesta inmunológica del mismo. Así, cuando el parásito no invade los tejidos, la eosinofilia es menor porque el estímulo inmunológico es más débil; en cambio, es más alta cuando en algún momento de su evolución el parásito invade tejidos como en el caso de triquinosis, ascariasis, gnatostomiasis o filariasis. La eosinofilia es menos marcada cuando el parásito es únicamente intraluminal o tiene estructura quística, a menos que ésta se rompa y exponga su contenido al sistema inmune. En algunos casos, el grado de eosinofilia es mayor en las etapas tempranas de la infección en las que la forma larvaria está atravesando los tejidos y disminuye cuando el parásito se encuentra invadiendo el tejido en su forma adulta.^{3,4,8,10}

En los niños pequeños con eosinofilia que tienen antecedentes de geofagia e ingestión de tierra se debe sospechar infección por toxocara por la posibilidad de contaminación con heces de perro con huevecillos de *Toxocara canis*. En niños mayores y adultos, el princi-

pal parásito que debe descartarse es *Strongyloides*, ya que puede permanecer en el huésped por años, incluso sin causar mayores síntomas que eosinofilia periférica sostenida de diferente grado hasta llegar a producir enfermedad diseminada y síndrome de hiperinfección.^{2,3}

Las infecciones por protozoarios raramente producen eosinofilia periférica; sólo se han asociado frecuentemente a *Isospora belli* y menos frecuentemente a *Diemtamoeba fragilis*; el diagnóstico se confirma por la presencia de trofozoitos de *D. fragilis* o quistes de *I. belli* en heces. También se ha reportado eosinofilia periférica marcada en pacientes infectados con *Sarcocystis hominis* que cursan con miositis eosinofílica. Los ectoparásitos, particularmente la escabiosis, se acompañan de eosinofilia periférica y ocasionalmente se presenta en la miasis.^{2,4}

Las infecciones micóticas: aspergilosis y coccidioidomicosis producen eosinofilia marcada cuando la infección es sistémica. En la primera como un cuadro de aspergilosis broncopulmonar alérgica o como en la segunda que se manifiesta asociada a la infección sistémica teniendo la elevación más alta entre la segunda y tercera semana de la enfermedad.^{3,4,8}

Los pacientes infectados con HIV pueden presentar eosinofilia leve, generalmente no persistente y que puede relacionarse tanto a procesos infecciosos concomitantes como a una mayor incidencia de reacciones alérgicas, siendo más marcada en aquellos que presentan dermatitis exfoliativa.^{3,5}

Cuando se documenta eosinofilia en un paciente con hallazgos clínicos e historia de exposición potencial a alguno de los agentes infecciosos se deberán realizar los estudios de identificación pertinentes de acuerdo a la sospecha etiológica:⁴

- Larvas en LCR
- Biopsias
- Huevecillos en heces
- Serología específica
- Identificación de microfiliarias
- Huevecillo en esputo
- Huevecillos en orina
- Antígeno para galactomanano
- Cultivos en medios enriquecidos para hongos (vgr: Agar Sabouraud dextrosa)

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En estos casos, la eosinofilia periférica raramente sobrepasa las 1,500 células/ μ L y en este grupo se incluyen: la rinitis alérgica, asma y la eosinofilia asociada a fármacos y drogas.^{3,4,13}

En los sitios en que las infecciones parasitarias son poco frecuentes, la causa más común de eosinofilia periférica sostenida es el uso de medicamentos, su-

Cuadro II.

Fármacos	Manifestaciones
IL-2	Edema leve de tejidos, mediado por citoquinas
FEC-GM	
Antiinflamatorios no esteroideos	Infiltraciones pulmonares asociados, gastroenterocolitis
Penicilina	
Cefalosporinas	Asintomático
Ampicilina	
Cefalosporinas	
Penicilinas semisintéticas	Nefritis intersticial
Ranitidina	Miocarditis necrotizante
Penicilinas semisintéticas	
Tetraciclinas	Hepatitis
Alopurinol	Vasculitis por hipersensibilidad
Fenitoína	
L-triptófano contaminado	Síndrome eosinofilia-mialgia
Sulfalazina	
Hidantoína	
Carbamazepina	
Alopurinol	DRESS (rash por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)
Hidroclorotiazida	
Ciclosporina	
Minociclina	
Anticonvulsivantes	

plementos alimenticios y productos homeopáticos. En estos casos la eosinofilia puede cursar asintomática o asociarse a manifestaciones clínicas específicas.^{4,8,11-13}

La mayoría de las veces sólo es necesaria la suspensión del medicamento para remitir la eosinofilia periférica; sin embargo, algunas drogas pueden inducir eosinofilia tisular sin elevación periférica. Cuando la eosinofilia periférica es aislada, es decir, sin afección a un órgano específico, no siempre es necesaria la suspensión del medicamento.^{3,4,8}

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y NEOPLÁSICAS

Independientemente de las situaciones en las que propiamente se encuentran afectados, los eosinófilos o sus precursores en la médula ósea, la eosinofilia periférica se puede presentar en otras enfermedades en las que hay liberación de citoquinas eosinofilopoyéticas como las que se enumeran a continuación:

Mastocitosis

Se acompaña de eosinofilia periférica en aproximadamente 25% de los casos y en algunas ocasiones puede ser el primer dato de afección hematológica cuando los síntomas cutáneos no son tan evidentes.⁴

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

Definido originalmente por tres criterios identificados: eosinofilia mayor a 1,500/mL por más de 6 meses; sin causa parasitaria, alérgica u otra identificada, y presencia de signos y síntomas de afección a órgano blanco. En la actualidad se considera de mayor importancia la afección orgánica considerando este criterio y la eosinofilia periférica significativa y persistente suficiente independientemente del tiempo de evolución. Es reconocido que el síndrome hipereosinofílico se presenta con un gran espectro de manifestaciones clínicas y que los pacientes presentan características comunes a otros trastornos mieloproliferativos, incluyendo niveles elevados de vitamina B₁₂, esplenomegalia, anomalías citogenéticas, mielofibrosis, anemia y displasia mieloide.^{3,5,6,11}

La clasificación actual incluye las siguientes variantes:

- Síndrome hipereosinofílico asociado a alteración molecular PDGFRA (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α).
- Variante linfocítica (SHE-L).
- Hipereosinofilia familiar.
- Asociado a síndrome de Churg-Strauss.
- Asociado a esofagitis eosinofílica.

Es de suma importancia identificar o descartar alguna de las variantes del síndrome hipereosinofílico de las otras causas de eosinofilia periférica, debido al daño multiorgánico que presenta secundario a la infiltración tisular de eosinófilos a órganos vitales, principalmente el corazón, con mal pronóstico en caso de progresión al no ser identificado.^{4-6,8,12}

Leucemia

La eosinofilia periférica es una característica del subtipo M4Eo de la leucemia aguda mieloide, acompañada de alteraciones en el cromosoma 16. La variedad de síndrome hipereosinofílico F/P + es una forma de leucemia eosinofílica. La eosinofilia periférica moderada también puede acompañar a la leucemia mieloide crónica, pero es poco común su presencia en las leucemias agudas linfoblásticas.^{4,8}

Linfomas

De acuerdo con la literatura, aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin y 5% de

los pacientes con linfoma no Hodgkin se asocian a eosinofilia moderada. El linfoma linfoblástico y el linfoma/leucemia de células T en el adulto se asocia con eosinofilia por incremento en la producción de IL-5. También hay eosinofilia en algunos linfomas de células B y frecuentemente acompaña al linfoma cutáneo de células T.^{1,4}

Eosinofilia asociada a tumor

Además de los ya mencionados, existen otras neoplasias en las que se ha documentado la eosinofilia periférica, entre éstas están: los tumores cervicales no queratinizantes, carcinoma pulmonar de células grandes e indiferenciadas, carcinoma escamoso de pulmón, vagina, pene, piel y nasofaringe, adenocarcinoma de estómago, del intestino grueso y del cuerpo uterino y el carcinoma transicional de la vejiga.^{1,3,4}

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Inmunodeficiencias

Sólo algunas inmunodeficiencias primarias se acompañan de eosinofilia de alto grado, las más comunes han sido el síndrome de Ommen y el síndrome de hiper IgE.^{2,4}

Enfermedad injerto contra huésped

Principalmente la variedad crónica que se presenta después de un trasplante alogénico de médula ósea en la forma aguda de la enfermedad es menos común. En el caso de rechazo agudo de trasplante renal o hepático también puede encontrarse cierto grado de eosinofilia periférica además de la tisular.^{1,4,10}

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss es un desorden hipereosinofílico caracterizado por vasculitis de pequeños vasos y eosinofilia periférica asociado a asma, sinusitis e infiltrados pulmonares, con afección multisistémica (nervios, piel, corazón, riñones y tracto gastrointestinal). Si bien, actualmente aún no está completamente establecido el mecanismo por el cual se produce este daño, parece ser que la eosinofilia periférica y tisular está asociada al mismo mecanismo patogénico mediado por la elevación de IL-5, la principal citoquina eosinofilopoyética; es por esto que, en la actualidad, la neutralización de la IL-5 se ha convertido en objeto de estudio, en la búsqueda de un tratamiento con mejor respuesta y menor toxicidad que los tratamientos actuales para el síndrome de Churg-Strauss a base de corticosteroides e inmunomoduladores.^{4,8,11,12}

DESÓRDENES HIPEREOSINOFÍLICOS CON DAÑO ÓRGANO-ESPECÍFICO

Además de las ya mencionadas, existen otras enfermedades con eosinofilia periférica que se deben diferenciar del síndrome hipereosinofílico, principalmente por el daño tisular limitado a un solo órgano blanco; algunas de éstas son de origen autoinmune:^{4,11,12}

Enfermedades de la piel y tejidos blandos

Se acompañan habitualmente de infiltrados eosinofílicos en los sitios de las lesiones, además de la eosinofilia periférica son comunes en la dermatitis atópica y en la mayoría de las dermatitis acompañadas de lesiones bulosas (pénfigo) o vesículas (dermatitis herpetiforme). Otra enfermedad poco común es la conocida como NERDS, por sus iniciales en inglés, que se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos, eosinofilia tisular y periférica, dolor articular, dermatitis e inflamación.^{3,4,8,10}

El síndrome de Shulman es una fascitis eosinofílica localizada en las extremidades, que se presenta como induración, inflamación y edema. El hallazgo por laboratorio es la elevación de eosinófilos en sangre periférica. El síndrome de Wells es la celulitis eosinofílica con lesiones en extremidades que suelen limitarse dejando un infiltrado granulomatoso residual y se ha documentado eosinofilia periférica en el 50% de los pacientes.^{3,4}

Paniculitis eosinofílica: caracterizada por gran infiltración eosinofílica al tejido celular subcutáneo; comúnmente puede estar asociada a procesos infecciosos (toxocariasis y gnatostomiasis), a procesos autoinmunes (poliarteritis nodosa, lupus) u otras causas como mordidas de artrópodos, neoplasias y parotiditis recurrentes.^{2,4}

Angioedema episódico con eosinofilia: es poco común que el angiodema se acompañe de eosinofilia periférica, pero esta entidad se acompaña de eosinofilia marcada y persistente, urticaria, prurito, fiebre, edema, oliguria, elevación de IgM y leucocitosis y las manifestaciones correlacionan con elevación cíclica de los niveles séricos de IL-5 o FEC-GM.^{3,4}

Enfermedad de Kimura e hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: la primera se caracteriza por la presencia de masas subcutáneas alrededor de la cabeza y/o cuello en hombres asiáticos, mientras que la hiperplasia angiolinfoide se encuentra en todas las razas y las lesiones son más pequeñas y más superficiales; en ambas, la eosinofilia moderada suele estar presente.^{3,4}

Enfermedades endocrinológicas

La pérdida de producción de esteroides endógenos puede causar eosinofilia periférica, esto lo observamos en la enfermedad de Addison, hemorragia de suprarrenales

o hipopituitarismo, incluso la eosinofilia periférica persistente puede ser un dato de insuficiencia adrenal.^{2,4}

Otras enfermedades que cursan con eosinofilia

Otras causas menos frecuentes que se asocian a eosinofilia son: la aterotrombosis primaria o secundaria a procedimientos de embolización, la radioterapia, la sarcoidosis, enfermedad inflamatoria crónica intestinal; otros desórdenes asociados a inmunodisregulación pueden asociarse también a eosinofilia de diferentes grados.¹⁻⁵

TRATAMIENTO ACTUAL Y NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS: ANTICUERPOS MONOCLONALES, MEPOLIZUMAB, UN ANTI-IL5

El primer paso para establecer el tratamiento adecuado cuando se confirma la presencia de eosinofilia periférica es establecer la causa específica; así pues, considerando que las principales causas son la parasitaria, alérgica o secundaria a medicamentos, se espera que al desaparecer la causa primaria, la cifra de eosinófilos en sangre periférica disminuya paulatinamente hasta la normalidad.

Al descartarse las causas mencionadas y llegar a la confirmación de un síndrome hipereosinofílico, el tratamiento dependerá del grado de afección orgánica producido por la invasión tisular de los eosinófilos, siendo la primera línea de tratamiento el uso de esteroide para las variedades en que se descarta un problema mieloproliferativo, y en el caso de éstos, el uso de imatinib es la terapia más utilizada hasta la fecha. Para un alto porcentaje de pacientes que no responden a las terapias comunes se reservan otras opciones terapéuticas como la hidroxiurea, la vincristina, otros agentes alquilantes como la ciclofosfamida, la citarabina, el interferón alfa y la terapia inmunomoduladora en los que se incluye el alemtuzumab, la ciclosporina y los anticuerpos monoclonales (anti-IL5), siendo un último recurso y bajo condiciones específicas el trasplante de medula ósea.^{5,6,11,14}

Las terapias actuales utilizadas en las enfermedades relacionadas con los eosinófilos no son del todo satisfactorias debido al tiempo de respuesta, recaídas y sobre todo su toxicidad. La interleucina-5 (IL-5) es una de las principales citoquinas que regula las funciones de los eosinófilos,¹⁴ incluyendo su proliferación y movilización desde la medula ósea hacia la circulación, su maduración, activación, reclutamiento tisular, sobrevida y respuesta aguda a diversos estímulos; es por esto que la IL-5 se ha convertido en objeto de estudio para el tratamiento de las enfermedades asociadas a los eosinófilos.^{7,9} En un estudio con ratones se confirmó que la inhibición en la producción de IL-5 produjo la disminución de eosinofilia periférica en los ratones expuestos a infecciones parasi-

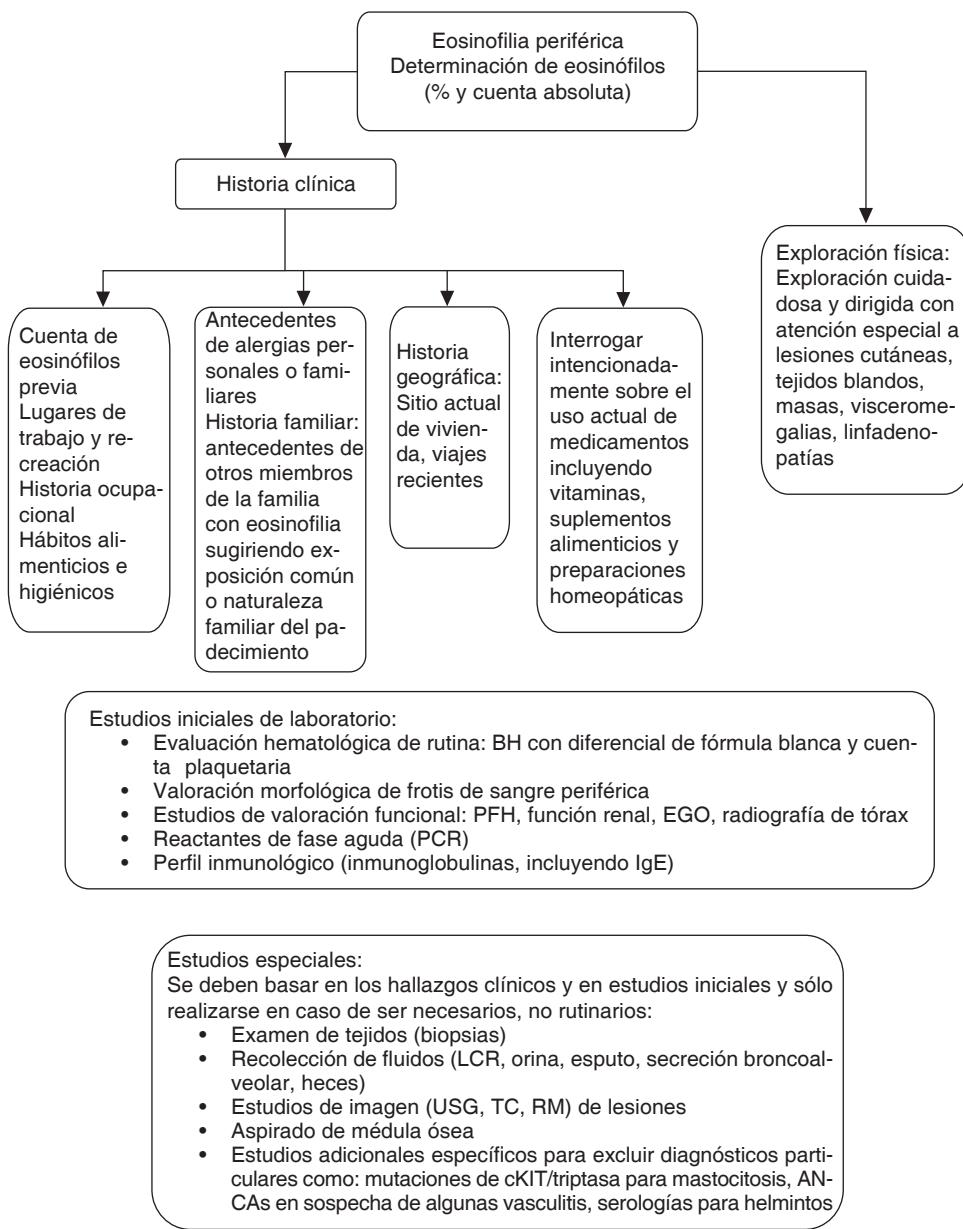


Figura 4. Ruta diagnóstica sugerida para el abordaje del paciente con eosinofilia.

tarias y algunos alergenos; asimismo, en otros estudios se observó el beneficio del uso del anticuerpo monoclonal anti-IL5 en pacientes asmáticos con eosinofilia periférica persistente, encontrando disminución importante en las cifras de eosinófilos periféricos; sin embargo, aún son estudios de fases iniciales o con poblaciones muy pequeñas poco significativas; actualmente ya se encuentra en estudio el efecto del anti-IL5 en otras enfermedades asociadas a eosinófilos, principalmente el síndrome hipereosinofílico.^{5,6,14} Un estudio realizado por Stein y cols., doble ciego, aleatorizado, demuestra el efecto del mepolizumab en trastornos eosinofílicos y sus beneficios

en comparación con las terapias actuales a base de esteroide, encontrando una disminución de la eosinofilia periférica en forma significativa en 25 pacientes con diferentes trastornos eosinofílicos. Se concluye que el mepolizumab fue efectivo en disminuir la eosinofilia en el 92% de los sujetos y se describen como otros hallazgos asociados la disminución del nivel de células CCR3+ (como marcador por citometría de flujo de los eosinófilos) y que esta disminución se mantuvo al menos por 3 meses en el 76% de los pacientes, el efecto de anti-IL5 en estos pacientes también disminuyó el tiempo de uso de esteroides entre el 25-50%.⁷

CONCLUSIONES

La eosinofilia periférica es el resultado de la estimulación en la producción, proliferación, movilización y activación de estas células debida a diversas etiologías, que van desde procesos infecciosos, inmunológicos, alérgicos y hasta enfermedades mieloproliferativas, pasando por el síndrome hipereosinofílico. Si bien es sabido que las causas infecciosas y alérgicas son las más comunes y sin complicaciones severas en pacientes inmunocompetentes, cuando se trata del síndrome hipereosinofílico es preciso contar con un tratamiento eficaz que disminuya o limite el daño tisular causado por infiltración eosinofílica a órganos vitales; es importante, por esto, establecer una adecuada ruta diagnóstica e iniciar el tratamiento indicado. En la actualidad se están desarrollando nuevas alternativas al tratamiento clásico a base de esteroides, como el mepolizumab, un inhibidor de la IL-5, el cual hasta el momento ha demostrado menor toxicidad y mejores resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman R. *Hematology: Basic principles and practice*. 5a Ed. 2008: 26.
2. Adkinson NF. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7a Ed. 2009: 18: 205-308; 49: 859-875.
3. Klion AD. Approach to the therapy of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27: 551-560.
4. Nutman TB et al. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27: 529-549.
5. Ogbogu PU, Bochner BS et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1319-1325.
6. Butterfield JH et al. Treatment of hypereosinophilic syndromes with prednisone, hydroxyurea, and interferon. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27: 493-518.
7. Stein, ML, Villanueva JM et al. Anti-il-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases il-5 and il-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1473-1483.
8. Simon D et al. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1291-1300.
9. Akdis M, Burgler S et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 701-721.
10. Jacobsen EA, Taranova AG et al. Eosinophils: Singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1313-1320.
11. Busse WW, Ring AJ. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 803-813.
12. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007; 27: 477-492.
13. Méndez, Huerta y cols. *Alergia: enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. 1^a Ed. Edit Panamericana. 2008; 48: 110-111, 417.
14. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(4): 215-227.

Dirección para correspondencia:
Dra. Nydia C. Bailón Franco.
Hospital del Niño Morelense,
Gustavo Gómez Azcárate Núm. 205,
Lomas de la Selva, 62270,
Cuernavaca, Morelos.
E-mail: nydiabailon@hotmail.com