

# Síndrome Hipereosinofílico con Angioedema Recurrente: reporte de un caso clínico

## Correspondencia:

Romina Saad.  
e-mail: rominasaad@gmail.com

Recibido: 01.07.2016

Aceptado: 06.10.2016

**Autores:** Saad Romina, Morales Rosana, Trinidad Mariel, Müller Cristian, Franco Pablo, Rodríguez Tacacuwa Juan, Gaitán Cristina

Servicio de Neumonología. Hospital Presidente Perón de Avellaneda

## Resumen

El Síndrome Hipereosinofílico (SHE) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades, que se caracterizan por una marcada eosinofilia en sangre, mayor a 1500 cel/mm<sup>3</sup> de más de seis meses de evolución, asociado a daño de múltiples órganos, por infiltración eosinofílica ó liberación de mediadores. La eosinofilia es un hallazgo común en la práctica clínica, pero cuando se encuentran valores elevados de eosinófilos constituye un desafío diagnóstico. Presentamos el caso clínico de una paciente con antecedente de angioedema facial recurrente que consultó por tos poco productiva, toracodinia y disnea. El laboratorio mostró insuficiencia respiratoria con eosinofilia severa. La radiografía de tórax confirmó infiltrados pulmonares y derrame pleural. La paciente fue sometida a varios estudios complementarios, que nos orientaron hacia el diagnóstico de Síndrome Hipereosinofílico Idiopático, debido a la ausencia de causas secundarias y al hallazgo de eosinófilos en varios tejidos como médula ósea, líquido pleural, y lavado broncoalveolar. Se observó buena respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos, logrando remisión completa de la enfermedad.

**Palabras clave:** síndrome hipereosinofílico, angioedema, derrame pleural

## Abstract

### Recurrent Angioedema with hypereosinophilic syndrome: a case report

Hypereosinophilic Syndrome (HES) is a heterogeneous group of diseases, which are characterized by a marked eosinophilia in blood, greater than 1500 cells / mm<sup>3</sup> over six months duration, associated with damage to multiple organs, eosinophilic infiltration, or release mediators. Eosinophilia is a common finding in clinical practice, but when levels of eosinophils are elevated can be a diagnostic challenge. We report the case of a patient with a history of recurrent facial angioedema, she consulted for some productive cough, dyspnea and toracodinia. The laboratory showed severe respiratory failure with eosinophilia. Chest radiography confirmed pulmonary infiltrates and pleural effusion. The patient underwent several complementary studies that guided us to the diagnosis of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome due to absence of secondary causes and finding of eosinophils in various tissues such as bone marrow, pleural fluid, and bronchoalveolar lavage. Good response to treatment with systemic corticosteroids was observed, achieving complete remission of the disease.

**Key words:** Hypereosinophilic Syndrome, Angioedema, Pleural effusion

## Introducción

El Síndrome Hipereosinofílico (SHE) es raro y su prevalencia desconocida. Suele comenzar en la tercera o cuarta década de la vida, con una relación hombre-mujer de 7:1. También puede desarrollarse en niños<sup>1</sup>. Comprende un grupo de desórdenes donde el proceso de proliferación de eosinófilos es la base del síndrome. El signo primario que inicia la superproducción de eosinófilos en la médula es

desconocido. Cualquier mecanismo de eosinofilia en sangre periférica con infiltración de eosinófilos en tejidos constituye la patogénesis de esta entidad y es responsable de las consecuencias clínicas. Los síntomas tienen un inicio insidioso con malestar general, tos, disnea, fiebre, mialgias, angioedema y rash. Por orden de frecuencia la afectación hematológica se ve en el 100% de los pacientes; miocarditis eosinofílica, formación de trombos intracavitarios y fibrosis endomiocárdica en el 58%; eccema, eritro-

dermia, urticaria, angioedema en el 56%; fibrosis pulmonar secundaria a infiltración eosinofílica en el 48% y el derrame pleural se observa en el 50% de los casos<sup>2, 3</sup>.

Se presenta el caso de una paciente con Síndrome Hipereosinofílico y se describe además una revisión de la literatura acerca de las características clínicas y de laboratorio de dicha entidad.

### Caso clínico

Paciente femenina de 66 años, no tabaquista, antecedente de sinusitis crónica y angioedema facial recurrente. Sin antecedentes infecciosos, ni consumo de fármacos. Consultó a la guardia por presentar disnea progresiva MRC 3, asociada a tos poco productiva y dolor torácico de 15 días de evolución. En el examen físico al momento del ingreso: lúcida, afebril, normotensa, regular mecánica ventilatoria, con abolición de murmullo vesicular bibasal, sibilancias aisladas, columna mate. Laboratorio al ingreso: Gb: 71,500 10<sup>3</sup>/ul (75% Eos, N: 14%, L: 3%); Hgb: 11.8 g/dl; Hto: 29.3%; VCM: 101um<sup>3</sup>; HCM: 40.9pg; CHCM 40.4g/dl; Plaquetas: 310 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; ERS: 32 mm/1° hora, Urea: 17mg/dl, Creatinina: 0,72 mg/dl, pH: 7,47 pCO<sub>2</sub>: 34 mmhg, pO<sub>2</sub>:47 mmhg, HCO<sub>3</sub>: 24 mmol/L, saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>): 86% FIO<sub>2</sub>: 0,21.

Se decidió su internación en sala general. La tomografía de tórax realizada al ingreso, sin contraste, evidenció derrame pleural bilateral a predominio derecho. Áreas de consolidación alveolar con broncograma aéreo en lóbulos inferiores especialmente en el derecho y llingula (Figuras 1 y 2) Tomografía de senos paranasales mostró engrosamiento mucoso en todas las cavidades paranasales con bloqueo de complejos osteomeatales y nivel líquido en el seno maxilar izquierdo (Figura 3).

Dentro de los diagnósticos diferenciales al ingreso se sospechó neumonía de causa infecciosa y neumonía eosinofílica. Se instauró tratamiento inicial con ampicilina sulbactam 1,5 g cada 6hs endovenoso, oxigenoterapia con máscara Venturi al 28%; heparina 5000 UI cada 12hs subcutánea, nebulizaciones con B2 adrenérgicos de acción corta, meprednisona 1mg/kg/día. Se realizaron hemocultivos negativos para gérmenes comunes, examen bacteriológico de esputo para gérmenes comunes negativo, baciloscopía de esputo directo y cultivo negativos. Coprocultivo y coproparasitológico: negativo. Extendido de sangre periférica que confirmó la eosinofilia. ANCA: negativo, ANA: negativo, FR: negativo, serología para VIH negativo, inmunoglobulina E: 117UI/ml. C3 y C4: normal. Toracocentesis: glucosa: 124 mg/dl, LDH: 295 u/l, proteínas totales: 3,8 g/dl, recuento celular de líquido pleural: 1200 células 70% eosinófilos, 30% linfocitos maduros. PAMO: hiperplasia mieloide eosinófila, con abundantes precursores eosinófilos maduros. Fibrobroncoscopía: sin lesiones endoluminales; BAL: exámenes directos y cultivos negativos para gérmenes comunes y micobacterias; recuento celular: eosinófilos 40%. Espirometría: R: 83%, VEF1: 1,22l (61,3%), FVC: 1,46l (61%), post b2 VEF 1: 1,49l (22%) de cambio. Ecografía abdominal: normal. Ecocardiograma Doppler: normal. Luego de 4 días de tratamiento se observó mejoría en los valores del hemograma y gasometría arterial: Gb: 35.8 10<sup>3</sup>/ul (36,4% Eos, N: 14,8, L: 17%) Hgb: 9,8 g/dl, Hto: 17,7%, VCM: 104 um<sup>3</sup>, HCM; 57,7pg, CHCM: 55,6g/dl, ERS 48 mm/1°; pH: 7.48, pCO<sub>2</sub>:35 mmhg, pO<sub>2</sub>: 75mmhg, HCO<sub>3</sub>: 27.2 mmol/L, SpO<sub>2</sub>: 94% al 0,21.

Luego de descartar causas secundarias de eosinofilia se reinterpreto el caso como Síndrome Hipereosinofílico Idiopático por lo que se suspendió el

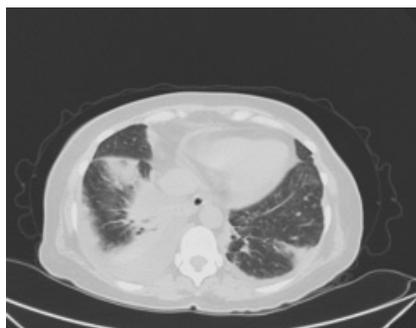


Figura 1



Figura 2

tratamiento antibiótico y continuó con esteroides sistémicos. Debido a la mejoría clínica se decidió su alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio. Luego de seis meses de tratamiento con corticoides los síntomas de la paciente se resolvieron, el laboratorio de control presentó Hgb: 12,40 g/dl; Hto: 39%; VCM: 98  $\mu\text{m}^3$ ; HCM: 29 pg; CHCM: 30,1 g/dl; GB:  $10,2 \cdot 10^3$  (Eos: 2%, N: 50%, L: 26%); ERS: 10 mm/1<sup>o</sup> hora, SpO<sub>2</sub> 98% al aire ambiente con oxímetro de pulso y la tomografía computarizada mostró una mejora considerable. Tomografía de tórax de control: en proyección anterior paracardíaca derecha se observó sutil infiltrado alveolo intersticial que impresionaba de aspecto resolutivo. Tracto grueso fibrótico de aspecto residual paracardíaco anterior izquierdo (Figuras 4 y 5)

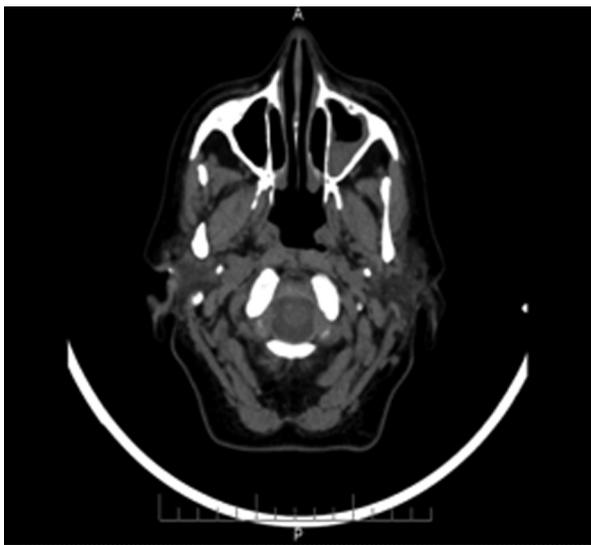


Figura 3

## Discusión

El Síndrome Hipereosinofílico es una enfermedad heterogénea, sus manifestaciones son desde un desorden benigno que no requiere ninguna terapia a una enfermedad que pone en peligro la vida del paciente. La patogénesis es desconocida e intenta explicarse por proliferación eosinofílica clonal, con defecto a nivel de la célula madre hematopoyética, en la actividad supresiva de la eosinofilo-poyesis y en la sobrevida o activación del eosinófilo.

El esquema de clasificación propuesto en 2006 fue basado en el fenotipo clínico y distingue diferentes subtipos de la enfermedad<sup>4</sup>:

- Variante mieloproliferativa: con incremento del nivel sérico de vitamina B12, anormalidades cromosómicas, anemia y/o trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia e incremento de precursores leucocitarios. Estos pacientes tienen respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosin kinasa. En la mayoría se han detectado aberraciones cromosómicas, reclasificándolos como leucemia crónica eosinofílica. La más frecuente y mejor caracterizada es la aberración a nivel de cromosoma 4q12 que resulta en la fusión de 2 genes: FIP1L1 (Fip1-Like1) y PDGFR alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) La utilidad clínica radica en que el tratamiento difiere respecto a si el paciente posee o no esta aberración<sup>5</sup>.
- Variante linfocítica: es más insidiosa y se caracteriza por afectación de la piel y los tejidos blandos. En ésta se ha identificado subgrupos de células T productoras de IL-5 en la sangre periférica<sup>6</sup>.



Figura 4



Figura 5

- SHE familiar: aparece desde el nacimiento y son asintomáticos.
- SHE idiopático (SHEI): cuando no se encuentra causa que lo produzca. El SHEI es una enfermedad leucoproliferativa y esa sobreproducción de eosinófilos en sangre periférica y médula ósea infiltra órganos y tejidos, provocando su disfunción. En 1975 Chusid y col establecieron los criterios diagnósticos del SHEI<sup>7</sup>:
  - Eosinofilia superior a 1.500/mm<sup>3</sup> durante 6 meses.
  - Falta de evidencia de cualquier otra enfermedad que cause eosinofilia.
  - Afectación multiorgánica
  - Reconociendo tres subtipos:
    - Benigno: eosinófilos > 1500/mm<sup>3</sup>, asintomáticos
    - Complejo: con compromiso multisistémico
    - Episódico: con angioedema y hipereosinofilia episódica<sup>8</sup>.
- SHE superpuesto: incluye vasculitis de Churg-Strauss, neumonía crónica eosinofílica, enfermedades gastrointestinales eosinofílicas y el Síndrome de Well<sup>4</sup> (celulitis eosinofílica) cuando se acompañan de hipereosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .
- SHE asociado: la hipereosinofilia  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  puede encontrarse en enfermedades del colágeno vascular, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome autoinmune linfoproliferativo y en la infección por VIH<sup>4</sup>.

En la mayoría, el inicio de los síntomas es insidioso y la eosinofilia se detecta incidentalmente. Sin embargo, las manifestaciones iniciales pueden ser graves con compromiso de vida. Los síntomas más comunes son fatiga, tos, disnea, mialgias, angioedema, rash y fiebre. Los órganos más afectados son corazón, piel, sistema nervioso central, pulmones y bazo, siendo menos frecuente el compromiso de hígado, ojos, senos faciales y sistema gastrointestinal. La piel es uno de los órganos frecuentemente más comprometidos, con manifestaciones cutáneas en más del 50%<sup>9</sup>. Se evidencia compromiso global pulmonar en aproximadamente el 40% de los pacientes. Los síntomas respiratorios pueden ser tos no productiva y disnea, con infiltrados radiográficos pulmonares difusos o focales, intersticiales o alveolares, sin predilección por alguna región pulmonar. También es frecuente la presentación de edema pulmonar secundario a falla cardíaca. La eosinofilia en el recuento celular del lavado broncoalveolar puede llegar al 73%. El análisis histopatológico en la biopsia de pulmón

demuestra notable infiltración eosinofílica, con disrupción de la arquitectura y áreas de necrosis. El derrame pleural eosinofílico (DPE) definido con el 10% o más de eosinófilos en líquido pleural, sin causa aparente, puede estar indicando la presencia de un SHEI, donde se describen en un 50% de los casos. Existen pocos datos acerca del DPE secundario a SHEI, prueba de ello son los pocos casos descritos hasta el momento<sup>10</sup>.

La clasificación de esta enfermedad es extensa, sin embargo definir a un paciente individual dentro de la misma puede ser un desafío para el equipo médico. Algunos pacientes revelan rasgos clínicos específicos, mientras que en otros no se encuentran todos los criterios necesarios. En el caso de nuestra paciente los antecedentes de angioedema facial recurrente, la presencia de eosinófilos en sangre, médula ósea, pulmón y líquido pleural, la ausencia de causas secundarias de eosinofilia severa y la rápida respuesta a los corticoides sistémicos, nos orientaron al diagnóstico de Síndrome Hipereosinofílico Idiopático. Luego de realizar una extensa búsqueda en la literatura, hemos encontrado muy pocos reportes de casos de SHEI ya que es una entidad poco frecuente, se desconoce su incidencia, estimándose en 1-2 casos/año/200.000 habitantes.

Los estudios iniciales recomendados ante la sospecha de SHEI incluyen: hemograma, hepatograma, creatinfosfoquinasa, laboratorio renal, troponinas, ECG, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiología/tomografía de tórax, tomografía abdominal, biopsias tisulares y punción biopsia de médula ósea para examinar la celularidad. Además, la determinación de triptasa sérica, vitamina B12 e inmunoglobulinas pueden ser útiles dada la asociación con determinados subtipos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben descartarse neumonía hipereosinofílica crónica, síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica aguda, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neoplasia, vasculitis de Churg-Strauss<sup>1</sup>.

La aparición de respuesta eosinopénica con glucocorticoides a dosis de 1mg/kg/día dentro de las 4 a 12hs se asocia a mejor pronóstico global e indica que puede ser útil si el paciente desarrolla una enfermedad rápidamente progresiva en el futuro, como en nuestro caso clínico donde al cuarto día de tratamiento con esteroides se observó un descenso de eosinófilos a la mitad del valor inicial. El objetivo es administrar la menor dosis de gluco-

corticoides que provoque remisión de los síntomas y de la eosinofilia. En caso de que el recuento de eosinófilos no responda a la dosis inicial pueden administrarse dosis aún mayores durante algunos días (ej. metilprednisolona 1 gr diario o 15 mg/kg/día) o agregar un segundo agente, como son el interferón alfa, la hidroxiurea o anti-interleukina 5. Los mismos están indicados cuando la dosis de prednisona excede los 10 mg/día<sup>11</sup>.

Los pacientes asintomáticos sin evidencia de afección orgánica no deben recibir tratamiento, pero deben ser observados periódicamente cada 6 meses. Los pacientes con afección cardíaca, neurológica o con esplenomegalia son menos respondedores. Hay casos reportados de tratamiento con vincristina en pacientes con eosinofilia muy elevada como terapia en agudo<sup>6</sup>.

El pronóstico está determinado por la afección cardíaca. Se deben realizar ecocardiogramas periódicamente ya que ésta puede aparecer hasta 5 años después de diagnosticado el SHE.

En conclusión, se comunica la inusual presentación en un paciente de sexo femenino que ingresó con insuficiencia respiratoria, infiltrados pulmonares y derrame pleural asociados a eosinofilia severa, mostró una evolución favorable tras la administración temprana de corticoides sistémicos y pudo ser externada luego de 7 días sin presentar recaídas durante los 6 meses posteriores.

Ante la presencia de eosinofilia marcada y afectación de múltiples órganos es necesaria la realización de todos los estudios complementarios disponibles para descartar causas secundarias de

hipereosinofilia y poder clasificar correctamente al paciente, para lograr un óptimo tratamiento en forma precoz.

**Conflicto de interés:** Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

## Bibliografía

1. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *RadioGraphics* 2007; 27: 617-639.
2. Alfaham MA, Ferguson SD, Sihra B, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dis Child*. 1987; 62: 601-613.
3. Weller PF, Buble GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83 (10): 2759-79.
4. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (6): 1292-302.
5. Hans US; Rothenberg M; Bochner B, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 July; (1) 45: 49.
6. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003; 54:169-84.
7. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; 54 (1): 1-27.
8. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1621-6.
9. Plötz SG, Hüttig B, Aigner B, et al. Clinical overview of cutaneous features in hypereosinophilic syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12 (2): 85-98.
10. Okafor NC, Oso AA, Oranu AC, et al. Eosinophilic pleural effusion: A rare manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Case Rep Med*, 2009.
11. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 563-71.