

Síndrome hipereosinofílico y cardiopatía

Anguiano-Álvarez VM, Apodaca E, De la Peña R

Resumen

Este artículo revisa el síndrome hipereosinofílico y cardiopatía, con información de utilidad en la práctica clínica. Se realizó una búsqueda en español e inglés en la base de datos Pubmed con los términos "eosinofilia", "hipereosinofilia", "síndrome hipereosinofílico" y "miocarditis eosinofílica". Se incluyeron los artículos que a consideración de los autores contenían información válida a nuestro medio de atención, con el fin de resolver preguntas clínicas. El diagnóstico de síndrome hipereosinofílico requiere el cumplimiento de criterios establecidos, la afección cardiaca no es común, pero en caso de ocurrir, pone en riesgo la vida y las estrategias terapéuticas incluyen apoyo hemodinámico convencional, esteroides, desparasitación y la administración de imatinib.

PALABRAS CLAVE: eosinofilia, hipereosinofilia, síndrome hipereosinofílico, choque cardiogénico, imatinib, México.

Rev Hematol Mex. 2017 Jan;18(1):26-32.

Hypereosinophilic syndrome and heart disease.

Anguiano-Álvarez VM, Apodaca E, De la Peña R

Abstract

This paper reviews hypereosinophilic syndrome and heart disease with useful information in clinical practice. A search was made in English and Spanish in the Pubmed database with the terms "eosinophilia", "hypereosinophilia", "hypereosinophilic syndrome" and "eosinophilic myocarditis". The articles that for the consideration of the authors contained information applicable to our means of care were included in order to resolve clinical questions. The diagnosis of hypereosinophilic syndrome requires compliance with established criteria; heart disease is uncommon, but in case of threatening life the therapeutic strategies include conventional hemodynamic support, steroids and imatinib.

KEYWORDS: eosinophilia; hypereosinophilia; hypereosinophilic syndrome; cardiogenic shock; imatinib; Mexico

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Víctor Manuel Anguiano Álvarez
vanguianin1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Anguiano-Álvarez VM, Apodaca E, De la Peña R. Síndrome hipereosinofílico y cardiopatía. Rev Hematol Mex. 2017 enero;18(1):26-32.

PROBLEMA CLÍNICO

Previamente comunicamos el caso de una paciente de 40 años de edad, valorada por deterioro del estado funcional, disnea paroxística nocturna, angina en reposo y fiebre, a la exploración física se encontró con choque cardiogénico; la radiografía de tórax mostró congestión vascular pulmonar y derrame pleural bilateral, el electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal, bloqueo de fascículo anterior, complejos QS en V1 a V4. *Estudios de laboratorio:* leucocitos 21.8 (4.5-11) con 54% eosinófilos (0-3%), BNP 936.2 pg/mL (0-99), CPK-MB 86.6 ng/mL (0-4), mioglobina 102.7 ng/mL (17.4-105.7), troponina I 15.71 ng/mL (0-0.04). Se concluyó el diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y choque cardiogénico con síndrome hipereosinofílico asociado.¹ Algunas de las preguntas clínicas iniciales son: ¿cuál es la relevancia de hipereosinofilia en presencia de daño al miocardio?, ¿cómo evaluar y tratar al paciente?

En este trabajo se describen, con base en la bibliografía, las respuestas a estas interrogantes, que surgen al valorar pacientes con estas características clínicas.

ANTECEDENTES

El síndrome hipereosinofílico fue descrito por Chusid en 1975, quien reportó una serie de 14 casos *de novo* y analizó 57 casos reportados hasta entonces, el síndrome hipereosinofílico se caracterizó por la presencia de al menos tres criterios diagnósticos que poco se han modificado con el tiempo: 1) incremento persistente de eosinófilos circulantes (cuenta absoluta mayor a 1,500 células/mm³) durante al menos seis meses; 2) ausencia de causas secundarias de eosinofilia (por ejemplo, infestación por parásitos, alergias, fármacos, entre otros) y 3) signos y síntomas de afección orgánica mediada por eosinófilos; en

el artículo original las causas de mortalidad más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca congestiva e infarto agudo de miocardio; posteriormente los datos obtenidos en diferentes centros hospitalarios confirmaron que la muerte por daño cardiovascular sigue siendo la más común.²⁻⁴

De acuerdo con datos epidemiológicos del sistema SEER de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos se estima una prevalencia de síndrome hipereosinofílico de 0.36 a 6.3 casos/100,000 habitantes, con edad de aparición entre 20 y 50 años en ambos sexos; las manifestaciones cardíacas se reportan en 5% de los casos (sin existir correlación directa entre el número de eosinófilos y gravedad clínica), se estima que en 11% de los casos de síndrome hipereosinofílico está presente el rearrreglo de los genes FIP1L1-PDGFR.^{5,6}

Los criterios originales propuestos por Chusid se utilizaron para el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico durante varios años, incluyendo diversas afecciones que cursan con hipereosinofilia (independientemente de su causa), por lo que las series reportadas resultan heterogéneas y un gran número de casos en estudios previos se reportaron como síndrome hipereosinofílico idiopático y sin la adecuada caracterización.⁷ En 2008 la Organización Mundial de la Salud definió en la clasificación de neoplasias hematológicas a un subgrupo de pacientes con síndrome hipereosinofílico, como neoplasias mieloides y linfoides asociadas con rearrreglos de los genes PDGFR-A, PDGFR-B o FGFR1, debido a sus características clonales demostradas por biología molecular y cariotipo en diferentes publicaciones, lo anterior permitió que se definieran correctamente los casos de síndrome hipereosinofílico de origen clonal, lo que tiene gran relevancia porque este subgrupo de pacientes tiene respuestas clínicas y moleculares hasta de 100% durante el primer mes de tratamiento con mesilato de imatinib; sin embargo, una alta

proporción de pacientes se clasifican como síndrome hipereosinofílico primario o idiopático.⁸⁻¹²

Definiciones

En un consenso multidisciplinario de expertos publicado en 2012, se estipularon las definiciones y criterios actualmente vigentes, destacando los siguientes conceptos:

Eosinofilia se refiere a concentraciones circulantes de eosinófilos mayores de 500 células/mm³ y se divide en leve (500-1,500/mm³), moderada (1,500-5,000/mm³) y grave (>5,000/mm³).

El término hipereosinofilia define cualquier cuenta de eosinófilos circulantes igual o mayor a 1,500/mm³, en al menos dos determinaciones durante un intervalo igual o mayor a un mes o, en su defecto, demostrar ausencia de causas secundarias de eosinofilia; para definir hipereosinofilia tisular se requiere demostrar la existencia de 20% o más de eosinófilos en la médula ósea, mientras que en otros tejidos queda a consideración de un patólogo experto.

Para el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico, además de hipereosinofilia periférica, se requieren los siguientes criterios: *a)* daño o disfunción orgánica atribuible a hipereosinofilia, *b)* exclusión de otras causas de daño orgánico (diferente al mediado por la existencia de eosinófilos) y exclusión de hipereosinofilia reactiva, *c)* debe haber uno o más de los siguientes datos: fibrosis tisular (miocardio, pulmón, médula ósea u otros tejidos), trombosis con o sin tromboembolia asociada, afección cutánea y neuropatía con déficit neurológico.¹³

Síndrome hipereosinofílico y cardiopatía

La primera asociación entre afección cardiaca y eosinofilia fue documentada por el patólogo Löffler en 1936, conocida como fibrosis en-

domiocárdica o endocarditis de Löffler. Las alteraciones cardíacas llegan a manifestarse hasta en 50% de los casos con síndrome hipereosinofílico (aunque en series más recientes sólo se ha observado en 5% de los casos), la miocarditis eosinofílica es la principal causa de morbilidad y mortalidad; a pesar de que el síndrome hipereosinofílico puede tener diversas manifestaciones clínicas, el daño cardiovascular se considera el prototipo de lesión orgánica mediada por eosinófilos.^{2-6,14}

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es muy diverso, cursa desde un periodo asintomático (fases iniciales) hasta insuficiencia cardíaca progresiva y descompensada, tromboembolismo agudo y muerte súbita por arritmias. En algunas revisiones el síntoma más frecuente es disnea (60%), dolor torácico (30%), tos (10%), palpitaciones (8%) y eventos tromboembólicos (5%). El 75% de los casos se manifiesta con datos clínicos de insuficiencia cardíaca al diagnóstico, como consecuencia de miocardiopatía restrictiva. Las principales complicaciones crónicas en estadios clínicos avanzados son las alteraciones valvulares: insuficiencia mitral (42%), insuficiencia aórtica (4%) y estenosis aórtica (4%).¹⁵⁻¹⁷

Los trastornos asociados con síndrome hipereosinofílico de origen clonal por la fusión de los genes FLIP1L1/PDGFRα se detectan en 11% de los casos de síndrome hipereosinofílico y su existencia se asocia con resistencia a esteroides, mayor gravedad de daño miocárdico, insuficiencia mitral o tricuspídea y trombos intracavitarios.⁶

Abordaje diagnóstico

Entre los estudios de laboratorio iniciales que la bibliografía recomienda solicitar están: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), marcadores de daño miocárdico

(CPK-MB, troponina I), biometría hemática con frotis de sangre periférica, inmunoglobulinas séricas, vitamina B₁₂, concentraciones séricas de triptasa, análisis coproparasitoscópico, inmunofenotipo de linfocitos periféricos, rearreglo para receptor de linfocitos T (TCR), cariotipo, biopsia de hueso, FISH para el PDGFR-A.^{17,18}

Los datos del electrocardiograma son inespecíficos e incluyen la inversión de las ondas T, cambios compatibles con crecimiento de la aurícula izquierda, hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His y desviación del eje miocárdico a la izquierda.^{16,17}

Reportes en la bibliografía sugieren que el ecocardiograma transtorácico o transesofágico tienen un papel complementario para evaluar el daño en la función del miocardio. Los hallazgos ecocardiográficos típicos son: adelgazamiento de las paredes de los ventrículos, existencia de trombos en el ápice ventricular y movimiento anormal de la valva posterior mitral. En caso de tener un ecocardiograma inicial normal, se recomienda una nueva evaluación a los seis meses desde el diagnóstico.^{16,17,19}

La resonancia magnética se ha convertido en la herramienta no invasiva con mayor sensibilidad (88%) y especificidad (99%), para la detección de trombos, inflamación y fibrosis endomiocárdica, evidenciándose como un retraso en la captación de contraste en las áreas afectadas y, además, es el único método capaz de detectar cambios en el estadio de necrosis aguda.^{15,20}

Estadios clínicos de lesión cardiaca

En el síndrome hipereosinofílico se han descrito tres estadios de lesión cardiaca:

Estadio 1. Caracterizado por necrosis aguda del miocardio causada por infiltración miocárdica

por eosinófilos y su degranulación en el tejido, el tiempo de instauración de esta etapa de daño orgánico varía desde un día hasta tres meses (mediana de 5.5 semanas), con o sin síntomas cardiovasculares, el incremento de enzimas cardíacas indica daño al miocardio por infiltración eosinofílica y clínicamente no difiere con la manifestación del infarto agudo de miocardio, el ecocardiograma transtorácico puede ser normal y la imagen por resonancia magnética funcional es capaz de detectar hallazgos de disfunción miocárdica incluso durante la etapa preclínica; siempre que sea posible es recomendable obtener biopsia endomiocárdica para documentar infiltración tisular por eosinófilos.

Estadio 2 (intermedio). Se describen trombos murales (intracavitarios) hasta en 46% de los casos, con ubicación adyacente al endocardio dañado, el ápice del ventrículo izquierdo es el sitio más común para su detección, la mediana de aparición es de 10 meses desde el diagnóstico de hipereosinofilia y el ecocardiograma transtorácico demuestra trombos móviles intracavitarios, insuficiencia valvular (valvula mitral en 42% de los casos). Pueden detectarse embolismos pulmonares y arteriales incluso en 25% de los casos.

Estadio 3. Se observa predominio de fibrosis miocárdica (específicamente en el endocardio), con mediana de presentación de 24 meses desde la detección de hipereosinofilia, el ecocardiograma transtorácico muestra un patrón restrictivo y la imagen por resonancia magnética cardiaca muestra fibrosis.²¹⁻²³

Tratamiento

El tratamiento empírico inicial se basa en la administración de esteroides, lo que se recomienda en los casos de síndrome hipereosinofílico que se manifiestan con afección miocárdica o neurológica que ponen en peligro la vida, con el fin de disminuir el daño orgánico mediado por

eosinófilos. Los esteroides son la primera línea de tratamiento y en ausencia de daño orgánico que requiera manejo urgente se debe continuar con el abordaje diagnóstico de hipereosinofilia sin iniciar medidas apresuradas de tratamiento. Los marcadores asociados con un curso clínico agresivo y de mal pronóstico son: *a)* cuenta de eosinófilos igual o mayor a 100,000/mm³, *b)* insuficiencia cardiaca congestiva, *c)* resistencia a esteroides (definida como ausencia de mejoría clínica en las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento empírico).

Siempre que las manifestaciones clínicas del síndrome hipereosinofílico pongan en riesgo la vida del paciente debe iniciarse tratamiento con dosis altas de esteroides: metilprednisolona 1 g vía intravenosa cada día por tres dosis y posteriormente continuar con prednisona 1 mg/kg/día durante al menos 7 a 10 días. Siempre que se tenga disponible deben tomarse las muestras necesarias para el abordaje diagnóstico antes de iniciar el tratamiento, especialmente pruebas de biología molecular (al menos toma de cariotipo, rearreglo FLIP1L1/PDGFR α). Se recomienda que en grupos de riesgo se realice desparasitación empírica con ivermectina 200 mcg/kg/día durante dos días o albendazol 400 mg cada 12 horas durante siete días para evitar posibles complicaciones secundarias a hiperinfección por *Strongyloides* (el riesgo aumenta con la administración de esteroides), ya que al menos en México la prevalencia de infección por *Strongyloides* tiene alta variabilidad geográfica desde 0.1 hasta 68% en diversas regiones del país, por lo que consideramos que todos los pacientes de nuestro medio deben recibir desparasitación empírica.²⁴⁻²⁷

En una revisión se propone que en los casos de síndrome hipereosinofílico resistente a esteroides, debe sospecharse un origen clonal de hipereosinofilia, en este grupo de pacientes el mesilato de imatinib (con dosis de 400 mg

vía oral cada 24 horas) se prescribe como segunda línea de tratamiento y se considera que la terapia dual (esteroides con imatinib) como medida inicial se justifica sólo en los casos de insuficiencia cardiaca aguda de rápida evolución e hipereosinofilia.^{26,27}

No existen estudios que apoyen la administración de antiagregantes plaquetarios para disminuir la progresión de la enfermedad; la anticoagulación está indicada sólo en caso de documentar trombosis y la duración de ese tratamiento debe mantenerse hasta la remisión del síndrome hipereosinofílico y contar con un reporte de imagen (por ejemplo un nuevo ecocardiograma transtorácico) negativo para trombosis cuando ésta se ha documentado previamente.^{16,17}

REFLEXIÓN Y CONCLUSIONES

En México se ha escrito poco respecto al síndrome hipereosinofílico, sólo contamos con escasos reportes de casos con predominio de la forma idiopática y, por tanto, se desconoce su prevalencia y la frecuencia del rearreglo FLIP1L1/PDGFR α en nuestra población; en los casos reportados previamente se han descrito diversas manifestaciones clínicas, entre ellas su presentación como síndrome paraneoplásico, mononeuritis múltiple con fascitis eosinofílica, insuficiencia valvular mitral y choque cardiogénico. A medida que el síndrome hipereosinofílico se documente de mejor manera en todos los centros hospitalarios y en México se reporten más casos en la bibliografía, podremos tener un mejor entendimiento de su epidemiología, tratamiento y pronóstico.^{1,28-32}

El diagnóstico de síndrome hipereosinofílico requiere una alta sospecha clínica y el cumplimiento de los criterios diagnósticos descritos, la afección cardiaca no es común, pero en caso de manifestarse pone en riesgo la vida del paciente.

La primera línea de tratamiento consiste en la administración de esteroides y desparasitación empírica. Sólo en casos de insuficiencia cardiaca aguda de rápida evolución con hipereosinofilia, el tratamiento empírico dual con esteroides y mesilato de imatinib puede ser la mejor alternativa; en estos casos el manejo multidisciplinario es indispensable con la participación conjunta de Medicina interna, Cuidados intensivos, Cardiología y Hematología.

REFERENCIAS

1. Anguiano-Álvarez VM, Troyo-Barriga P, De la Peña R, et al. Síndrome hipereosinofílico con choque cardiógenico: primer caso en México. *Arch Cardiol Mex* 2015;85(3):259-61.
2. Chusid DC, West BC, Wolf SM. The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27.
3. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. *Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1292-302.
4. Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leuk Res* 2013;37(4):392-5.
5. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):179-81.
6. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1319-25.
7. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008;68-73.
9. Cools J, De Angelo DJ, Gotlib 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.
10. Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor beta. *Acta Haematol* 2002;107(2):113-22.
11. Macdonald D, Reiter A, Cross NC. The 8p11 myeloproliferative syndrome: a distinct clinical entity caused by constitutive activation of FGFR1. *Acta Haematol* 2002;107(2):101-7.
12. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:1078-1089.
13. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-612.
14. Oakley CM, Olsen GJ. Eosinophilia and heart disease. *Br Heart J* 1977;39:233-7.
15. Mankad R, Bonnichsen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016;102(2):100-6.
16. Séguéla PE, Iriart X, Acar P, et al. Eosinophilic cardiac disease: molecular, clinical and imaging aspects. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108(4):258-68.
17. Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S, et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. *Clin Res Cardiol* 2010;99(7):419-27.
18. Kuchynka P, Palecek T, Masek M, et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Bio-Med Res Int* 2016;2016:2829583; 6 pages.
19. Shah R, Ananthasubramaniam K. Evaluation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome: complementary roles of transthoracic, transesophageal, and contrast echocardiography. *Echocardiography* 2006;23:689-91.
20. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: A comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J* 2006;152(1):75-84.
21. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457-75.
22. Syed IS, Martinez MW, Feng DL, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of eosinophilic endomyocardial disease. *Int J Cardiol* 2008;126(3):e50-2.
23. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102(9):3456-7.
24. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):458-63.
25. Carrada-Bravo T. *Strongyloides stercoralis*: Ciclo vital, cuadros clínicos, epidemiología, patología y terapéutica. *Rev Mex Patol Clin* 2008;55(2):88-110.

26. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009;114:3736-41.
27. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015;27:126(9):1069-77.
28. Ruiz-Argüelles GJ. Síndromes hipereosinofílicos. *Medicine* 1996;31:1362-1367.
29. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Síndrome hipereosinofílico idiopático (Primario): Descripción de 4 casos. *Med Int Méx* 1987;3:31.
30. Arias-Martínez I, Venancio-Hernández M. Síndrome hipereosinofílico como presentación paraneoplásica en una adolescente. *Revista Alergia México* 2013;60:193-197.
31. Pardal-Fernández JM, Sáez-Méndez L, Rodríguez-Vázquez M, et al. Mononeuritis múltiple y fascitis eosinofílica en una paciente con síndrome hipereosinofílico idiopático. *Rev Neurol* 2012;54:100-104.
32. Erdmenger-Orellana JR, Reyes de la Cruz L, Espinosa-Islas G, et al. Síndrome hipereosinofílico: una causa rara de insuficiencia mitral grave en pediatría/Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a rare cause of mitral valve failure in children. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2001;58(2):114-119.