

# HEMATOLOGIA

ARGENTINA

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

*Linfoma óseo o ...cutáneo*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

*Controversias en Hemostasia y Trombosis*

*Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido*

*Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido:  
anticoagulación vs. antiagregación en pacientes con enfermedad cerebrovascular*

*Citoquímica Hematológica en el Mamífero Autóctono Chaetophractus villosus  
(Xenarthra, Dasypodidae)*

*Síndrome Hipereosinofílico*

## SUPLEMENTO 1

*Controversias en Hemostasia y Trombosis*



**SPRYCEL**<sup>®</sup>  
dasatinib

La primer opción **efectiva**  
para el tratamiento de los pacientes con LMC  
resistentes o intolerantes a imatinib.<sup>(1)</sup>

**NUEVO**

**Presentamos**

**SPRYCEL**<sup>®</sup>  
dasatinib

**SPRYCEL<sup>®</sup> 70 mg dos veces  
por día para pacientes  
con LMC y LLA Ph+ resistentes  
o intolerantes a Imatinib**

**SPRYCEL<sup>®</sup> está indicado para**

El tratamiento en adultos de Leucemia Mieloide Crónica, en fase crónica, fase acelerada o fase mieloide blástica ó linfoide blástica, resistentes o intolerantes a un tratamiento previo con imatinib.

También está indicado para el tratamiento en adultos de leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo, resistentes o intolerantes al tratamiento previo.

 **Bristol-Myers Squibb Argentina**

Para mayor información acerca de nuestros productos sírvase  
contactar a nuestro representante o al departamento médico de  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Monroe 801 (C1428BKC)  
Tel.: (5411) 4789-8400/ Fax: (5411) 4789-8559. [www.b-ms.com.ar](http://www.b-ms.com.ar)

1-SPRYCEL<sup>®</sup> Resumen de características de producto.

# HEMATOLOGIA

## ARGENTINA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA  
SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

**Presidente:** Hugo Donato, **Vice-Presidente:** Dardo Riveros  
**Secretaria:** Moira Lluesma Goñalons, **Tesorero:** Luis Palmer

Carlos Ponzinibbio  
**Director**

Gustavo Kusminsky, Buenos Aires  
**Secretario de Redacción**

### Comité de Redacción

Jorge Arbelbide, Buenos Aires	Regina Kohan, Buenos Aires
José Ceresetto, Buenos Aires	Marta Martinuzzo, Buenos Aires
Gustavo Chiappe, Buenos Aires	Arturo Musso, Buenos Aires
Dorotea Fantl, Buenos Aires	Carlos Ponzinibbio, Buenos Aires

### CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Mario Aggio, Bahía Blanca	Eduardo Dibar, Bs. As.	Emilio Lanari, Corrientes	Santiago Pavlovsky, Bs. As.
Luis Aversa, Buenos Aires	Hugo Donato, Bs. As.	Valentín Labanca, Mendoza	Raúl Pérez Bianco, Bs. As.
Alfredo Basso, Buenos Aires	Beatriz Iparraguirre, Bs. As.	Graciela Lucero, Bs. As.	Lorenzo Pérez Polo, Mendoza
Raimundo F. Bezares, Bs. As.	Abraham Kohan, Bs. As.	Mónica Matus, Santa Fe	Marco Pizzolato, Bs. As.
Eduardo Bullorsky, Bs. As.	Regina Kohan, Bs. As.	Jorge Milone, Bs. As.	Roberto Raña, Neuquén
Pedro Bustelo, Bs. As.	Lucía Kordich, Bs. As.	Arturo Musso, Bs. As.	Julio C. Sánchez Avalos, Bs. As.
Luis Carreras Vescio, Francia	Jorge Korín, Bs. As.	Elsa Nucifora, Bs. As.	Norma Tartas, Bs. As.
Fernando Cavagnaro, Bs. As.	Benjamín Koziner, Bs. As.	Emilio Palazzo, Córdoba	Miguel Tezanos Pinto, Bs. As.

**VOLUMEN 11 Nº 3 • SEPTIEMBRE-DICIEMBRE • 2007**

**Edición: Sociedad Argentina de Hematología:** Julián Alvarez 146 - C1414DRD - TEL/FAX: 4855-2452  
e-mail: sah@sah.org.ar

**Hematología** se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología.  
Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor.



# HEMATOLOGIA

## ARGENTINA

VOLUMEN 11 Nº 3 • SEPTIEMBRE-DICIEMBRE • 2007

### CONTENIDO

#### IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

- Linfoma óseo o ...cutáneo  
*Luis F. Pintos, Sandra Rubbo, Carlos R. Monsalve y Carlos A. Martin*..... 207

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

##### Controversias en Hemostasia y Trombosis

- Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido  
*Alberto Maneyro*..... 209

- Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido:  
anticoagulación vs. antiagregación en pacientes con enfermedad cerebrovascular  
*Analía Sánchez-Luceros*..... 212

- Citoquímica Hematológica en el Mamífero Autóctono *Chaetophractus villosus*  
(*Xenarthra*, *Dasypodidae*)  
*Juan Tentoni, Nélide N. Polini, Emma B. Casanave*..... 216

- Síndrome Hipereosinófilico  
*Laura A. Fischman, Maximiliano J. Pavlove*..... 220

- REGLAMENTO DE PUBLICACIONES..... 243

Exponiendo el lado sensible de la leucemia promielocítica aguda.

*Más que respuestas, remisión molecular.*

**Trisenox**<sup>®</sup>  
(trióxido de arsénico)  
Solución inyectable



Av. Calles 84 y 86 / P.O. Box 4040 / Bogotá  
[www.lilly.com.co](http://www.lilly.com.co)



Elaborado en: Ash Road North  
Wrexham Industrial Estate / Wrexham  
LL14 2AT, Wales / United Kingdom

**MAS DE 400.000 PACIENTES  
TRATADOS EN EL MUNDO**

# **AmBisome®**

*Anfotericina B liposomal 50 mg*



**MAYOR GANANCIA TERAPEUTICA  
MAYOR TOLERABILIDAD  
MAYOR PERFIL DE SEGURIDAD**

✓ **Unica encapsulada en liposomas bicapa menores de 100 nm**

## **PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS**

- ✓ ONCOLOGIA CLINICA
- ✓ ONCOHEMATOLOGIA
- ✓ TRASPLANTE DE STEM CELLS
- ✓ TRASPLANTE DE MEDULA OSEA
- ✓ TRASPLANTE DE ORGANOS
- ✓ HIV. PATOLOGIAS MICOTICAS EMERGENTES
- ✓ UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

**PRESENTACION:** Envase conteniendo un frasco-ampolla con 50 mg de anfotericina B en liposomas liofilizado y una ampolla con diluyente. Venta bajo receta archivada.

INCLUIDO EN **PAMI / IOMA**



**Gador**   
*Al Cuidado de la Vida*

<http://www.gador.com.ar>

# EL LABORATORIO DE HEMODERIVADOS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

PRESENTA SU NUEVA IMAGEN  
EN EL DISEÑO DE LOS ENVASES Y MATERIAL DE IMPRENTA.



Estos cambios en nada afectan la calidad del medicamento, que se mantiene inalterable.  
Por más información acerca de los lotes afectados con el nuevo packaging  
acceda a [www.unc-hemoderivados.com.ar](http://www.unc-hemoderivados.com.ar) o comuníquese al 0351 4333034

# Linfoma óseo o ...cutáneo

Dres. Pintos\* Luis F., Rubbo\* Sandra, Monsalve\* Carlos R. y  
Martín\*\* Carlos A.



IMAGEN

Servicios de Hematología\* y Patología\*\*,  
H.Z.G.A. San Roque de Gonnet, Pcia. de Buenos Aires  
e-mail: hemogonnet@yahoo.com.ar

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 207-208  
Septiembre - Diciembre, 2007

Infecciones y enfermedades malignas de piernas y pies pueden tener formas de presentación similares y mas aún , ambas coexistir.

Paciente varon de 56 años derivado de Traumatología por tumor maleolar externo de pie derecho de aprox 10 x 5 cm. Bordes mamelonados con lesión supurante de la que se aislaron *Stph. Aureus* y *acinetobacter*. Rx de tobillo: Infiltración en tibia con disminución de cortical y destrucción de astrágalo y calcáneo. RMN: Infiltración que compromete hueso cortical y trabecular de astrágalo, calcáneo y extremidad distal de la tibia . Estudio histopatológico: *Linfoma B No Hodgkin de alto grado de malignidad, centroblástico polimorfo*. Dermis con infiltración neoplásica por cé-

lulas medianas y grandes IHQ: CD 45 +, CD 20+, con co-expresión citoplasmática de bcl-2 y escaso componente T (CD 3+) reactivo. Sin afectación sistémica se realizó tratamiento s/ CHOP x 6 + radioterapia local con lo que se obtuvo remisión completa. Dada la localización única de enfermedad, se plantea la duda entre un linfoma cutáneo con extensión ósea o un linfoma óseo con extensión cutánea.



Figura 1

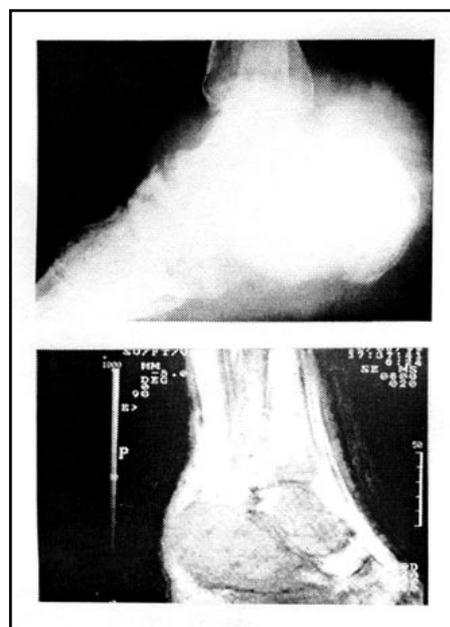
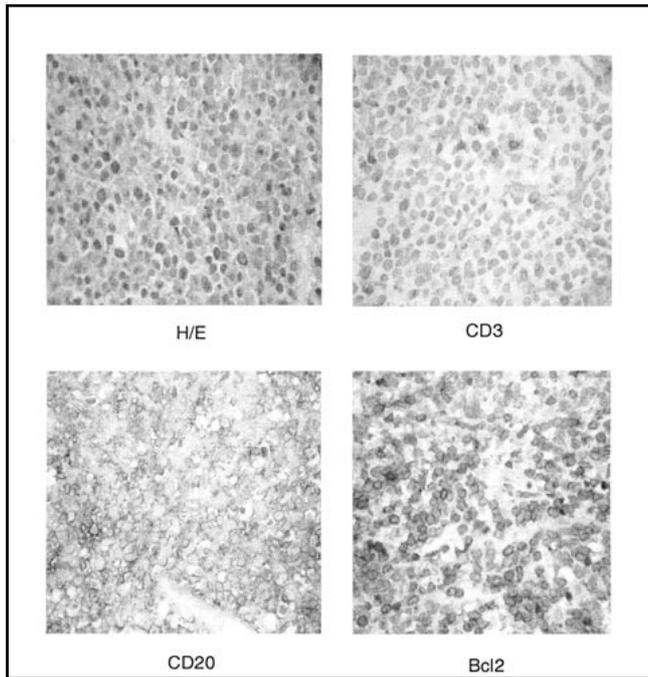


Figura 2



**Figura 3**

### Bibliografía

- Leg ulcers are a diagnostic and therapeutic challenge. Uwe wollina, mohamed b.a.naser, gesine hangel et al *Low extremity wounds* 2: 207-216, 2005.
- Who/eortc classification for cutaneous lymphomas 2005: Histological and molecular aspects. Gunter burg, werner kempf, Antonio Cossio, Elaine S. Jaffe et al **J. Cutan. Pathol.** 2005, 32: 647-674.
- Who/eortc classification for cutaneous lymphomas. Rein Willemze, Elaine S. Jaffe, Gunter burg et al. **Blood** 2005, 105: 3768-3785.
- Latest lymphoma classification is skin deep. Marshall E. Kadim. **Blood** 2005, 105: 3759.
- Lymphoma, Bone. Michael E. Mulligan. *E-medicine from webmd*, January 2005.
- Leg ulcers of unusual causes. Arum chakrabarty and tania phillips. *Low extremity wounds* 2003; 2: 207-216.
- Leg ulcers in the tropic. Sanjeeb K. Gupta and Vijay K. Shukla. *Low extremity wounds* 2002; 1: 58-61.
- Lymphoma of the bone. Michelle atkinson. *www.Worlortho.com Electronic textbook* 1997.
- Non hodgkin lymphoma of bone. Ethan M. Braunstein and Susan J. White. **Radiology** 1980; 135: 59-63

# Controversias en Hemostasia y Trombosis

## Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido

Dr. Alberto Maneyro



**ARTÍCULO ORIGINAL**

*Servicio de Hematología. Complejo Médico (P.F.A.) Churruca – Visca*

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 209-211  
Septiembre - Diciembre, 2007

El síndrome antifosfolípido (SAF) es definido como la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (APL), manifestados como inhibidor de tipo lúpico, anticuerpos anticardiolipinas (ACA) y/o anticuerpos anti beta2 glicoproteína I, en asociación con tromboembolismo venoso y/o arterial o complicaciones obstétricas (1-2). La manifestación más frecuente del SAF es la trombosis venosa que ocurre más comúnmente en los miembros inferiores (3). La trombosis arterial es menos frecuente y la severidad de su presentación (isquemia o infarto) está relacionada con la rapidez de su instalación y la extensión de la oclusión vascular. El órgano más comúnmente afectado es el cerebro: el accidente vascular encefálico y el ataque isquémico transitorio representan cerca de la mitad de las oclusiones vasculares arteriales (4). Una cuarta parte de los eventos arteriales corresponden a oclusiones coronarias y el resto al compromiso de diversos lechos vasculares (arterias subclavias, renales, retinianas y de miembros inferiores). Además de su origen trombótico, las oclusiones arteriales (sobre todo cerebrales) pueden ser embólicas, especialmente a partir de vegetaciones valvulares mitrales o aórticas (endocarditis trombótica bacteriana).

Si bien se ha demostrado claramente que el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) reduce la tasa de recurrencia de trombosis venosa profunda en pacientes con SAF (5-6), no está claro qué papel juega tal tratamiento en el manejo de la trombosis arterial. A continuación analizaremos la evidencia actual al respecto, dividida de acuerdo a los territorios más frecuentemente implicados: corazón, sistema vascular periférico y cerebro.

### **TROMBOSIS ARTERIAL DE ORIGEN CARDÍACO**

Las manifestaciones cardíacas del SAF incluyen: enfermedad oclusiva coronaria (aterosclerosis, angina, infarto de miocardio), alteraciones valvulares (endocarditis trombótica bacteriana), trombosis intracardíaca e hipertensión pulmonar (7).

#### **Oclusión coronaria**

La cardiopatía isquémica tiene una prevalencia en el SAF de 5 – 6%, es más frecuente en el secundario a lupus eritematoso sistémico (LES), y más comúnmente por aterosclerosis que por vasculitis (8,9). En este sentido, se ha encontrado que los títulos de ACA IgG son predictores independientes del grosor íntima – media carotídeo, medida indirecta de aterosclerosis (10).

El manejo de los pacientes con coronariopatía debe incluir la búsqueda y control de los factores de riesgo cardiovascular adicionales: hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad, diabetes, tabaquismo, hiperhomocisteinemia. El uso de estatinas se asocia con regresión de lesiones ateroscleróticas; se ha demostrado que la fluvastatina y la simvastatina reducen la expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, e ICAM-1), signo de activación endotelial, inducida por anticuerpos anti-beta2 – glicoproteína I (7, 11). El tratamiento con ACO ha sido sugerido en aquellos pacientes que presentan oclusión trombótica en ausencia de aterosclerosis (7); sin embargo, no existen estudios que demuestren menor tasa de recurrencia por el uso de anticoagulantes que por el de agentes antiagregantes plaquetarios.

### Alteraciones valvulares y otros

Las alteraciones valvulares del SAF (similares a las del LES) incluyen: engrosamiento de valvas y excrescencias nodulares irregulares en la cara auricular de la válvula mitral o en la cara vascular de la válvula aórtica, y sus manifestaciones clínicas varían de acuerdo al grado de afectación: ausencia de síntomas y hallazgo por búsqueda sistemática, regurgitación y tromboembolismo arterial (12-13).

La prevalencia de lesiones valvulares en el SAF es variable, detectándose, en algunos estudios en 36 – 38% de los casos (14-15), y hasta en 82% cuando se buscan sistemáticamente por ecocardiograma transesofágico (16), sin embargo, la valvulopatía clínicamente significativa se observa sólo en 2 – 5% de los pacientes con SAF (17-18).

En cuanto al manejo de estos pacientes, teniendo en cuenta que la lesión valvular puede actuar como sustrato para el embolismo arterial, varios autores recomiendan tratamiento con ACO para aquellos pacientes con valvulopatía y evidencia de tromboembolismo y profilaxis primaria con agentes antiplaquetarios para los individuos asintomáticos (7). Cabe señalar que ninguno de estos tratamientos contribuye a la desaparición de las vegetaciones (12).

La presencia de trombos intracardíacos es pacientes con SAF ha sido documentada en reportes de casos individuales, no existiendo datos de prevalencia al respecto. Las conductas terapéuticas han incluido ACO y / o cirugía, sin evidencias que favorezcan alguna en particular (7).

### ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP):

Estudios transversales muestran que la prevalencia de APL en pacientes con EAP que requieren cirugía oscila entre 26 y 45%, de los cuales el 84 – 94% tienen sólo ACA y un 2 – 3% anticoagulante lúpico y ACA (19-21). No existen estudios que comparen la prevalencia de APL en EAP con la población sana.

Varios estudios retrospectivos han encontrado asociación de APL con complicaciones trombóticas de cirugía vascular, sobre todo en aquellos pacientes que no recibían tratamiento anticoagulante, con lapsos hasta la reoclusión del by-pass más cortos (17 vs 58 semanas) y riesgo de oclusión 6 veces mayor que los pacientes sin APL (21-23). Con respecto a la conducta antitrombótica a seguir en estos pacientes, si bien no hay estudios prospectivos que comparen las diferentes opciones (ACO, antiplaquetarios o ambos), la evidencia actual, basada en estudios retrospectivos (22) y en estudios prospectivos que incluyeron un número limitado de pacientes con SAF y trombosis arte-

rial (6), sugiere el uso de anticoagulantes orales (con o sin agregado de agentes antiplaquetarios), sobre todo en aquellos individuos que serán sometidos a cirugía vascular.

### TROMBOSIS ARTERIAL CEREBRAL

Como se mencionó previamente, la trombosis cerebral es la manifestación vascular arterial más frecuente en el SAF, constituyendo el evento inicial en cerca del 20% de los pacientes con el síndrome, en dos tercios de los casos como accidente vascular encefálico (AVE) y en el tercio restante como accidente isquémico transitorio (AIT) (34). Los títulos altos de ACA IgG (> 40 UGPL) constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de este cuadro (24-25).

Clásicamente, los pacientes con fuentes cardíacas de embolismo arterial (fibrilación auricular, prótesis valvulares) reciben ACO como prevención primaria y secundaria de eventos arteriales cerebrales, mientras que aquellos pacientes con AVE de origen no cardioembólico (aterosclerótico), se benefician con el uso de agentes antiagregantes plaquetarios, con una reducción del riesgo de AVE no fatal de 25% y de mortalidad de causa vascular de 15% (26). Varios estudios (27-29) han comparado la efectividad y la seguridad de los ACO y la aspirina, no encontrándose diferencias significativas en términos de recurrencia de AVE o muerte y con un aumento del riesgo hemorrágico por el uso de ACO, sobre todo en regímenes de alta intensidad de dosis; cabe señalar que tanto las intensidades de la anticoagulación como las dosis de aspirina fueron muy variables entre los distintos estudios.

En base a lo mencionado, y considerando al AVE en pacientes con SAF como un evento no cardioembólico, Derksen y col reportaron una experiencia limitada a 8 pacientes con AVE y SAF, tratados con bajas dosis de aspirina; los resultados de este estudio mostraron una tasa de recurrencia de AVE, comparable de acuerdo a edad, con la de los pacientes sin APL (30). Al momento actual, el único estudio prospectivo que evaluó el impacto de la positividad para APL en la tasa de recurrencia trombótica en pacientes con AVE es el APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) (31). Este estudio incluyó 720 pacientes con APL y 1050 pacientes APL negativos; ambos grupos fueron a su vez subdivididos para recibir, en forma randomizada, warfarina (RIN: 1,4 – 2,8) o aspirina (325 mg/día). No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia de eventos entre los pacientes APL positivos y APL negativos, ni entre los pacientes que recibieron warfarina o aspirina, independientemente de su positividad o negatividad por los anticuerpos.

Sin embargo, este estudio ha recibido varios cuestionamientos:

1. Los pacientes incluidos no cumplen con los criterios diagnósticos de SAF (“criterios de Sapporo”) (32-33), que sugieren la necesidad de una positividad persistente de APL en 2 o más determinaciones separadas por un período de tiempo (6 semanas en el momento de llevarse a cabo este estudio) para un diagnóstico definido de SAF; estos pacientes tenían una única determinación de APA, llevada a cabo cerca del evento trombótico.
2. La edad de los pacientes incluidos es mayor (63,1 años), que la de la mayoría de los pacientes con SAF (42 años) (34); es bien conocido que la positividad para APL (sobre todo ACA) es, en general, más frecuente en individuos de mayor edad (35).
3. No se considera adecuado el estudio de APL (sobre todo ACA) en la etapa aguda de un evento trombótico, dada la posibilidad de falsos positivos en ese contexto (36).
4. El rango de RIN utilizado en el estudio (1,4 – 2,8) es menor que el que se usa habitualmente para la prevención de recurrencia trombótica en pacientes con SAF.

Es evidente que los cuestionamientos mencionados limitan la validez de las conclusiones del estudio, no pudiendo recomendarse, en función de los hallazgos del mismo, una u otra conducta antitrombótica.

Algunos autores (2, 37), basados en su experiencia personal y en resultados de estudios retrospectivos que incluyeron números limitados de pacientes con SAF y trombosis arterial (6, 38), recomiendan el uso de ACO, con alta intensidad de dosis (RIN no menor a 2,5 – 3,5) luego de un primer evento arterial en pacientes con SAF, y agregado de agentes antiplaquetarios en caso de eventos recurrentes en pacientes que reciben ACO. La 7ª Conferencia sobre Tratamiento Antitrombótico del ACCP (American College of Chest Physicians)

recomienda el uso de agentes antiplaquetarios para la mayoría de los pacientes con AVE o AIT no cardioembólicos (grado de evidencia 1A), pero sugiere ACO para los pacientes con AVE no cardioembólico con trastornos protrombóticos subyacentes bien documentados, incluyendo SAF (grado de evidencia 2C) (39).

## CONCLUSIONES

Es notable la escasa evidencia que existe al momento actual con respecto al tratamiento óptimo para los pacientes con SAF y trombosis arterial; las recomendaciones se basan en su mayoría en reportes de series de pocos casos, en estudios retrospectivos que incluyeron un número limitado de pacientes con patología arterial y en opiniones de expertos, basadas en su experiencia personal. Creemos que el enfoque de estos pacientes debe basarse en algunas premisas claras:

- Definir que el paciente realmente tiene un SAF; esto no sólo implica contar con un laboratorio confiable para la realización de los estudios, sino también valorar los resultados de dichos estudios en función del contexto clínico y tener presente que la definición del síndrome requiere que la positividad de los anticuerpos sea persistente en el tiempo.
- Buscar y controlar los factores de riesgo cardiovascular adicionales (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, hiperhomocisteinemia)
- Considerar, hasta tanto no exista clara evidencia en contra, que la trombosis arterial, en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular y con un factor protrombótico subyacente evidente, constituye una situación de riesgo mayor que la habitual y justificaría el tratamiento con ACO, con una valoración individual de la relación riesgo – beneficio para definir la intensidad de dicho tratamiento.

# Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolipídico: anticoagulación vs. antiagregación en pacientes con enfermedad cerebrovascular

**Dra. Analía Sánchez-Luceros**

*Departamento de Hemostasia y Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina*



**ARTÍCULO ORIGINAL**

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 212-215  
Septiembre - Diciembre, 2007

El diagnóstico del SAF, como se dijo anteriormente, se basa en criterios clínicos y de laboratorio establecidos (32). La existencia de otros factores hereditarios o adquiridos protrombóticos no excluyen la presencia del mismo. La presencia de un criterio clínico y uno de laboratorio permite la confirmación del diagnóstico de SAF. Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (ACV) y títulos moderados a altos de ACA y/o anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I y/o pruebas de coagulación compatibles con inhibidor lúpico (IL) en al menos dos ocasiones separadas por 12 semanas, tienen un SAF definido. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (APA) en la población general se encuentra entre 1% a 6.5%, siendo mayor en ancianos y pacientes con LES. Menos comúnmente, los anticuerpos antifosfolípidos (APA) se asocian a enfermedad oclusiva arterial y/o venosa de múltiples órganos, abortos y livedo reticularis. Dentro de la enfermedad arterial asociada al SAF, el ACV/AIT constituyen las manifestaciones de mayor prevalencia (4,34). Esta asociación adquiere mayor relevancia en pacientes más jóvenes (< 50 años).

## **TROMBOSIS ARTERIAL EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La trombosis arterial en el sistema nervioso central ha sido considerada clásicamente como una condición con alto riesgo de recurrencia. Debido a las potenciales consecuencias invalidantes de los eventos recidivantes, los pacientes con SAF han sido generalmente tratados con ACO a largo plazo. Es importante considerar que la evidencia en la que se basa esta indicación proviene en su mayor parte de estudios de casos-contróles, o series retrospectivas, antes que de estudios de buen diseño experimental.

En general, los eventos recurren en el mismo tipo de vaso afectado inicialmente (38). La tasa de recurrencia descrita ha sido variable: en uno de los primeros estudios ocurrieron 186 recurrencias en 101 pacientes, (6); y en otra serie hasta 9% a 4 años (24). El tiempo medio desde el primer evento a la primera recurrencia fue de 12 meses (6). Algunos factores de riesgo de recurrencia han sido descritos, como por ejemplo la presencia de más de un evento trombótico previo, el título de ACA > 40 GPL, la presencia de anomalías en el ecocardiograma transesofágico ("humo" en aurícula izquierda, trombo intracardiaco y masas valvulares)(25). La identificación de estos factores de riesgo puede ser un factor determinante a la hora de decidir como serán tratados estos pacientes a largo plazo.

## **TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO: RESULTADOS DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y PROSPECTIVOS**

En los '90, series de casos retrospectivas de pacientes con SAF, sugerían que estos pacientes tenían un riesgo alto de recurrencia y que aún estos eventos podían ocurrir durante el tratamiento anticoagulante (6,38). En estos trabajos se describía una relación inversa entre la intensidad de ACO y el riesgo de recurrencia. Khamashta y col (6) describieron la incidencia de eventos recurrentes, según el tratamiento, en 147 pacientes con SAF, 46% de los cuales habían tenido un primer evento arterial: con sólo observación: 29% /año, aspirina: 18% /año, aspirina y warfarina (RIN menor de 3) 23 % /año. Este riesgo fue mínimo en pacientes tratados con anticoagulación en mayor intensidad, es decir RIN mayor de 3, ya sea que estuvieran con o sin aspirina, observándose en ambos grupos un porcentaje de 1.3% de recurrencias por año. Como

resultado de estos trabajos iniciales, y debido a una mayor protección aparente ofrecida, se recomendaba entonces ACO sostenida a mayor intensidad, con RIN deseado entre 3-4.

Ante la falta de evidencia que fuera basada en estudios de buen diseño, un grupo canadiense planeó un ensayo doble ciego de tipo aleatorio dirigido a comparar ACO con warfarina de moderada intensidad (RIN 2-3) con ACO de alta intensidad (RIN 3.1-4) (40). Sólo 114 pacientes de los 13 centros participantes fueron incluidos y seguidos por una media de 2.7 años en el grupo de moderada intensidad y 2.6 años en el de alta intensidad de ACO. Se observaron 2/58 (3.4%) recurrencias en el grupo de moderada intensidad vs. 6/56 (10.7%) en el grupo de alta intensidad de anticoagulación. Cuatro y tres pacientes presentaron hemorragias mayores en cada grupo, respectivamente. Como conclusión, la mayor intensidad de ACO no demostró beneficios. Entre los 8 fracasos de la tromboprolifaxis, uno de los pacientes la había suspendido antes del evento y 4 estaban en niveles subterapéuticos.

En el estudio prospectivo de Finazzi y col. (WAPS) (41), un total de 52 pacientes fueron tratados con dosis estándar de ACO con warfarina, sólo 3 pacientes con 100 mg diarios de aspirina como único tratamiento y a 54 pacientes se les asignó tratamiento con ACO en alta intensidad. La media de seguimiento con moderada y alta intensidad de ACO fue 2.5 y 3.2 años. Se observaron 3/55 (5.5%) recurrencias en el grupo de tratamiento convencional y 6/54 (11.1%) en el grupo de alta intensidad de tratamiento. Se observaron hemorragias mayores y menores en 8 pacientes con tratamiento convencional (3 mayores) y 15 (2 mayores) en pacientes tratados con alta intensidad de ACO. De este modo también la mayor intensidad de ACO no demostró beneficios. Finazzi y col. realizaron además un análisis de los resultados de ambos estudios prospectivos (40-41), que mostró un índice de riesgo (Odds Ratio) para recurrencia de trombosis de 2.49 (IC95% 0.93-6.67,  $p=0.07$ ), favoreciendo la moderada intensidad de ACO, con una tendencia a un mayor número de hemorragias mayores en los pacientes con mayor intensidad de ACO.

En conclusión, los resultados prospectivos en prevención secundaria muestran que la mejor opción en tromboembolismo es ACO prolongada con moderada intensidad, con RIN deseado de 2.5. A pesar de los buenos resultados de ambos trabajos, debido a la dificultad de incluir pacientes con una enfermedad relativamente infrecuente como el SAF, el manejo óptimo de pacientes con mayor riesgo de sangrado o aquellos que presentan trombosis en sitios inusuales no fue aclarado. Por otro lado, los pacientes con trombosis arterial constituyeron sólo un tercio de la población total evaluada en estos estudios.

Como se ha citado, los resultados del estudio prospectivo APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study), consistente de una cohorte del estudio WARSS (Warfarin vs. Aspirin Recurrent Stroke Study), han mostrado ciertas dudas en la capacidad de los APA de predecir recurrencia de eventos (31). La detección de estos anticuerpos al tiempo del primer evento isquémico no aumentó el riesgo de recurrencia de ACV a dos años de seguimiento. Es importante considerar que la proporción de APA positivos fue mayor que la esperada, 41%, aún considerando la edad avanzada de la cohorte incluida (promedio de 61 años). Este hallazgo puede estar relacionado con el nivel de corte para considerar positivo un resultado ( $<21$ /dL). Por otro lado, al tener sólo la determinación al ingreso al estudio, una proporción no determinada de pacientes podrían no cumplir los criterios de SAF. Los investigadores de APASS tampoco encontraron ningún beneficio de la anticoagulación con warfarina (RIN 1.4-2.8) sobre la aspirina (325 mg/d) en la prevención del ACV. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por otros grupos de estudio de prevención de ACV en general, como el SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischaemia Trial) (29) o el WARSS (28).

Un grupo de 7% de los pacientes del APASS, con resultados positivos para ACA e IL, tuvieron un riesgo aumentado de eventos vasculares, independientemente del tratamiento, 31.7%, comparado con 24% para aquellos pacientes con ambos tipos de anticuerpos negativos, aunque la diferencia no fue significativa. Puede ser que el hallazgo de positividad combinada sea más específico de SAF, o que exista un efecto tipo "dosis" de anticuerpos. Se necesitan estudios de mayor tamaño, prospectivos y de tipo aleatorio en estos grupos de pacientes para poder obtener conclusiones más firmes.

Es difícil establecer en que se basan las diferencias entre los trabajos retrospectivos y los prospectivos. Es probable que en la actualidad el SAF sea reconocido a nivel general más precozmente y que los pacientes sean evaluados e incluidos en los estudios con síndromes menos graves. Si uno observa la frecuencia de recurrencias en las ramas de tratamiento convencional, se observaron menor porcentaje de recurrencias que las esperadas por los investigadores. En pacientes con SAF, a la hora de tomar decisiones de tratamiento, deben recordarse dos situaciones especiales: por un lado que algunos pacientes pueden fallar a la dosis moderadas de ACO y requerir tratamiento de mayor intensidad, y por otro lado que pacientes con síndromes de falla multiorgánica, como el SAF catastrófico, responden mejor a ACO de alta intensidad.

En el Departamento de Hemostasia y Trombosis del IIHEMA, un análisis de 93 pacientes (42) bajo tratamiento con ACO con criterios de SAF (21.5% arteriales), todos ellos con IL positivo, permitió observar,

con una media de seguimiento de 37.6 meses, que la ACO convencional fue efectiva en prevenir recurrencias, y que las trombosis arteriales se comportaron igual que las venosas.

Es probable, que la aspirina sola sea una alternativa aceptable en un grupo de pacientes con SAF de bajo riesgo. Bajo riesgo puede incluir aquellos pacientes con título bajo o moderado de ACA, sin otros factores de riesgo trombótico, y con un solo territorio vascular/órgano afectado. En todos los pacientes debe realizarse una evaluación riesgo/beneficio individual del tratamiento elegido.

### MONITOREO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Así como el monitoreo de la heparina estándar con el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) puede verse afectado por la presencia del IL, el monitoreo del tratamiento con anticoagulantes orales puede también afectarse por la prolongación del Tiempo de Protrombina basal, llevando a una sobreestimación del grado de anticoagulación obtenida. Este efecto es variable según la tromboplastina usada, y es particularmente importante con algunas tromboplastinas recombinantes. El problema puede ser resuelto usando tromboplastinas que resulten menos sensibles a la presencia de IL, y que hayan sido apropiadamente calibradas con ISI (ISI). Sin embargo, este no parece un problema significativo en la mayoría de los pacientes.

Un trabajo reciente (43) evaluó la frecuencia de complicaciones y el monitoreo del tratamiento anticoagulante como prevención secundaria de tromboembolismo venoso y arterial en 36 pacientes con SAF, comparado con una población de iguales características de edad, sexo y motivo de anticoagulación. Los autores notaron, que si bien el monitoreo del tratamiento no fue afectado, en términos de tiempo en rango adecuado de anticoagulación o necesidad de cambios de dosis por ejemplo, los pacientes con SAF requirieron mayores consultas a emergencias y usaron más recursos médicos y hospitalarios para manejar complicaciones asociadas a la warfarina que la población sin SAF. La frecuencia de hemorragias fue similar en ambos grupos, con un mayor número de recurrencias tromboembólicas en pacientes con SAF (9.6% /año vs. 0%). Esto implica la necesidad en el futuro de evaluar nuevas estrategias o parámetros de monitoreo y el estudio de nuevas terapias anticoagulantes en estos pacientes, con el fin de mejorar su calidad de vida y evolución a largo plazo.

### ANTIAGREGACIÓN

Un análisis de Cochrane (44) evaluó estudios donde se comparan ACO vs. terapia antiplaquetaria para AIT y ACV de origen no cardioembólico. Cinco estudios con un total de 4000 pacientes fueron incluidos, tomando en conjunto los resultados de estudios aleatorios doble ciego y estudios abiertos. Estos trabajos fueron divididos en aquellos que involucraban alta intensidad de ACO (RIN 3-4.5), intensidad moderada (RIN 2.1-3.6) y baja intensidad de ACO (RIN 1.4-2.8). En cuánto a muerte vascular y ACV, no hubo diferencias entre ACO de moderada intensidad y antiplaquetarios, con un riesgo aumentado en el grupo de alta intensidad de ACO (RR 1.69, CI 1.08-2.65). El riesgo de ACV isquémico recurrente con ACO en todos los niveles no fue diferente de los resultados con terapia antiplaquetaria. La frecuencia de hemorragia mayor en el grupo con intensidad baja y moderada de ACO no fue significativamente diferente de los antiplaquetarios. El grupo de alta intensidad acarrió un riesgo aumentado de hemorragia (RR 9.02, CI 3.9-20).

El WARSS/APASS (31) fue el primer estudio multicéntrico en comparar, en una distribución aleatoria, los resultados del tratamiento con warfarina (RIN 1.4-2.8) vs. aspirina 325 mg/día para prevención secundaria de ACV en pacientes con APA. La frecuencia global de eventos fue de 22.2% entre pacientes con anticuerpos positivos, comparada a 21.8% entre aquellos negativos. No hubo diferencias en el riesgo compuesto de muerte de cualquier causa, ACV isquémico, AIT, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, y otros eventos trombóticos sistémicos en pacientes tratados con warfarina (riesgo relativo-RR: 0.99; IC95%: 0.75-1.31; P>0.5) o aspirina (RR: 0.94; IC95%: 0.70-1.28; p> 0.5). Como se dijo anteriormente, la aspirina como único tratamiento de trombopprofilaxis podría ser suficiente.

### CONCLUSIONES

Recientemente ha sido publicada una guía de profilaxis secundaria en pacientes con ACV y/o AIT (45). Las recomendaciones de estas normas publicadas resumen la evidencia descrita en la literatura: en pacientes con ACV isquémico o AIT, y APA positivos, el tratamiento antiplaquetario sólo es apropiado (Clase IIa, Nivel de evidencia B). En pacientes con ACV o AIT que cumplen criterios de SAF, con trombosis arterial y venosa, con compromiso en múltiples órganos, historia de síndrome obstétrico, y livedo reticularis, es razonable el tratamiento con ACO en RIN de 2-3 (Clase IIa, Nivel de evidencia B).

## BIBLIOGRAFÍA

*Corresponde a los Artículos de Controversias en Hemostasia y Trombosis: Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido y Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolípido: anticoagulación vs. antiagregación en pacientes con enfermedad cerebrovascular.*

- Lim W, Crowther M, Eikelboom J. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Systematic Review. **JAMA**. 2006; 295: 1050–7.
- Ortel T. Thrombosis and the Antiphospholipid Syndrome. **Hematology** (Am Soc Hematol Educational Program) 2005; 462–8.
- Levine J, Branch D, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. **N Eng J Med** 2002; 346: 752–763.
- Asherson R, Khamashta M, Ordi-Ros J y col. The “Primary” Antiphospholipid Syndrome: Major Clinical and Serological Features. **Medicine** (Baltimore) 1989; 68: 366–74.
- Derksen R, de Groot P, Kater L, Nieuwenhuis H. Patients with Antiphospholipid Antibodies and Venous Thrombosis Should Receive Long Term Anticoagulant Treatment. **Ann Rheum Dis** 1993; 52: 689–692.
- Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes G. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid – Antibody Syndrome. **N Eng J Med** 1995; 332: 993–997.
- Lockshin M, Tenedios F, Petri M y col. Cardiac Disease in the Antiphospholipid Syndrome: Recommendations for Treatment. Committee Consensus Report. **Lupus** 2003; 12: 518–523.
- Lockshin M, Salmon J, Roman M. Atherosclerosis and Lupus: A Work in Progress. **Arthritis Rheum** 2001; 44: 2215–2217.
- Roman M, Salmon J, Sobel R y col. Prevalence and Relation to Risk Factors of Carotid Atherosclerosis and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Am J Cardiol** 2001; 87: 663–666.
- Ames P, Margarita A, Delgado Alves J, Tommasino C, Iannaccona L, Brancaccio V. Anticardiolipin Antibody Titer and Plasma Homocysteine Levels Independently Predict Intima Media Thickness of Carotid Arteries in Subjects with Idiopathic Antiphospholipid Antibodies. **Lupus** 2002; 11: 208–214.
- Meroni P, Raschi E, Testoni C y col. Statins Prevent Endothelial Cell Activation Induced by Antiphospholipid (Anti Beta2 – glycoprotein I) Antibodies: Effect on the Proadhesive and Proinflammatory Phenotype. **Arthritis Rheum** 2001; 44: 2870–2878.
- Espinoza – Zavaleta N, Vargas – Barron J, Colmenares – Galvis T y col. Echocardiographic Evaluation of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome. **Am Heart J** 1999; 137: 973–978.
- Ziporen L, Goldberg I, Arad M y col. Libman – Sacks Endocarditis in the Antiphospholipid Syndrome: Immunopathologic Findings in Deformed Heart Valves. **Lupus** 2006; 5: 196–205.
- Cervera R, Khamashta M, Font J y col. High Prevalence of Significant Heart Valve Lesions in Patients with the Primary Antiphospholipid Syndrome. **Lupus** 1991; 1: 43–47.
- Galve E, Ordi J, Barquero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler – Soler, J. Valvular Heart Disease in the Primary Antiphospholipid Syndrome. **Ann Intern Med** 1992; 116: 293–298.
- Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi – Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac Abnormalities and Embolic Sources in Primary Antiphospholipid Syndrome by Transesophageal Echocardiography. **Lupus** 2000; 9: 406–412.
- McCarty G. Vascular Pathology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. Hughes Syndrome – The Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Khamashta M**. 2000; pp 263–280. Springer, Londres.
- Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham A. Valvular Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Prevalence, Clinical Features and Treatment. **Semin Arthritis Rheum** 1997; 27: 27–35.
- Fligelstone L, Cachia P, Ralls H y col. Lupus Anticoagulant in Patients with Peripheral Vascular Disease: A Prospective Study. **Eur J Vasc Endovasc Surg** 1995; 9: 277–283.
- Lee R, Taylor L, Landry G y col. Prospective Comparison of Infrainguinal Bypass Grafting in Patients with and without Antiphospholipid Antibodies. **J Vasc Surg** 1996; 24: 524–533.
- Taylor L, Chitwood R, Dalman R, Sexton G, Goodnight S, Porter J. Antiphospholipid Antibodies in Vascular Surgery Patients. A Cross – sectional Study. **Ann Surg** 1994; 220: 544–551.
- Ahn S, Kalunian K, Rosove M, Moore W. Postoperative Thrombotic Complications in Patients with Lupus Anticoagulant: Increased Risk after Vascular Procedures. **J Vasc Surg** 1988; 7: 749–756.
- Shortell C, Ouriel K, Green R, Condemni J, DeWeese J. Vascular Disease in the Antiphospholipid Syndrome: A Comparison with the Patient Population with Atherosclerosis. **J Vasc Surg** 1992; 15: 158–165.
- Finazzi G, Brancaccio V, Moia M y col. Natural History and Risk Factors for Thrombosis in 360 patients with Antiphospholipid Antibodies: a Four Year Prospective Study from the Italian Registry. **Am J Med** 1996; 100: 530–536.
- Turiel M, Sarzi – Puttini M, Peretti R y col. Thrombotic Risk Factors in Primary Antiphospholipid Syndrome. A 5 – Year Prospective Study. **Stroke** 2005; 36: 1490–1494.
- Collaborative Meta – Analysis of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction and Stroke in High Risk Patients. **B M J** 2002; 324: 71–86.
- Kasner S, Lynn M, Chimowitz M. Warfarin vs Aspirin for Symptomatic Intracranial Stenosis: Subgroup Analyses from WASID. **Neurology** 2006; 67: 1275–1278.
- Mohr J, Thompson J, Lazar R y col. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. **N Eng J Med** 2001; 345: 1444–1451.
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A Randomized Trial of anticoagulants versus Aspirin after Cerebral Ischemia of Presumed Arterial origin. **Ann Neurol** 1997; 42: 857–865.
- Derksen R, de Groot P, Kappelle L. Low Dose Aspirin after Ischemic Stroke Associated with Antiphospholipid Syndrome. **Neurology** 2003; 61: 111–114.
- The APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo – occlusive Events in patients with Ischemic Stroke. **JAMA** 2004; 291: 576–584.
- Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T. International Consensus Statement on an Update of the Classification criteria for definite Antiphospholipid Syndrome (APS). **J Thromb haemost** 2006; 4: 295–306.
- Wilson W, Gharavi A, Koike T y col. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop. **Arthritis Rheum** 1999; 42: 1309–1311.
- Cervera R, Piette J, Font J y col (Euro – Phospholipid Project Group). Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1000 patients. **Arthritis Rheum** 2002; 46: 1019–1027.
- Manoussakis M, Tzioufas A, Silis M y col. High prevalence of Anti – cardiolipin and other autoantibodies in a Healthy Elderly Population. **Clin Exp Immunol** 1987; 69: 557–565.
- Paramsothy K, Wells P. Prevalence of Antiphospholipid Antibodies in Idiopathic Venous Thromboembolism. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 529.
- Khamashta M, Hunt B. Moderate Dose oral Anticoagulant Therapy in Patients with The Antiphospholipid Syndrome? No. **J Thromb Haemost** 2006; 3: 844–845.
- Rosove M, Brewer P. Antiphospholipid Thrombosis: Clinical Course after the First Thrombotic Event in 70 Patients. **Ann Intern Med** 1992; 117: 303–308.
- Albers G, Amarenco P, Easton J, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest** 2004; 126: 483s–512s.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, y col. A comparison of two intensities of Warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. **N Engl J Med** 2003; 349: 1133–8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, y col. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). **J Thromb Haemost** 2005; 3: 848–53.
- Casais P, Alberto MF, Gennari LC, Grosso SH, Meschengieser SS, Lazzari MA. Anticoagulation in the antiphospholipid syndrome. **Haematologica** 2004; 89: 503–504.
- AK Wittkowsky, J Downing, J Blackburn, E Nutescu. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. **Thromb Haemost** 2006; 96: 137–141.
- Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. **Cochrane Database Syst Rev**. 2006; 3:CD001342.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, y col. Guidelines for prevention of stroke in patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. **Circulation** 2006; 113: 409–449.

# Citoquímica Hematológica en el Mamífero Autóctono *Chaetophractus villosus* (Xenarthra, Dasypodidae)

Juan Tentoni<sup>a</sup>, Nélica N Polini<sup>b</sup>, Emma B Casanave<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hematología y Hemoterapia. Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero"; <sup>b</sup>Cátedra de Análisis Clínicos II; <sup>c</sup>Cátedra de Fisiología Animal. Dto. de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. República Argentina. Investigador del CONICET.

Correspondencia a: Dr. Juan Tentoni  
Mitre 285, 8000 Bahía Blanca, República Argentina. Tel: 0291-4526252  
E-mail: tentonigonzaalez@gmail.com



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 216-219  
Septiembre - Diciembre, 2007

## RESUMEN

Las reacciones citoquímicas en hematología forman parte del estudio morfológico en la identificación del linaje celular involucrado en las leucemias agudas y en el diagnóstico diferencial de síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos. Se realizaron extendidos de sangre entera sin anticoagulante provenientes de diez armadillos adultos, *Chaetophractus villosus*. Las técnicas estandarizadas aplicadas fueron: peroxidasa, lípidos simples, hidratos de carbono, fosfatasa alcalina leucocitaria y esterasas inespecíficas. Los resultados obtenidos mostraron una correspondencia unívoca con los elementos figurados maduros humanos, abriendo la posibilidad de emplear a este mamífero como modelo experimental en desórdenes hematológicos.

**Palabras claves:** *Xenarthra*; *Dasypodidae*, *armadillo*, *Chaetophractus villosus*, *citoquímica*.

## SUMMARY

Cytochemical tests applied in hematology are part of the morphological analysis of the involved cellular lineage in acute leukaemias, and contributes to the differential diagnosis of myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. Thin blood smears from ten adults armadillos *Chaetophractus villosus* were made without any anticoagulant. Standardized techniques were used to stain myeloperoxidase, fat, glycogen, alkaline leucocyte phosphatase and non-specific esterases. Total agreement with mature human blood cells was observed. We propose this mammal as an experimental model for the study of hematological disorders.

**Key words:** *Xenarthra*; *Dasypodidae*; *Armadillo*; *Chaetophractus villosus*; *cytochemistry*.

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones citoquímicas son útiles para reconocer enzimas, hidratos de carbono, lípidos u otras sustancias en las diferentes líneas hematopoyéticas; particularmente su valor práctico reside en identificar el linaje celular comprometido en las leucemias agudas, y en el diagnóstico diferencial de síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos<sup>1,2,3</sup>.

El armadillo sudamericano *Chaetophractus villosus*, ha sido empleado con éxito como modelo experimental en estudios hematológicos y hemostáticos<sup>4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>. Es una especie autóctona fácilmente asequible, que no se encuentra en peligro de extinción<sup>10</sup>. Se adapta en forma rápida y por períodos prolongados a las condiciones de bioterio, con bajo costo de mantenimiento, resistiendo punciones cardíacas seriadas<sup>11, 12</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar, en extendidos de sangre periférica provenientes de *Chaetophractus villosus*, la existencia y el patrón de positividad de los elementos sanguíneos maduros, comparados con sus contrapartes humanas<sup>13, 14, 15</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales de experimentación

Se emplearon 10 armadillos adultos de la especie *Chaetophractus villosus*, (5 machos y 5 hembras), atrapados en su hábitat natural a 30 kilómetros en dirección nordeste de la ciudad de Bahía Blanca (localidad de Corti) provincia de Buenos Aires, Argentina. Durante toda la experiencia, permanecieron en cautiverio en la sala destinada específicamente para armadillos en el Bioterio del Departamento de Biología, Bioquí-

mica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur, bajo supervisión de médico veterinario.

Las muestras sanguíneas empleadas en este estudio se obtuvieron por punción de un vaso caudal, sin anestesia ni anticoagulante, a la mañana, entre las 7:30 a 8:30 am. Se realizaron, para cada determinación, dos frotis de sangre periférica de cada armadillo. En forma paralela, como control, se realizaron extendidos con sangre de humanos clínicamente sanos.

### Reacciones citoquímicas:

Se realizaron las siguientes: a) Peroxidasas (Px), por el método de Washburn<sup>16, 17</sup>; b) Lípidos simples (SB), según la tinción de Sudán Black<sup>18</sup>; c) Hidratos de carbono (PAS) por el método de Schiff<sup>19</sup>; d) Fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL), mediante la técnica de Menten-Kaplow<sup>20</sup> y e) Alfa naftil acetato esterasa (ANAE), con equipo diagnóstico Sigma N° 90-A1, USA<sup>21</sup>.

Se contaron para cada animal: 100 neutrófilos (Neu), 50 linfocitos (Linf), 5 eosinófilos (Eos), 2 basófilos (Bas) y 10 monocitos (Mon). En el caso de las plaquetas (Plq) y los eritrocitos (Hem), se observó la respuesta positiva o negativa para las reacciones citoquímicas estudiadas en 10 campos (1000x).

### Análisis estadístico

Se calcularon los porcentajes de positividad de las distintas reacciones citoquímicas para cada elemento sanguíneo. En el caso particular de la fosfatasa alcalina leucocitaria se calcularon los cuartiles que se graficaron con un diagrama de cajas y brazos<sup>22</sup>.

## RESULTADOS

Los porcentajes y patrones de positividad de los elementos sanguíneos maduros estudiados en *Chaetophractus villosus* se resumen en la Tabla I. A modo de ejemplo puede observarse en las Figuras 1 y 2 el precipitado en neutrófilos y eosinófilos respectivamente, luego de la reacción de Washburn.

La intensidad del precipitado observado en los neutrófilos en la determinación de la FAL (Figura 3) arrojó una semicuantificación o score de referencia que osciló entre 56-93, representado en la Figura 4.

## DISCUSIÓN

En la literatura, no existen registros para *Chaetophractus villosus* sobre la positividad o negatividad de las reacciones citoquímicas en sus poblaciones maduras leucocitarias, eritrocitarias y plaquetarias, consideradas básicas para el estudio de los desórdenes hematológicos, principalmente las leucemias.

Estas tinciones constituyen una primera aproxima-

ción valedera y económica en el diagnóstico del linaje celular comprometido y si bien actualmente han sido superadas por la inmunomarcación con anticuerpos monoclonales, analizada por citometría de flujo, están lejos de ser eliminadas en el laboratorio de hematología.<sup>23</sup>

Desde el punto de vista comparativo, estudios efectuados por microscopía electrónica en otro armadillo, *Dasyus novemcinctus*, revelaron la presencia de peroxidasa positiva en monocitos y macrófagos<sup>24</sup>.

Asimismo, en la anguilla *Anguilla anguilla* se demostró, como en humanos, la presencia de ANAE y Px en monocitos<sup>25</sup>.

La leucemia mieloide aguda desarrollada en bovinos puso en evidencia la presencia, como en humanos, de blastos positivos para Px, ANAE, cloroacetato esterasa y SB<sup>26, 27</sup>.

Las reacciones citoquímicas encontradas en perros y gatos resultaron de utilidad diagnóstica en la clasificación de las leucemias en estos animales; el SB y la cloroacetato esterasa sirvieron como marcadores granulocíticos en sangre periférica y médula ósea; la actividad peroxidásica está presente en los granulocitos y monocitos de los animales sanos pero no en los blastos leucémicos<sup>28, 29</sup>.

En el presente trabajo, todas las reacciones citoquímicas desarrolladas para el armadillo *Chaetophractus villosus*, verificaron una correspondencia unívoca con los elementos figurados maduros humanos<sup>30, 31</sup>.

Nuestros resultados, los primeros para la especie, nos permiten postular el empleo de este mamífero autóctono como modelo experimental en el estudio de desórdenes hematológicos tales como leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grignaschi VJ, Koziner B, Larripa I, Lucero G, Slavudtsky I. Citoquímica. Diagnóstico citológico de las hemopatías. Editorial Médica Panamericana, 1991, p279-392. Madrid, España.
2. Woessner S, Florensa L, Solé F, Espinet B, Lloveras E, Pérez E. Soporte tecnológico al diagnóstico citohematológico: citoquímica, inmunología, cultivos celulares in vitro, ultraestructura, citogenéticas y biología molecular. Hematología Clínica. J Sans-Sabrafen, C Besses Raebel, JL Vives Corrons 2001; p 37-39; 4ta edición; Ediciones Harcourt S.A. Madrid, España.
3. Catovsky D, Hoffbrand AV. Acute leukaemia. Postgraduate Haematology. AV Hoffbrand, SM Lewis, EGD Tuddenham 1999; p373-383; Fourth edition; EGD eds, Italy.
4. Casanave EB, Polini NN. Comparative study of some haematological parameters of two wild *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasydopidae) populations. Comp Haemat Intern; 1999; 9: 13-16.
5. Bermúdez PM. Estudio experimental de la hemostasia en el armadillo *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasydopidae). Tesis doctoral. Biblioteca Central de la Universidad Nacional del Sur; 2003; 147 pp.
6. Bermúdez PM, Polini NN, Casanave EB. A study of platelets in the armadillo *Chaetophractus villosus* (Xenarthra, Dasydopidae). Platelets; 2004; 15: 279-285.

7. Casanave EB, Bermúdez PM, Polini NN. Haemostatic mechanisms of the armadillo *Chaetophractus villosus* (Xenarthra, Dasypodidae). *Comp Clin Path*; 2005; 13: 171-175.
8. Casanave EB, Bermúdez PM, Polini NN. Principal coagulation factors and natural anticoagulants in the armadillo *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Xenarthra, Dasypodidae). *Comp Clin Path*; 2006; 14: 210-216.
9. Tentoni J. Estudio experimental del mecanismo fibrinolítico en el armadillo *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). Tesis doctoral. Biblioteca Central de la Universidad Nacional del Sur; 2006; 142 pp.
10. Díaz GB, Ojeda R, (compiladores). Libro Rojo de Mamíferos amenazados de la Argentina. SAREM; 2000; 106 pp.
11. Roberts M, Newman L, Peterson G. The management and reproduction of the hairy armadillo *Chaetophractus villosus*, at the National Zoological Park. *Int Zool Yearb*; 1982; 22: 1875-1894.
12. Polini NN, Camina RE, Casanave EB. Morphological and morphometric study of blood leucocytes from *Chaetophractus villosus* (Mammalia, Dasypodidae). *Comp Haematol*; 1999; 9: 162-167.
13. Crisp RL, Gioseffi ON. Citoquímica hematológica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*; 2002, Vol XXXVI: 515-539.
14. Dacie JV, Lewis SM. Técnicas de tinción y ópticas suplementarias. *Hematología. Práctica*. 1974; p82-90; Ediciones Toray, Barcelona, España.
15. Perkins SL. Examination of the blood and bone marrow. *Wintrobe's Clinical Hematology*. GR Lee, J Foerster, J Lukens, F Paraskevas, JP Greer, GM Rodgers 1999; p25-28; 10th edition; Williams & Wilkins, 351 West Camden Street, Baltimore, Maryland, USA.
16. Grignaschi VJ, Fernández SM. Peroxidasas leucocitarias. *Rev Asoc Bioquímica Argentina*; 1974, 99: 215-219.
17. Goodpasture A. A peroxidase reaction with sodium nitroprusside and benzidine in blood smears and tissues. *J Lab Clin Med*; 1959; 4: 442.
18. Sheehan HL, Storey GW. An improved method of staining leukocyte granules with Sudan Black B. *J Pathol Bacteriol*; 1947; 59: 336.
19. Waschtein M. The distribution of histochemically demonstrable glycogen in human blood and some marrow cells. *Blood*; 1949; 4: 54.
20. Kaplow LS. Cytochemistry of leucocyte phosphatase. Use of complex naphthol as phosphates in azo dye coupling technics. *Am J Clin Pathol*; 1963; 39: 439-449.
21. Li CY, Lam KW, Lam LT. Esterases in human leukocytes. *J Histochem Cytochem*; 1973; 21:1.
22. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Exploración y presentación de datos. *Bioestadística médica*. 1997, p34-38. 2da edición. Ediciones El Manual Moderno, SA de CV. México DF.
23. Woessner S, Florensa L. Introducción al estudio de las leucemias agudas. Clasificación. Descripción de las distintas variedades. Formas especiales. *Hematología Clínica*. J Sans-Sabrafen, C Besses Raebel, JL Vives Corrons 2001; p 345-365; 4ta edición; Ediciones Harcourt S.A. Madrid, España.
24. McKeever PE, Walsh GP, Storrs EE, Balentine D. Electron microscopy of peroxidase and acid phosphatase in leprosy and uninfected armadillo macrophages: a macrophage subpopulation contains peroxisomes and lacks bacilli. *Am J Trop Med Hyg*; 1978; 27: 1019-1029.
25. Kreuzmann HL. Studies on the morphology of blood of the European eel (*Anguilla anguilla*). III. Studies on monocytic and lymphoid cells. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blut*; 1977; 104: 538-557.
26. Woods PR, Gossett RE, Jain NC, Smith R 3rd, Rappaport ES, Kasari TR. Acute myelomonocytic leukemia in a calf. *J Am Vet Med Assoc*; 1993; 203: 1579-1582.
27. Takayama H, Gejima S, Honma A, Ishikawa Y, Kadota K. Acute myeloblastic leukemia in a cow. *J Comp Pathol*; 1996; 115: 95-101.
28. Facklam NR, Kociba GJ. Cytochemical characterization of leukemic cells from 20 dogs. *Vet Pathol*; 1985; 22: 363-369.
29. Facklam NR, Kociba GJ. Cytochemical characterization of feline leukemic cells. *J Vet Pathol*; 1986; 23: 155-161.
30. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. *Leucemias mieloides agudas*. Williams Manual de Hematología. 6ta edición 2005, p237-248. Editorial Marbán, Madrid, España.
31. *Criterios de Diagnóstico y Tratamiento. Leucemia mieloide aguda*. Sociedad Argentina de Hematología. Sub-comisión de Normatizaciones. Propulsora Literaria; 2000; p88-92; ediciones científicas SRL; Buenos Aires, Argentina.

#### AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por SGCyT (UNS), Project 24/B122, y por ANPCyT, BID 1728/OC PIC-TR 074/03.

**Tabla I:** Citoquimiograma hemático estudiado en *Chaetophractus villosus*.

	<i>Neu</i>	<i>Eos</i>	<i>Bas</i>	<i>Linf</i>	<i>Mon</i>	<i>Plq</i>	<i>Hem</i>
<b>Px/SB</b>	100% gg	100% gp	50% gg	0	100% gd	0	0
<b>PAS</b>	100% gg	100% gd	50% gg	50% gd	100% gd	100% gg	0
<b>ANAE</b>	10% gd	0	0	0	100% gd	100% gg	0

gg: gránulos groseros; gp: gránulos pardo-amarillentos resistentes al metanol y cianuro; gd: gránulos difusos.

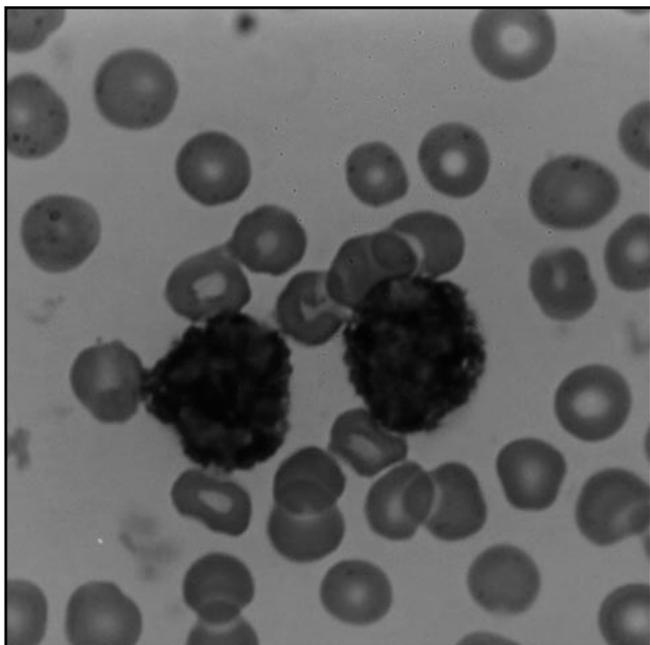


Figura 1: Neutrófilos *ChaetophRACTUS villosus* peroxidasas positivos

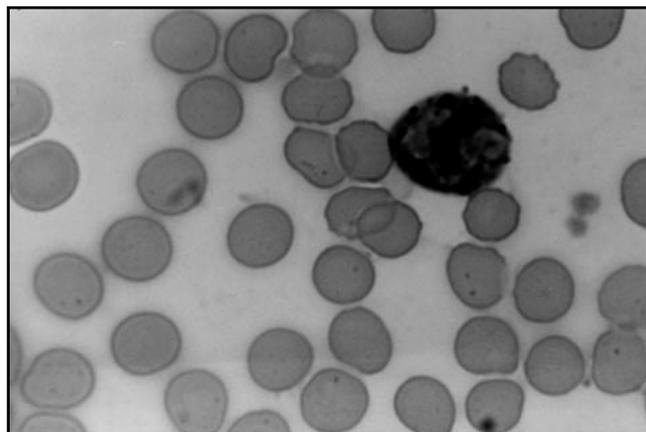


Figura 3: Neutrófilo *ChaetophRACTUS villosus* FAL grado 3, positivo

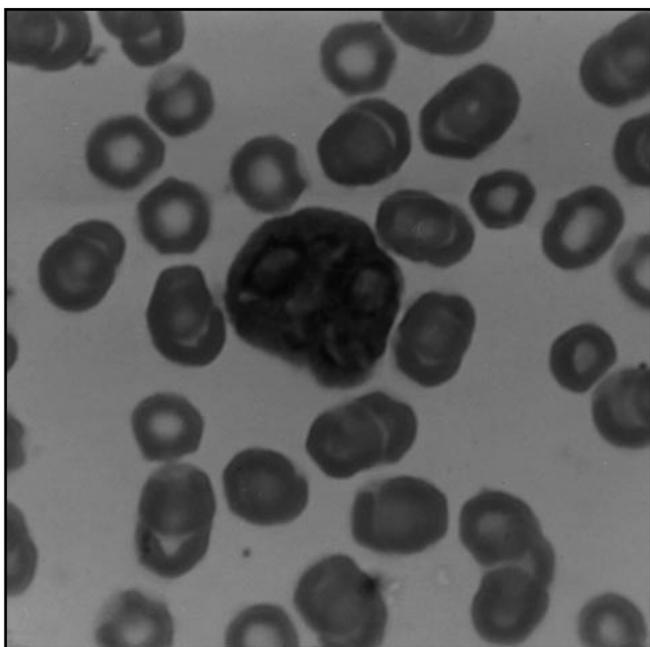


Figura 2: Eosinófilo *ChaetophRACTUS villosus* peroxidasa positivo

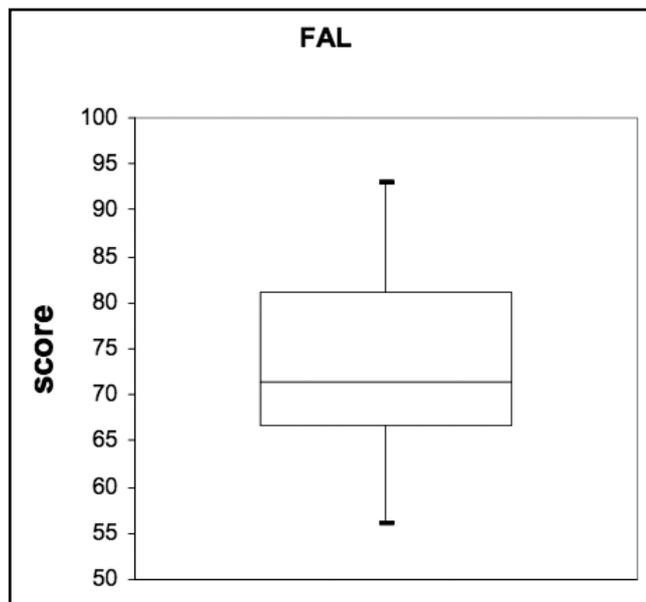


Figura 4: Diagrama de cajas y brazos de la semi-cuantificación o score de la FAL.

# Síndrome Hipereosinofílico

Fischman Laura A., Pavlove Maximiliano J.  
Tutora: Dra Flores María Gabriela



ARTÍCULO  
ORIGINAL

Hospital Carlos G. Durand  
Av. Díaz Velez 5044, Buenos Aires, CP 1405. TEL/FAX: 4958-2134  
e-mail: hematodurand@yahoo.com

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 220-242  
Septiembre - Diciembre, 2007

## RESUMEN

Los síndromes hipereosinofílicos comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por una marcada eosinofilia en sangre periférica y/o tisular que resulta en el daño de diferentes órganos blanco. En los últimos 10 años se han producido innumerables avances en los campos de la biología molecular y la inmunología, lo que ha llevado a la identificación de diferentes subtipos de síndromes hipereosinofílicos genéticamente definidos con anomalías moleculares recurrentes y con diferencias a nivel de la epidemiología, patogénesis y pronóstico. La habilidad para distinguir entre estos subtipos de síndromes, combinado con la disponibilidad de nuevas modalidades terapéuticas, incluyendo los inhibidores de tirosina kinasa y anticuerpos monoclonales ha modificado dramáticamente el enfoque diagnóstico y terapéutico y ha permitido realizar clasificaciones más específicas desde el punto de vista genético de estos desórdenes.

El propósito de este trabajo es exponer las características clínicas y las diferentes etiologías del síndrome hipereosinofílico y hacer énfasis en los recientes conocimientos acerca de la patogénesis molecular, en las estrategias diagnósticas y en el tratamiento.

**Palabras claves:** *síndrome hipereosinofílico; leucemia eosinofílica crónica; FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ; PDGFR $\beta$ ; FGFR1.*

## ABSTRACT

Hypereosinophilic syndromes are a heterogeneous group of disorders characterized by marked blood and tissue eosinophilia resulting in a wide variety of end organ manifestations. Over the last 10 years significant advances and developments in the fields of immunolo-

gy and molecular biology have led to the identification of a number of distinct subtypes of hypereosinophilic syndromes with different epidemiology, pathogenesis and prognosis. The ability to distinguish among these hypereosinophilic syndromes, together with the availability of new treatment modalities, including tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies have revolutionized the approach to the diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes, and have allowed to classify more specifically these disorders from the genetic view.

The goal of this review is to summarize clinical characteristics and different etiologies of hypereosinophilic syndromes and to emphasize molecular pathogenesis, diagnostic strategies and therapeutics.

## INTRODUCCIÓN

Desde la descripción inicial del leucocito eosinófilo por Paul Ehrlich en 1879, se han descripto una extensa lista de enfermedades y condiciones médicas que se caracterizan por eosinofilia en sangre periférica, a nivel tisular o en ambos sitios.

Los pacientes que se presentan a la consulta con un cuadro de hipereosinofilia ofrecen al hematólogo un desafío diagnóstico, quién debe evaluar la extensa lista de causas potenciales. Este proceso puede resultar en una experiencia frustrante tanto para el médico como para el paciente, no pudiendo determinarse la causa de la eosinofilia en algunas ocasiones.

La eosinofilia puede tratarse de un fenómeno primario o secundario.

Las causas de **eosinofilia secundarias o reactivas** incluyen principalmente las parasitosis, condiciones inflamatorias y alérgicas, y neoplasias en las que los

eosinófilos no se consideran parte del clon neoplásico.

La **eosinofilia primaria** se puede clasificar operacionalmente en **clonal e idiopática**, sobre la base de la presencia o ausencia, respectivamente, de evidencia histológica o molecular de una neoplasia mieloide.

La **eosinofilia clonal** puede formar parte de un espectro de entidades clinicopatológicas, la minoría de las cuales están caracterizadas desde el punto de vista molecular. Dentro de estas entidades se incluyen la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico, la mastocitosis sistémica, la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos crónicos.

La leucemia eosinofílica crónica es una subcategoría dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos en la cual la proliferación eosinofílica es la principal característica de la enfermedad. La presencia de marcadores de clonalidad citogenéticos y moleculares permite distinguir la leucemia eosinofílica crónica de la eosinofilia idiopática. El descubrimiento reciente de lesiones moleculares citogenéticamente ocultas y detectadas por FISH como las que comprometen a los genes del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFRA), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas beta (PDGFRB) y receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGFR1), ha permitido comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y ha transformado los sistemas de clasificación y la evaluación diagnóstica de los pacientes con eosinofilia, permitiendo desarrollar nuevas modalidades terapéuticas, tales como inhibidores de tirosina kinasa, por ejemplo el imatinib, y anticuerpos monoclonales.

La **eosinofilia idiopática** es un diagnóstico de exclusión (ni reactiva, ni clonal). El síndrome hipereosinofílico es una forma de eosinofilia idiopática que requiere para su diagnóstico, según los criterios establecidos por Chusid, la documentación de una eosinofilia sostenida (recuento absoluto de eosinófilos mayor o igual a 1500/mm<sup>3</sup> por al menos 6 meses) y la evidencia de daño de órgano blanco (por ejemplo compromiso cardíaco, pulmonar, cutáneo o neurológico)

Por otro lado, una pequeña proporción de pacientes con síndrome hipereosinofílico se asocia a la expansión de una **población linfocitaria T clonal o con fenotipo anormal** generando una eosinofilia secundaria mediada por IL 5, con características clínicas y terapéutica particulares.

La posibilidad de distinguir entre estos subtipos de síndromes hipereosinofílicos combinado con la disponibilidad de nuevas modalidades terapéuticas relacionadas con blancos moleculares, ha revolucionado el enfoque diagnóstico y terapéutico de este grupo de entidades.

## Características fisiológicas de los eosinófilos

Los eosinófilos normalmente representan sólo el 1 al 3 % de los leucocitos en sangre periférica, siendo el límite superior normal hasta 350 células por mm<sup>3</sup> de sangre<sup>1</sup>. El recuento eosinofílico resulta del balance entre la producción en médula ósea, la migración a los tejidos luego de la marginación y pasaje a través de las vénulas postcapilares, la apoptosis y la degradación citolítica.<sup>2</sup> Su presencia en los tejidos se limita primariamente a la mucosa gastrointestinal.<sup>1</sup>

Los niveles circulantes de eosinófilos son el resultado de cuatro procesos:

- Diferenciación de células progenitoras y proliferación de eosinófilos en médula ósea
- Adhesión y migración
- Quimioatracción dirigida a los eosinófilos hacia localizaciones específicas
- Activación y destrucción de los eosinófilos<sup>1</sup>

### 1. Diferenciación y proliferación

Los eosinófilos se producen en la médula ósea a partir de stem cells pluripotentes.

El desarrollo de los eosinófilos se realiza bajo la regulación de los factores de transcripción GATA-1, GATA-2 y CCAAT/enhancer binding protein (c/EBP), responsables de la síntesis de las citoquinas necesarias para el desarrollo de esta línea celular. Tres citoquinas son particularmente importantes en este aspecto: Interleukina 5 (IL-5), Interleukina 3 (IL-3) y factor estimulante de colonias granulocítico-macrocítico (GM-CSF). De éstas, la IL-5 (también conocida como factor de diferenciación eosinofílico) es la más específica del linaje eosinofílico; en cambio la IL-3 y el GM-CSF tienen actividades en otros linajes hematopoyéticos. La IL-5 es crítica para la proliferación, maduración y diferenciación terminal del eosinofilo y además estimula su liberación de la médula ósea a la sangre periférica. La sobreproducción de una o más de cualquiera de estas citoquinas resulta en eosinofilia<sup>1,3</sup>

La principal fuente de IL-5 es la población linfocitaria T helper Th2 7. Otros tipos celulares que son fuente de IL-5 son: células endoteliales, fibroblastos, mastocitos, macrófagos, y células NK<sup>4</sup>.

Las tres citoquinas mencionadas estimulan a un precursor CD 34+ de la médula ósea, que se diferencia primero a linaje mieloide y luego al basófilo-eosinofílico 5, haciéndolo a través de sus respectivos receptores de membrana, compuestos por una cadena alfa y una cadena beta. La cadena alfa es específica para cada citoquina individual, mientras que la cadena beta es compartida por los tres receptores e interviene en la transducción de señales a través de diversas vías:

1. La vía JAK-STAT que induce la regulación de la transcripción de genes involucrados en la proliferación

y sobrevida celular.

2. La vía del Ras-Raf que lleva a la activación de las enzimas MAP-kinasa y fosfoinositol 3 kinasa (PI3K) responsables del incremento en la sobrevida celular. 3

El resultado de esta estimulación provoca en el linaje eosinofílico su proliferación, diferenciación y activación <sup>4</sup>.

## 2. Adhesión y migración

El eosinófilo abandona la médula ósea y circula en la sangre periférica alrededor de 8-12 horas. Luego migra a distintos tejidos, principalmente aquellos con gran exposición a agentes ambientales: piel, tracto gastrointestinal, tracto genitourinario y pulmón. La migración de los eosinófilos de la circulación a los tejidos involucra la interacción entre los eosinófilos y células endoteliales. Intervienen a este nivel moléculas de adhesión en células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1) y contra ligandos a nivel de los eosinófilos (CD18 y VLA-4) <sup>1</sup>.

## 3. Quimiatracción

La migración de los eosinófilos a los tejidos es iniciada por moléculas locales denominadas quemoquinas, dentro de las cuales se incluyen:

- Eotaxina 1 y su receptor CCR3
- C5a del complemento.
- Factor de activación plaquetario <sup>3</sup>

## 4. Activación y destrucción de los eosinófilos

Una vez en los tejidos, participan de reacciones de hipersensibilidad inmediata, principalmente reacciones atópicas-alérgicas y de la defensa contra los parásitos, más frecuentemente helmintos. Los factores que inducen su activación serían las mismas citoquinas implicadas en su formación: IL-5, IL-3, y GM-CSF <sup>6</sup>.

Los eosinófilos, a diferencia de los neutrófilos pueden vivir en los tejidos por extensos períodos, dependiendo de las citoquinas del microambiente. Se ha observado in vitro que la presencia de IL-5, IL-3, y GM-CSF inhibe la apoptosis de los eosinófilos por 12 a 14 días y por el contrario, en ausencia de estas citoquinas los eosinófilos no sobreviven más de 48 horas. <sup>1,3</sup>

## Mecanismos proinflamatorios y citotóxicos de los eosinófilos

Los eosinófilos tiene toxicidad directa a través de la liberación de los elementos presentes en sus gránulos <sup>3</sup>, que pueden dividirse en:

1. Proteína catiónica eosinofílica: proteína básica de cadena simple, perteneciente a la superfamilia de genes de la ribonucleasa, con marcada toxicidad hacia

bacterias y parásitos.

2. Proteína básica mayor: Polipéptido de cadena simple, rico en el aminoácido arginina. Es una toxina capaz de dañar varios parásitos (helmintos y protozoos), matar bacterias, estimular la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos y activar neutrófilos y plaquetas.

3. Peroxidasa eosinofílica: funciona tanto como una proteína catiónica en ausencia de peróxido de hidrógeno y en su presencia como una peroxidasa, y posee una gran actividad bactericida sobre parásitos, bacterias, hongos y virus.

4. Neurotoxina derivada de eosinófilos: pertenece a la superfamilia de ribonucleasas, con acción neurotóxica, pero escaso poder bactericida.

5. Derivados del ácido araquidónico: entre otros leucotrieno C4: potente broncoconstrictor y vasodilatador.

6. Intermediarios reactivos del oxígeno <sup>1,6</sup>

## DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO

El término "Síndrome Hipereosinofílico" fue utilizado por primera vez en 1968 por Hardy y Anderson, quienes reportaron tres pacientes con eosinofilia persistente de etiología desconocida asociada con organomegalias y compromiso cardíaco y/o pulmonar. Este fue el primer intento en proponer una entidad nosológica única incluyéndose pacientes que compartían diversas manifestaciones clínicas (organomegalias, compromiso pulmonar, cardíaco) en el contexto de niveles persistentemente elevados de eosinófilos. <sup>7</sup>

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME HIPEREOSINÓFILO IDIOPÁTICO

En 1975 Chusid y colaboradores analizaron 14 casos de pacientes, reportados al laboratorio de Investigación Clínica del National Institute of Health (NIH), con eosinofilia persistente y daño orgánico (con presencia de anomalías hematológicas, cardíacas y neurológicas) e hicieron una revisión de la bibliografía, estableciendo criterios diagnósticos de síndrome hipereosinofílico idiopático, los que continúan vigentes en la actualidad:

1) *Eosinofilia persistente de más de 1500 células / mm<sup>3</sup> por más de 6 meses*

2) *Falta de evidencia de causas conocidas de eosinofilia incluyéndose infecciones parasitarias y trastornos alérgicos*

3) *Signos y síntomas de compromiso orgánico, incluyéndose más frecuentemente hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías focales o difusas de sistema nervioso central, fibrosis pulmonar, fiebre, pérdida de peso o anemia.* <sup>8</sup>

Este último criterio excluye pacientes con eosinofilia persistente que presentan comportamiento clínico benigno.

### **Análisis y críticas a los criterios diagnósticos de Chusid**

Ciertos aspectos de los criterios de Chusid pueden ser inapropiados en algunos pacientes con hipereosinofilia crónica.

El primer criterio de Chusid (eosinofilia persistente de más de 1500 células / mm<sup>3</sup> por más de 6 meses) es una guía útil para el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico. Sin embargo está claro que algunos pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático serían excluidos con el uso preciso de esta definición. Esto es de particular importancia en el caso de pacientes con compromiso de órgano blanco severo que deben ser tratados sin demora de 6 meses para confirmar el diagnóstico o pacientes con documentación clara de infiltración tisular por eosinófilos cuyo recuento en sangre periférica es menor a 1500 / mm<sup>3</sup> debido a tratamiento con glucocorticoides (u otros agentes inmunomoduladores) por condiciones concomitantes, como por ejemplo el asma.

El segundo criterio de Chusid (falta de evidencia de causas secundarias de eosinofilia) es esencial para el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico idiopático. Las causas secundarias incluyen reacciones de hipersensibilidad, infecciones parasitarias, neoplasias y una gran variedad de desórdenes asociados con desregulación inmune. Con el descubrimiento de diferentes defectos moleculares bien caracterizados que llevan a la expansión de eosinófilos en subpoblaciones de pacientes, el término idiopático se vería restringido en muchos casos.

El compromiso de órgano blanco en el síndrome hipereosinofílico idiopático (tercer criterio de Chusid) es extremadamente variable y puede ir desde una enfermedad relativamente asintomática a una fibrosis endomiocárdica fatal. Aunque hay grandes series basadas en los criterios de Chusid que muestran compromiso más frecuente a nivel de piel, corazón y sistema nervioso, cualquier órgano puede estar afectado.<sup>9</sup>

### **ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA HIPEREOSINOFILIA**

La hipereosinofilia ocurre en una gran variedad de desórdenes como infecciones parasitarias, trastornos alérgicos y cáncer. La causa más frecuente de eosinofilia a nivel mundial son las infecciones helmínticas, siendo en los países desarrollados los trastornos alérgicos. Los desórdenes clonales de la médula ósea representan menos del 1% de los síndromes eosinofílicos y el síndrome hipereosinofílico idiopático es aún

menos frecuente, siendo su diagnóstico de exclusión. En un porcentaje variable de pacientes (5% al 50% de acuerdo a la población y los métodos diagnósticos utilizados) que previamente habían sido diagnosticados como síndrome hipereosinofílico idiopático, se ha identificado la presencia de células T clonales o no clonales con la presencia de un inmunofenotipo aberrante como causa de la eosinofilia.<sup>9,10</sup>

Independientemente de la causa, en ciertas circunstancias los eosinófilos producen daño de varios órganos, como consecuencia de su activación, del desarrollo de eventos trombóticos, de la liberación del contenido de sus gránulos y del depósito de proteínas eosinofílicas<sup>1</sup>.

El diagnóstico diferencial de la eosinofilia requiere una evaluación exhaustiva

Las causas de hipereosinofilia pueden dividirse desde el punto de vista práctico en tres categorías principales:

- Eosinofilias reactivas
- Eosinofilias clonales
- Eosinofilia idiopática

#### **1) EOSINOFILIAS REACTIVAS**

Corresponden a la causa más frecuente de eosinofilia.<sup>5</sup>

Es una respuesta a una enfermedad (usualmente no hematológica) primaria. Los desórdenes subyacentes más frecuentes son las infecciones helmínticas a nivel mundial o enfermedades atópicas (en Europa y Norte América). Otras causas incluyen neoplasias, vasculitis, respuesta alérgica a drogas y una variedad de desórdenes que son menos frecuentes o que causan con menor frecuencia eosinofilia.<sup>11</sup> Ocasionalmente la eosinofilia es reactiva a neoplasias hematológicas como linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin de células B, linfomas de células T o leucemia linfoblástica aguda. En ocasiones puede ser la manifestación inicial al diagnóstico o en la recaída.<sup>12</sup>

En los casos de eosinofilias reactivas los eosinófilos no son clonales y se producen en respuesta a citoquinas eosinofilopoyéticas como la IL-3, IL-5 y GM-CSF usualmente producidos por linfocitos T helper.<sup>12</sup>

Se desarrollarán las causas más frecuentes de eosinofilia reactiva.

#### **I. Infecciones**

Dentro de las infecciones que se asocian a eosinofilia, las más habituales son aquellas producidas por parásitos helmintos, incluyéndose las infecciones por nematodos, cestodos y trematodos. Estos parásitos pueden incrementar los niveles de eosinófilos tanto en sangre periférica como en los tejidos.<sup>5</sup>

La mayoría de los parásitos protozoarios cualquie-

ra sea su localización, incluyéndose la malaria, Giardiasis lamblia y Entamoeba histolytica, no causan generalmente eosinofilia, con excepción de la isosporosis y algunos casos de toxoplasmosis ganglionar.<sup>13</sup>

La gran parte de las infecciones fúngicas, bacterianas y virales causan eosinopenia más que eosinofilia, siendo excepciones la aspergilosis pulmonar alérgica, coccidioidomicosis y ocasionalmente tuberculosis que pueden incrementar el recuento de eosinófilos.<sup>5</sup>

Las infecciones parasitarias llevan a la activación de linfocitos T helper, lo que lleva a la producción de IL-5 que es el estímulo predominante para la eosinofilo-poyesis, así como de IL-4 que lleva a un incremento en la producción de inmunoglobulina E.<sup>13</sup>

El grado de eosinofilia y la manifestación clínica asociada con la infección helmíntica se relaciona con la distribución, migración y maduración del parásito y con la carga parasitaria. La eosinofilia es causada primariamente por helmintos cuando los parásitos migran a través de los tejidos, por lo que los niveles de eosinófilos reflejan la extensión de la invasión tisular. Consecuentemente la eosinofilia puede ser prominente sólo en estadios tempranos de la infección (por ejemplo: esquistosomiasis aguda, infección temprana por Strongyloides, triquinelosis aguda y estadio larvario de Ascaris). Más tardíamente la eosinofilia tisular puede estar presente, pero puede no reflejarse en la presencia de eosinofilia en sangre periférica.<sup>14</sup>

Algunos helmintos como la Taenia saginata y Dipyllobothrium latum, viven predominantemente en la luz del intestino, por lo que usualmente no generan una respuesta eosinofílica.<sup>13</sup>

Por lo tanto las eosinofilias más altas de origen parasitario se observan en las infecciones provocadas por helmintos tisulares, es decir en aquellas infecciones en las que el parásito guarda una estrecha o íntima relación con los tejidos del hospedero.<sup>14</sup>

El grado de eosinofilia post tratamiento se relaciona con la carga parasitaria pre tratamiento.<sup>13</sup>

Estudios realizados en Latinoamérica demostraron que las enteroparasitosis son responsables de 45% de las eosinofilias. De éstas Enterobius vermicularis fue demostrado en el 25.8% de los casos. Los histoparásitos lo fueron en el 34.8% de las consultas y la infección que con mayor frecuencia se encontró fue la larva migrans visceral en un 25% de los casos.<sup>13</sup>

## II. Drogas

Las drogas asociadas a eosinofilia son múltiples. Se destacan:

*Antimicrobianos: Penicilinas, cefalosporinas, glucopéptidos, sulfonamidas, tetraciclinas, quinolonas, tuberculostáticos (rifampicina, etambutol), nitrofurantoína, antimaláricos.*

*Drogas empleadas en enfermedades cardiovasculares: inhibidores de enzima convertidora, espiro-nolactona, diltiazem, quinidina, alfa metildopa.*

*Drogas empleadas en trastornos psiquiátricos: Antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivantes.*

*Antiinflamatorios no esteroideos*

*Antirreumáticos: sales de oro*

*Drogas antineoplásicas: múltiples (bleomicina, metotrexate, fludarabina, procarbazona)*

*Drogas empleadas en trastornos gastrointestinales: antagonistas H2, Inhibidores de la bomba de protones, aminosalicilatos (sulfasalacina, mezalacina)*

Por ello, en cualquier paciente con eosinofilia, es esencial conocer de forma precisa la medicación que recibe, ya que algunos fármacos (incluso aquellos de empleo muy común) pueden ser los responsables de esta alteración analítica.<sup>15</sup> Tiene interés señalar que la eosinofilia relacionada con fármacos, en ocasiones no sólo es un dato analítico sino que puede formar parte de un cuadro en el que también aparecen diferentes manifestaciones clínicas, destacándose:

- Rash generalizado con o sin fiebre: Cualquier droga es una posibilidad, aunque es más frecuente con los antibióticos.

- Nefritis intersticial con eosinofilia: Asociado al tratamiento con antibióticos, sales de oro y alopurinol.

- Infiltrados pulmonares: En relación principalmente con: nitrofurantoina, minociclina, naproxeno, penicilinas, fenilbutazona, sulindac, piroxicam, sulfonamidas, nimesulida, ácido tolfenámico.

- Manifestaciones pleuropulmonares: Se presentan con mayor frecuencia con el uso de dantroleno, bleomicina, metotrexate.

- Hepatitis: Puede ser provocada por fenotiazinas, penicilinas, tolbutamida, alopurinol, metotrexate, fluoroquinolonas.

- Vasculitis leucocitoclástica: En asociación con el uso de alopurinol, fenitoína

- Síndrome eosinofilia-mialgia: Producido por L-triptofan.

- Síndrome DRESS (rash por drogas, eosinofilia y síntomas sistémicos, dentro de los cuales se destacan: fiebre, linfadenopatías, neumonía, hepatitis e insuficiencia renal): Las drogas más relacionadas son carbamazepina, alopurinol y antibióticos.<sup>5</sup>

## III. Enfermedades alérgicas

Las reacciones de hipersensibilidad no farmacológicas mediadas por IgE son una causa muy frecuente de eosinofilia. Las más frecuentes son las rinitis (de las que existen diferentes variedades) y algunas formas de asma. También se incluirían en este grupo algunas

respuestas inmunológicas a microorganismos, principalmente la aspergilosis bronco-pulmonar alérgica.<sup>16</sup> En estas situaciones, los datos clínicos y los exámenes complementarios suelen permitir realizar un diagnóstico simple.

#### IV. Neoplasias

En diversas neoplasias puede aparecer eosinofilia reactiva, principalmente en la enfermedad de Hodgkin (hasta en un 15% de casos) y en otras neoplasias hematológicas como leucemias y linfomas. En lo que respecta a los tumores sólidos, es más frecuente en los adenocarcinomas.<sup>15</sup>

#### Hipereosinofilia mediada por Linfocitos T

En algunos pacientes que presentan hipereosinofilia sin ninguna asociación reconocida puede demostrarse la expansión de una población linfocitaria anormal como responsable del fenómeno, el cual podría representar al tercio de los pacientes con criterios de síndrome hipereosinofílico (entre < del 5% y el 50% dependiendo de la población estudiada y los métodos diagnósticos)<sup>9</sup>. Este tipo de presentación se define como un desorden linfoide primario caracterizado por la expansión no maligna de una población de Linfocitos T capaz de producir citokinas eosinofilopoyéticas (generalmente IL-5).<sup>17</sup>

Las características fenotípicas identificadas en estos linfocitos son:

- Linfocitos T inmaduros doble negativos: CD3+, CD4-CD8-.CD2+TCRalfa1/beta-
- Linfocitos T inmaduros CD3-, CD4+

Entre las anomalías adicionales se incluyen la elevación de CD5 en células CD3- CD4+, pérdida de CD7, expresión de CD27<sup>18</sup> y expresión de antígenos de activación CD25 o HLA-DR<sup>16</sup>. La demostración de clonalidad a través del rearrreglo del receptor T no es esencial, pero apoya al diagnóstico<sup>9</sup>.

El perfil secretor de citokinas sugiere que estas células tienen un comportamiento similar al subtipo Th2, al detectarse en este tipo de pacientes elevación de Ig.E., IL-5 y en algunos casos IL13 e IL 14, responsables de la elevación de los eosinófilos.<sup>17, 18</sup>

Para identificar a esta población linfocitaria, Basan y colaboradores han desarrollado un gran panel de anticuerpos monoclonales contra el dominio variable del receptor T, lo que podría aumentar el diagnóstico de este subtipo de hipereosinofilia.<sup>18</sup>

Clínicamente estos pacientes suelen presentar menor incidencia de compromiso orgánico, mayor compromiso cutáneo y un mejor pronóstico a corto plazo. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es afectado por el posible desarrollo de Linfoma T después del diagnóstico de síndrome hipereosinofílico.<sup>9, 17, 18, 19</sup>

Una proporción puede subsecuentemente transformarse en linfoma de células T. El evento primario que conducirían a la expansión clonal de los linfocitos difiere entre los distintos fenotipos responsables de la proliferación:

En células CD3+ CD4- CD8-, Simon y colaboradores observaron que los linfocitos carecían de CD95/fas-R en 8 de los 16 pacientes de su serie, y demostraron que la deficiencia del mecanismo de apoptosis mediado por esta vía fue responsable de la expansión en al menos un paciente.

En cambio, las células CD3- CD4+ demostraron ser muy sensibles a la apoptosis mediada por el FAS ligando, por lo que la ausencia del CD3 sería el responsable del crecimiento descontrolado de este tipo celular<sup>16</sup>. Una hipótesis desarrollada determinaría que, como resultado de la ausencia en la expresión de CD3, estas células CD4 + están expuestas a otros caminos alternativos de activación que están menos regulados por mecanismos inhibitorios, conduciendo a una expansión clonal descontrolada.<sup>17</sup>

Los factores que contribuirían a la transformación maligna aún no han sido caracterizados ni tampoco se conoce cuales son los predictores de la evolución a la malignidad. En algunos pacientes la acumulación de anomalías citogenéticas (ej: trisomía del cromosoma 7 o deleciones del cromosoma 6p o 10p) o la proliferación de linfocitos T CD3-, CD4 + (generalmente descrito en otras entidades asociadas a Linfoma T, como Ataxia Telangiectasia o Linfadenopatía Angioinmunooblástica), podrían ser responsable de la transformación maligna.<sup>17, 18, 19</sup> No se han identificado hasta el momento en ninguno de los casos hipereosinofilia mediada por Linfocitos T expresión concomitante del rearrreglo FIPILI-PDGFR $\alpha$ .<sup>18</sup>

#### 2) EOSINOFILIAS CLONALES

El diagnóstico de eosinofilia clonal requiere la demostración de un marcador citogenético o molecular de clonalidad o la presencia de características citológicas e histológicas que sean consistentes con una neoplasia mielóide.<sup>20</sup>

Ciertas eosinofilias clonales pueden ser definidas de acuerdo a una anomalía genética específica. La lista de anomalías cromosómicas descritas en la literatura se ha incrementado en forma considerable en las últimas tres décadas, sin embargo la mayoría de los pacientes con síndrome hipereosinofílico exhiben un cariotipo normal por citogenético convencional.<sup>18</sup>

La manera precisa de determinar la clonalidad es a través de la identificación de anomalías citogenéticas mediante técnicas de FISH, análisis citogenético de eosinófilos purificados y técnicas de inactivación del cromosoma X en mujeres.<sup>18</sup>

La eosinofilia clonal puede ser primaria (Leucemia eosinofílica crónica) o bien formar parte del clon maligno en diversos cuadros como en la mastocitosis sistémica, la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y en otros síndromes mieloproliferativos crónicos.<sup>21</sup>

La anormalidad citogenética más frecuentemente detectada en los desórdenes eosinofílicos es la trisomía del cromosoma 8, aunque sin embargo, no es una alteración específica y se observa en otras enfermedades oncohematológicas.<sup>18</sup>

Dentro de los desórdenes mieloides que se acompañan de eosinofilia clonal se describen:

• Leucemia mieloide aguda: los ejemplos mejor caracterizados son:

- Leucemia mieloide aguda M4Eo inv(16) (p13q22) o t(16;16)(p13;q22). Resulta en la fusión de los genes CBF  $\beta$  y MYH11.
- Leucemia mieloide aguda M2t(8;21)(q22;q22). Resulta en la fusión de los genes AML 1 y ETO (con menor frecuencia).
- Leucemia mieloide aguda con eosinofilia con otras anomalías citogenéticas. Se han reportado:
  - monosomía<sup>7</sup>
  - trisomía<sup>1</sup>
  - t(10;11)(p14;q21)
  - t(5;16)(q33;q22)
  - t(16;21)(p11;q22)

Estas últimas dos alteraciones citogenéticas podrían representar variantes del compromiso del cromosoma<sup>16</sup>.

• Síndromes mielodisplásicos: se ha demostrado clonalidad en los eosinófilos en pacientes con síndrome mielodisplásico asociado a eosinofilia con t(1;7) o dic(1;7).

- Desórdenes mieloproliferativos/mielodisplásicos
  - Leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia
  - Leucemia mielomonocítica juvenil
- Mastocitosis sistémica
- Desórdenes mieloproliferativos crónicos
  - Leucemia mieloide crónica
  - Policitemia vera
  - Mielofibrosis idiopática crónica
  - Síndrome mieloproliferativo crónico no clasificado

La leucemia eosinofílica crónica es un desorden mieloproliferativo en el cual la hipereosinofilia es la característica predominante, requiriendo para su diagnóstico la demostración de anomalías clonales en células mieloides o incremento de blastos en médula ósea o sangre periférica.<sup>18</sup>

## DESÓRDENES DEFINIDOS MOLECULARMENTE

Los últimos avances en biología molecular han demostrado que gran parte de los cuadros anteriormente interpretados como síndromes hipereosinofílicos idiopáticos estarían ligados a la presencia de lesiones genéticas que desregulan receptores con actividad tirosina kinasa.<sup>21, 22, 23</sup> Los receptores involucrados son:

- PDGFR alfa
- PDGFR beta
- FGFR1

### I. Receptores de Factores de Crecimiento Derivado de Plaquetas Alfa y Beta

#### • Características de los Receptores:

Los receptores son miembros de la familia clase III de receptores de tirosina kinasa, que incluye al c-KIT, FLT3; KDR y c-FMS. Las moléculas están caracterizadas por un dominio extracelular que une a su ligando y comparte una estructura similar a las inmunoglobulinas, un dominio transmembrana, un dominio yuxtapuesto a la membrana, dos dominios intracelulares con actividad tirosina kinasa y el dominio c-terminal. Cuando no están estimulados, se presentan como proteínas monoméricas de membrana. Bajo circunstancias fisiológicas, cuando unen su ligando, se dimerizan, lo que conduce a la autofosforilación de residuos de tirosina localizados en las porciones intracelulares. El proceso activa al receptor, dando lugar a varios mecanismos de traducción intracelular (PI-3-kinasa, Ras/MAP kinasa). El rol fisiológico que cumplen (sobre todo asociado al receptor B) incluye la reparación vascular y de tejidos, así como también diversos procesos celulares tales como mitogénesis, quimiotaxis y remodelación del citoesqueleto<sup>18, 21</sup>

#### • Rol de la mutación de los receptores en la hipereosinofilia:

Una posible explicación con respecto a su rol en la eosinofilia estaría dada por las vías comunes de traducción de señales que comparten las kinasas mutadas con los receptores de IL-5 y otras citocinas eosinofílicas.<sup>5</sup>

A pesar de la identificación de estas mutaciones, muchas preguntas aún continúan sin respuesta, tales como las distintas asociaciones entre fenotipo y genotipo, el rol que jugarían lesiones moleculares adicionales y polimorfismos genéticos hereditarios en el fenotipo de la enfermedad.<sup>5</sup>

#### • Tipos de alteraciones genéticas

- PDGFRA: Dos tipos de rearreglos moleculares

involucran al PDGFRA en la patogenia de la hipereosinofilia y pueden dividirse de acuerdo a si son detectables o no en los análisis del cariotipo del paciente:

• **Detectable por Citogenético:**

Es la traslocación que involucra los cromosomas 4 y 22: t(4;22)(q12;q11). Fue descrita por primera vez por Baxter y colaboradores en el año 2002, en dos pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica atípica e hipereosinofilia en sangre periférica.

El rearreglo molecular une al exón 7 o 12 del gen BCR del cromosoma 22, al exón 12 del PDGFRA localizado en el cromosoma 4<sup>18</sup>, en donde el punto de ruptura involucra el dominio del receptor yuxtapuesto a la membrana. El mismo tendría un rol regulador autoinhibitorio<sup>9</sup>, por lo que el compromiso de este dominio estaría implicado en la desregulación de la actividad enzimática.<sup>24</sup>

La proteína sintetizada contiene la porción enrollada del extremo N-terminal del BCR y el dominio completo con actividad tirosina kinasa del PDGFRA.<sup>18</sup>

• **No detectable por Citogenética:**

Es una deleción intersticial de 800 Kb. que involucra al cromosoma 4q12 y resulta en la yuxtaposición del extremo 3' del PDGFRA con el extremo 5' del gen FIP 1 like 1 (FIP1L1), una proteína de 520 aminoácidos de función todavía desconocida en el ser humano, dando lugar a un gen de fusión **FIP1L1-PDGFR**.<sup>21</sup>

Los puntos de ruptura de en el FIP1L1 están esparcidos en los intrones 7-10, mientras que el punto de ruptura en el PDGFRA está restringido a una región muy pequeña que invariablemente compromete al exón 12<sup>24</sup>. La proteína que se genera de esta fusión es una enzima tirosina kinasa activa constitutivamente que transforma a las células hematopoyéticas in vivo e in vitro.<sup>12,24</sup> Se fosforila a sí misma y al Activador de Transcripción y Traductor de Señales -5 (STAT5), pero, en contraste con el PDGFRA de la célula normal, no activa el camino de la MAP-kinasa (mitogen-activated protein kinase). Esta diferencia estaría explicada por la diferente localización celular: mientras que el PDGFRA se localiza en la membrana celular y accede fácilmente al RAS, el producto de la fusión se localiza en el citoplasma.<sup>24</sup>

El mecanismo de la activación constitutiva de la enzima no es aún bien interpretado, aunque podría deducirse en base al análisis de otras fusiones con actividad tirosina kinasa bien conocidas (ej BCR/ABL). El FIP1L1 contribuiría a la homodimerización del receptor, lo cual provocaría una actividad desregulada de la PDGFRA kinasa.<sup>24</sup> Además, el punto de ruptura a nivel del exón 12 de PDGFRA también jugaría un rol fundamental. El exón codifica para una porción del dominio de la proteína que se yuxtapone a la membrana

y que tiene funciones autoinhibidoras en otras tirosina kinasas. (ej.:FLT3 en la leucemia mieloide aguda o KIT en tumores gastrointestinales). Por lo tanto, la interrupción de este dominio sería responsable de la activación constitutiva del FIP1L1-PDGFR.<sup>18</sup>

La base de la aparente predilección de la fusión por los eosinófilos tampoco es bien conocida. Es posible que esté presente en todos los tipos celulares del linaje mieloide, pero que los eosinófilos sean particularmente sensibles a la señal proliferativa. Datos que avalan este compromiso incluyen la neutrofilia observada en muchos pacientes con hipereosinofilia y la elevación de la triptasa que implica compromiso de los mastocitos.<sup>24</sup>

Cabe destacar que con el descubrimiento de este gen de fusión ha surgido una relación aparente entre la proliferación neoplásica de los eosinófilos y un subgrupo de pacientes categorizados dentro de la mastocitosis sistémica. La eosinofilia en sangre periférica puede observarse en el 20% de los casos de mastocitosis sistémica. En un estudio realizado por Tefferi se observó que aproximadamente el 50% de los pacientes con mastocitosis sistémica asociada con hipereosinofilia presentaban el gen de fusión FIP1L1-PDGFR. Este grupo de pacientes se asocia a un fenotipo particular, presentando altos niveles de triptasa sérica y un cuadro tipo "mieloproliferativo" con organomegalias, incremento de vitamina B12 sérica y médula ósea hiper celular con mielofibrosis. Estos pacientes se caracterizan por un alto riesgo de compromiso cardiológico.<sup>25,26</sup>

• **PDGFRB:**

El primer reporte del compromiso de la porción tirosina kinasa del PDGFRB localizado en el Cromosoma 5 q33 y su fusión con el gen ETV6 localizado en el cromosoma 12 p13 fue reportado por Golub y colaboradores en una serie de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Crónica con t(5;12)(q33;p13). A partir de ese momento se han caracterizado molecularmente rearreglos adicionales que comprometen a esta porción del receptor que se fusiona con el extremo N-terminal de una proteína que codifica para uno o más dominios involucrados en la oligomerización del receptor.<sup>18</sup>

Al igual que el PDGFRA; el dominio que se yuxtapone a la membrana presenta actividad inhibitoria sobre la actividad tirosina kinasa y su mutación se correlaciona con la desregulación de su funcionamiento.<sup>21</sup>

Clínicamente el cuadro se expresa por un aumento marcado de monocitos y eosinófilos, pudiendo incluirse estos cuadros dentro de la Leucemia Eosinofílica crónica, la Leucemia Mieloide Crónica atípica y la Leucemia Mielomonocítica Crónica.<sup>21</sup>

## II. Receptor 1 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos: FGFR1

Otros de los rearrreglos moleculares relacionados con hipereosinofilia clonal es el que involucra al **Receptor 1 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos: FGFR1**.<sup>27</sup> Sus genes están codificados en el cromosoma 8p11, y su activación se produce por la formación de proteínas de fusión a través de traslocaciones con varios cromosomas.<sup>5, 12, 18</sup>

En todos los rearrreglos está involucrado el exón 9. Al igual que los PDGFR; las proteínas de fusión presentan actividad tirosina kinasa constitutiva (6). Fenotípicamente, este tipo de rearrreglo molecular está asociado a un agresivo síndrome mieloproliferativo, acompañado de eosinofilia y Linfoma linfoblástico tipo T. La traslocación involucra tanto a la serie mielóide como linfóide, lo que demuestra que el origen del proceso se encuentra en la célula madre progenitora.<sup>5</sup>

### 3) SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO IDIOPÁTICO

Cuando las evaluaciones clínicas y de laboratorio no identifican claramente causas secundarias ni clonales de eosinofilia, ni población anormal de células T es razonable realizar un diagnóstico de eosinofilia idiopática. De todas maneras, algunos casos presentan evolución agresiva y rápida progresión a la Leucemia Aguda, sugiriendo una proliferación clonal subyacente.<sup>24</sup>

El síndrome hipereosinofílico idiopático es una subcategoría de eosinofilia idiopática que requiere la documentación de daño de órgano blanco y un recuento absoluto de eosinófilos mayor a 1500/mm<sup>3</sup> por seis meses o más.<sup>27</sup>

### CLASIFICACIÓN

Con los avances continuos en el campo de la biología molecular, los sistemas de clasificación están siendo redefinidos, por lo cual no deberían considerarse ninguno de ellos aún definitivo.

Se detallarán aquellas clasificaciones de mayor relevancia desde el punto de vista clínico y de conocimiento más universal.

#### 1) Clasificación de eosinofilia adquiridas en reactivas, clonales e idiopáticas

Desde un punto de vista amplio la eosinofilia adquirida ha sido clasificada por Brito-Bapapulle,<sup>11</sup> y recientemente revisada por Tefferi, en secundaria, clonal e idiopática.<sup>5</sup>

- Secundaria, fenómeno reactivo mediado por citoquinas. Se incluyen: infecciones, parasitosis, asma y alergias, enfermedades respiratorias, vasculitis,

neoplasias no hematológicas, reacciones a drogas y enfermedades del tejido conectivo. Los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin se incluyen dentro de esta categoría ya que los eosinófilos no han demostrado ser clonales.

- Desórdenes clonales de la médula ósea asociados con eosinofilia, presencia de marcadores histológicos, clínicos y moleculares de neoplasia mielóide.

- Idiopático, ni secundaria ni clonal<sup>11</sup>

#### 2) Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

En el año 2001 la Organización Mundial de la Salud publicó una clasificación de tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos. A las enfermedades mieloides las clasificó en 4 grandes grupos:

- Enfermedades mieloproliferativas
- Enfermedades mieloproliferativas/mielodisplásicas
- Enfermedades mielodisplásicas
- Leucemias mieloides agudas

Incluyó a la leucemia eosinofílica crónica y al síndrome hipereosinofílico dentro de la clasificación de enfermedades mieloproliferativas.

La clasificación de las enfermedades mieloproliferativas se basa en el linaje predominante de la célula proliferante y el grado de fibrosis medular, junto con una constelación de características clínicas y de laboratorio, distinguiéndose:

- Leucemia mielóide crónica
- Leucemia neutrofílica crónica
- Leucemia eosinofílica crónica y síndrome hipereosinofílico
- Policitemia vera
- Mielofibrosis idiopática crónica
- Enfermedad mieloproliferativa crónica no clasificada

#### Criterios diagnósticos para síndrome hipereosinofílico idiopático y leucemia eosinofílica crónica

La Organización mundial de la Salud propone criterios para distinguir la leucemia eosinofílica crónica del síndrome hipereosinofílico idiopático y de la hipereosinofilia mediada por linfocitos.

Define a:

##### • Leucemia eosinofílica crónica:

Enfermedad mieloproliferativa crónica en la cual se produce una proliferación clonal autónoma de precursores eosinófilos que resulta en un incremento persistente del número de eosinófilos en sangre periférica, médula ósea y tejidos. El daño orgánico ocurre como resultado de la infiltración leucémica o por la

liberación de citoquinas, enzimas u otras proteínas por los eosinófilos.

En la leucemia eosinofílica crónica el recuento de eosinófilos es mayor a 1500 células / mm<sup>3</sup> en sangre periférica. No hay cromosoma Philadelphia ni gen de fusión BCR/ABL y hay menos del 20% de blastos en sangre periférica y médula ósea. Para realizar el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica debe haber evidencia de clonalidad de los eosinófilos o un incremento de blastos en sangre periférica o médula ósea.

#### • Síndrome hipereosinófilo idiopático

Se define por la presencia de eosinofilia persistente (>1500 células/mm<sup>3</sup>), sin causa subyacente demostrable asociado a compromiso y disfunción orgánica.

No hay enfermedad demostrable que pudiera causar eosinofilia, ni población anormal de células T, ni evidencia de desorden mielóide clonal.<sup>28</sup>

#### Análisis y críticas a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

En esta clasificación, la presencia de clonalidad en los eosinófilos o de otro marcador clonal permite distinguir la leucemia eosinofílica crónica del síndrome hipereosinofílico idiopático. Sin embargo en una publicación de Cools y colaboradores se indica que el gen de fusión FIP1L1-PDGFRΑ pudo identificarse en pacientes que estaban clasificados según la Organización Mundial de la Salud tanto en Síndrome hipereosinofílico idiopático como en la leucemia eosinofílica crónica.<sup>29</sup> A raíz de estos datos Gotlib y colaboradores sugieren que la mayoría de los pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático o al menos aquellos con enfermedad sensible al imatinib, tendrían eosinófilos de origen clonal. Por lo tanto propone reevaluar los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>24</sup>.

Contrariamente B. Bain, quien participó de la clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud señaló en una editorial que esta clasificación continúa vigente. Los casos que se consideraban síndrome hipereosinofílico idiopático, en los que se demostró la presencia del gen de fusión FIP1L1-PDGFRΑ se deberían reclasificar como leucemia eosinofílica crónica. El diagnóstico de síndrome hipereosinofílico idiopático es un diagnóstico de exclusión, mientras que la leucemia eosinofílica crónica requiere la identificación de características indicativas de leucemia como el incremento de blastos o la evidencia de clonalidad. Estos dos grupos de desórdenes son mutuamente excluyentes. Es posible que algunos pacientes que actualmente pueden ser clasificados como síndrome hipereosinofílico idiopático tengan leucemia eosinofílica crónica, pero si no hay evidencia de clona-

lidad sería adecuado encuadrarlos dentro del síndrome hipereosinofílico idiopático<sup>20</sup>.

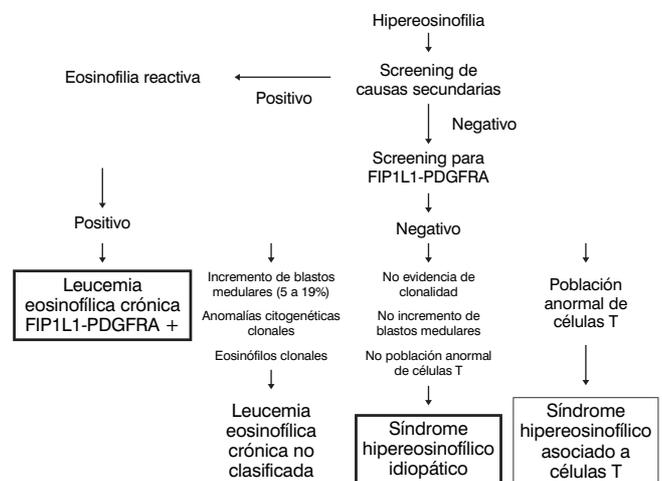
Con el descubrimiento del gen de fusión FIP1L1-PDGFRΑ en una significativa proporción de pacientes clasificados dentro del síndrome hipereosinofílico idiopático se ha avanzado en el entendimiento de este grupo de desórdenes. Debido a la gran sensibilidad de esta condición al tratamiento con imatinib, la identificación de estos pacientes es de gran relevancia.<sup>18</sup>

### 3) Clasificación propuesta por Gotlib

Gotlib y colaboradores señalan que con los avances recientes que se han obtenido y continúan obteniéndose en el campo de la biología molecular y al conocimiento del gen de fusión FIP1L1-PDGFRΑ, cualquier intento de clasificación debe considerarse preliminar, ya que datos adicionales que se obtendrán con respecto a la prevalencia, correlación clínico patológica y genética serán importantes. Sin embargo con la información disponible sugiere una clasificación tentativa que será de utilidad desde el punto de vista clínico y terapéutico.

Propone clasificar a las eosinofilias en

- *Reactivas*
- *Eosinofilia clonal FIP1L1-PDGFRΑ positivo*
- *Leucemia eosinofílica crónica no clasificada:* presencia de anomalía citogenética clonal, eosinófilos clonales o incremento de los blastos en médula ósea (5 al 19%)
  - *Síndrome hipereosinófilo asociado a células T:* presencia de una población anormal de células T
  - *Síndrome hipereosinofílico idiopático:* No se demuestran causas secundarias ni clonalidad, ni incremento de los blastos en médula ósea, ni población anormal de células T.



Estos grupos diagnósticos no deberían considerarse mutuamente excluyentes en todos los casos. Hay casos en los que pacientes con eosinofilia clonal FIP1LI-PDGFRΑ positivo pudieran tener otro marcador clonal o una población anormal de células T.

La presencia de una eosinofilia clonal FIP1LI-PDGFRΑ positivo predice una buena respuesta hematológica al imatinib.

A estas últimas tres categorías las clasifica como provisionales con la opción de ser tratadas en pacientes sintomáticos con imatinib y en aquellos en los que se observa una respuesta hematológica se deberían buscar anomalías moleculares crípticas que involucren a los genes ABL, KIT, PDGFRΑ, PDGFRB u otros targets de imatinib aún no reconocidos y en caso de encontrar estas anomalías podrían reclasificarse.<sup>24</sup>

#### 4) Clasificación semi-molecular

Tefferi propone un sistema de clasificación para los desórdenes mieloproliferativos crónicos que preserva la terminología convencional e incorpora nueva información sobre la base de la patogénesis molecular:

- **Desórdenes mieloproliferativos clásicos**

1) BCR-ABL positivos: Leucemia mieloide crónica

2) BCR-ABL negativos:

A. Policitemia vera (100% JAK2V617F +)

B. Trombocitemia esencial (50% JAK2V617F +)

C. Mielofibrosis (50% JAK2V617F +)

- **Desórdenes mieloproliferativos atípicos**

1. Leucemia mielomonocítica crónica

2. Leucemia mielomonocítica juvenil

3. Leucemia neutrofílica crónica (20% JAK2V617F+)

4. Leucemia eosinofílica crónica / síndrome mieloproliferativo eosinofílico

A. Desórdenes de eosinófilos que presentan mutaciones a nivel del gen PDGFRΑ

B. Desórdenes de eosinófilos que presentan mutaciones a nivel del gen PDGFRB

C. Desórdenes de eosinófilos que presentan mutaciones a nivel del gen FGFR1

D. Molecularmente no definida

5. Síndrome hipereosinofílico

6. Leucemia basofílica crónica

7. Mastocitosis sistémica

A. Desórdenes de mastocitos que presentan mutaciones a nivel del gen PDGFRΑ

B. Mutación del c-kit

C. Molecularmente no definida

8. Desorden mieloproliferativo no clasificado

A. Síndrome mielodisplásico / mieloproliferativo oculto

B. Leucemia mieloide crónica like, pero BCR-ABL negativo

De este modo incluye a la leucemia eosinofílica crónica y al síndrome hipereosinofílico dentro de los desórdenes mieloproliferativos atípicos.

Por otro lado subclasifica a la leucemia eosinofílica crónica según si presenta o no alteraciones moleculares definidas, que pueden comprometer a los genes: PDGFRΑ, PDGFRB y FGFR1.

En el caso de que las evaluaciones clínicas y de laboratorio no identifiquen claramente una causa secundaria o clonal de eosinofilia, sería razonable realizar el diagnóstico de eosinofilia idiopática. El síndrome hipereosinofílico idiopático requiere la documentación de daño de órgano blanco y la persistencia de recuentos absolutos de eosinófilos mayores a 1500/mm<sup>3</sup> por más de 6 meses.<sup>30</sup>

#### 5) Clasificación del síndrome hipereosinofílico basado en el mecanismo patogénico

##### Subtipos de Síndrome Hipereosinofílico

Otra forma de clasificar a los síndromes hipereosinofílicos ha sido propuesta por algunos autores como Klion, Roufosse y Gleich basándose en el mecanismo patogénico. Ellos consideran que existen dos variantes del síndrome hipereosinofílico, el mieloproliferativo y el linfoproliferativo y que su identificación sería crucial para seleccionar el tratamiento adecuado y establecer el pronóstico.<sup>9, 17, 23</sup>

La heterogeneidad clínica del síndrome hipereosinofílico y la ocasional evolución a neoplasias de linaje mieloide o linfoide sugiere una gran diversidad patogénica.<sup>17</sup>

Variante mieloproliferativa del Síndrome Hipereosinofílico

Se describe un subgrupo de pacientes con hipereosinofilia con características clínicas y biológicas similares a la leucemia mieloide crónica y a otros síndromes mieloproliferativos que no responden al tratamiento con glucocorticoides y que se presentan con una forma de enfermedad más agresiva. Algunos muestran anomalías citogenéticas indicativas de expansión clonal.<sup>17</sup>

##### Perfil clínico

La mayoría de estos casos pertenecen a un subgrupo clínico distintivo caracterizado por:

- Predominio masculino
- Evidencia patológica de daño tisular y fibrosis tisular mediada por eosinófilos
- Aumento de los niveles de triptasa sérica
- Esplenomegalia
- Anemia
- Plaquetopenia
- Médula ósea hiper celular con fibrosis reticulínica e incremento de mastocitos atípicos
- Mayor frecuencia de fibrosis endomiocárdica,

enfermedad pulmonar restrictiva y ulceraciones mucosas.<sup>9</sup>

Los tratamientos que son efectivos en el manejo de la leucemia mieloide crónica, como la hidroxiurea, el interferón alfa y el imatinib son también efectivos en el tratamiento de la variante mieloproliferativa del síndrome hipereosinofílico idiopático.<sup>9</sup>

En relación a la evolución, previo a la disponibilidad de imatinib, la mortalidad en este grupo era extremadamente alta (mayor al 50%). La transformación leucémica puede ocurrir aunque es rara.<sup>17</sup>

### Variante linfoproliferativa del Síndrome Hipereosinofílico

Esta variante puede definirse como un desorden linfóide primario caracterizado por la expansión no maligna de una población de células T capaz de producir citoquinas eosinofilo-poyéticas (IL-5)<sup>9, 17, 23</sup>

En 1994 Cogan y colaboradores realizaron un amplio estudio de poblaciones linfocitarias en un enfermo con síndrome hipereosinofílico con elevación de IgE e IgM en suero y determinaron la presencia de una población clonal de células T. A partir de estos datos se sugirió que las células T podrían estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad a través de la liberación de factores solubles con actividad eosinofilo-poyética. De hecho, se demostró expansión clonal de una población celular CD3-CD4+ (CD2+ TCR  $\alpha\beta$ ) productora de IL-4 e IL-5. Los estudios más complejos confirmaron un fenotipo Th2 con producción de IL-4, IL-5 e IL-13 con incapacidad para producir interferón  $\alpha$ .<sup>9</sup>

El fenotipo de células T más frecuente es aberrante CD3- CD4+. Los linfocitos aberrantes expresan generalmente antígenos de superficie de activación (HLA-DR+ o CD25+), memoria (CD45RO+). Además suelen expresar CD5 y pierden frecuentemente la expresión de CD7. Las células T fenotípicamente aberrantes son clonales en la mayoría de los casos, y se han reportado anomalías cromosómicas como deleciones de los cromosomas 16q, 6q o 10p y trisomía del cromosoma 7.<sup>9</sup>

La frecuencia de esta variante no está clara aunque se ha estimado que aproximadamente un tercio de los pacientes con criterios de síndrome hipereosinofílico tienen un desorden subyacente de linfocitos T.<sup>17</sup>

#### *Perfil clínico*

En contraste a la variante mieloproliferativa del síndrome hipereosinofílico, esta variante afecta con la misma frecuencia a mujeres y a varones.<sup>9, 17</sup>

Es frecuente encontrar una historia previa de atopia.<sup>9, 17</sup>

Las manifestaciones cutáneas, incluyéndose el prurito, eccema, eritrodermia, urticaria y angioedema, se observan virtualmente en todos los pacientes. Otros

sistemas frecuentemente comprometidos son el pulmón y el tubo digestivo, siendo muy poco frecuente el desarrollo de fibrosis endomiocárdica a pesar de los elevados niveles de eosinófilos.<sup>17</sup>

Las biopsias cutáneas en pacientes con subsets de linfocitos T aberrantes y manifestaciones en piel, muestran una prominente acumulación de eosinófilos.<sup>9</sup>

En relación al pronóstico esta variante presenta una mejor evolución a corto plazo que la variante mieloproliferativa.

Tiene una buena respuesta al tratamiento glucocorticoideo.<sup>9, 17</sup>

Raramente el compromiso orgánico puede comprometer la vida (particularmente el compromiso cardíaco). Sin embargo el pronóstico a largo plazo está afectado por la posible ocurrencia de neoplasias de células T años luego del diagnóstico del síndrome hipereosinofílico. Los linfocitos de la neoplasia T que pueden desarrollar pueden conservar el fenotipo aberrante observado inicialmente, indicando que la población T patogénica es pre maligna.<sup>9, 17</sup>

### Manifestaciones clínicas

El síndrome hipereosinofílico idiopático y la leucemia eosinofílica crónica son desórdenes multisistémicos pudiendo presentar una gran variedad de manifestaciones clínicas.<sup>4, 31</sup>

La sangre y la médula ósea siempre están comprometidas. En alrededor del 10% de los pacientes la eosinofilia se detecta en forma incidental en pacientes asintomáticos. En otros, se pueden presentar síntomas constitucionales, fiebre, fatiga, tos, angioedema, dolores musculares, prurito y diarrea. Los hallazgos clínicos más frecuentes se relacionan con fibrosis endomiocárdica con el desarrollo de miocardiopatía restrictiva. El compromiso de las válvulas mitral y tricuspídea lleva a insuficiencia valvular y a la formación de trombos intracardíacos que pueden embolizar a sistema nervioso central. Otras manifestaciones frecuentes son: neuropatía periférica, disfunción del sistema nervioso central, síntomas respiratorios asociados a infiltrados pulmonares y alteraciones reumatológicas.<sup>9, 4</sup>

### Manifestaciones hematológicas

#### Eosinofilia

La anomalía hematológica constante del síndrome hipereosinofílico idiopático y de la leucemia eosinofílica crónica es la eosinofilia sostenida. Frecuentemente el recuento total de leucocitos es menor a 25.000/mm<sup>3</sup>, con un porcentaje de 30 a 70 % de eosinófilos. Sin embargo pueden desarrollarse recuentos muy elevados de leucocitos (mayor a 90.000/mm<sup>3</sup>) en algunos pacientes, asociándose este hecho a mal pronóstico.

Los eosinófilos en sangre periférica suelen ser maduros o con menor frecuencia pueden incluirse dentro de precursores mieloides eosinófilos (mielocitos o promielocitos).<sup>4, 28, 31</sup>

#### Alteraciones estructurales de los eosinófilos

Los eosinófilos frecuentemente exhiben anomalías morfológicas como ser mayor tamaño, degranulación, vacuolización citoplasmática, hiposegmentación e hipersegmentación nuclear. Desde el punto de vista ultraestructural puede haber pérdida del contenido de los gránulos, disminución a nivel del número y del tamaño de los gránulos, incremento de las estructuras túbulo vesiculares e incremento en los cuerpos lipídicos citoplasmáticos.

Estas alteraciones pueden verse en eosinofilia reactivas y neoplásicas, por lo que no ayudan demasiado al diagnóstico diferencial.<sup>28, 31</sup>

#### Neutrofilia

Además de la eosinofilia, algunos pacientes pueden cursar con neutrofilia absoluta, lo que puede contribuir a los altos recuentos leucocitarios. Puede haber neutrófilos cayados y precursores mieloides más inmaduros circulantes en sangre periférica, a veces con alteraciones a nivel de la segmentación nuclear y de gránulos citoplasmáticos.<sup>4, 28, 31</sup>

#### Monocitosis

#### Basofilia

Puede observarse basofilia en algunos pacientes y usualmente es leve.<sup>31</sup>

#### Plaquetas

El recuento plaquetario puede estar aumentado o disminuido en el 16 y el 31 % respectivamente.<sup>4, 31</sup>

#### Anemia

Se presenta en alrededor del 50% de los pacientes. Pueden encontrarse en sangre periférica eritroblastos circulantes.<sup>4, 28, 31</sup>

#### Aspirado y biopsia de médula ósea

La médula ósea es hiper celular, debido en parte a la proliferación eosinofílica. Suele observarse incremento en el número de eosinófilos, frecuentemente entre un 30 a 60%, con desviación a la izquierda en la maduración eosinofílica. Los cristales de Charcot Leyden están frecuentemente presentes.<sup>28</sup>

La eritropoyesis y la megacariopoyesis usualmente están conservadas.<sup>28</sup>

El hallazgo de un incremento en el porcentaje de mieloblastos (5-19%) y de características displásicas sugiere el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica.<sup>4, 28</sup>

La presencia de fibrosis medular se encuentra en una minoría de pacientes.<sup>28</sup>

La médula debe ser evaluada minuciosamente, en búsqueda de causas secundarias de eosinofilia, como ser vasculitis, linfoma, leucemia linfoblástica aguda o enfermedades granulomatosas.<sup>4</sup>

#### Esplenomegalia

Se encuentra en alrededor del 40% de los pacientes.

Los pacientes con esplenomegalia pueden experimentar hiperesplenismo contribuyendo este hecho a la trombocitopenia y anemia y favoreciendo el desarrollo de infartos esplénicos.<sup>31</sup>

#### Citoquímica e inmunofenotipo

Los eosinófilos exhiben resistencia a la actividad de mieloperoxidas. El contenido de peroxidasa de los eosinófilos es usualmente normal en el síndrome hipereosinofílico idiopático y en la leucemia eosinofílica crónica. La cloroacetato esterasa no se detecta normalmente en los eosinófilos y cuando está presente se debe sospechar la posibilidad de que los eosinófilos sean neoplásicos. Sin embargo no está presente en todos los eosinófilos neoplásicos.<sup>28, 31</sup>

No se han reportado anomalías en el inmunofenotipo de los eosinófilos ni en el síndrome hipereosinofílico idiopático ni en la leucemia eosinofílica crónica.<sup>28</sup>

### **1. Manifestaciones clínicas del daño de órgano blanco por eosinófilos**

Aunque el mecanismo exacto del daño tisular por estas células no es claramente conocido, la acumulación tisular parece tener consecuencias patológicas.

El grado de daño tisular es heterogéneo, y hay a menudo correlación entre el nivel o la duración de la eosinofilia y la severidad del daño.

Cualquier tejido puede mostrar infiltración por eosinófilos y los cristales de Charcot-Leyden están frecuentemente presentes. La fibrosis es un hallazgo común.<sup>4</sup>

#### **I. Manifestaciones cardiológicas**

El compromiso cardíaco es la principal causa de morbilidad y en décadas pasadas de mortalidad del síndrome hipereosinofílico.<sup>4</sup> Se presenta con una frecuencia de aproximadamente el 50% de los pacientes con este síndrome.<sup>31, 32</sup>

El riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca no se relaciona con la magnitud ni con la duración de la eosinofilia. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, con un fenotipo HLA-Bw44, que presentan esplenomegalia, trombocitopenia, incremento en los niveles de vitamina B12, eosinófilos hipogranulares o vacuolados y precursores mieloides. Aquellos pacientes con síndrome hipereosinofílico que no presentan enfermedad cardíaca tienden a ser mujeres, tener angioedema, hipergammaglobulinemia, incremento en los niveles séricos de Inmunoglobulina E y complejos inmunes circulantes.<sup>31</sup>

El daño cardíaco secundario a la hipereosinofilia es indistinguible en las diferentes causas de hipereosinofilia, leucemia, reacción a medicamentos, neoplasias,

parasitosis o síndrome hipereosinofílico idiopático. Aunque diversas enfermedades que cursan con eosinofilia pueden causar idénticas formas de compromiso cardíaco, algunos pacientes con eosinofilia sostenida nunca desarrollarán enfermedad cardíaca.<sup>4, 31</sup>

El daño cardíaco es variable, pudiendo evolucionar desde una necrosis temprana a una subsecuente trombosis y fibrosis.<sup>31</sup>

Los hallazgos cardíacos típicos consisten en fibrosis endomiocárdica y trombosis mural, más frecuentemente a nivel de las puntas de ambos ventrículos. La trombosis puede extenderse a los tractos de salida de las válvulas auriculoventriculares, produciendo insuficiencia valvular. La insuficiencia cardíaca congestiva puede ser el resultado de las anomalías valvulares o de la fibrosis endomiocárdica o de ambas.<sup>4, 31</sup>

#### El daño cardíaco presenta tres estadios:

- Estadío necrótico precoz
- Estadío trombótico con desarrollo de trombos intracavitarios
- Estadío fibrótico con desarrollo de fibrosis endomiocárdica y daño de válvulas auriculoventriculares.<sup>4, 11</sup>

#### • Estadío necrótico

La duración de la eosinofilia generalmente es corta, con una media de 5.5 semanas.

Usualmente este estadio es asintomático y no se reconoce clínicamente ni se diagnostica.

En esta fase se produce daño del endocardio e infiltración del miocardio por eosinófilos y linfocitos y hay evidencia histopatológica de necrosis miocárdica, microabscesos por eosinófilos y degranulación eosinófila.

Los estudios ecocardiográficos y angiográficos no detectan anomalías en este estadio y se requiere la biopsia endomiocárdica, usualmente del ventrículo derecho, para realizar el diagnóstico.

El tratamiento con corticoides puede acelerar la recuperación y prevenir la evolución hacia la fibrosis miocárdica.<sup>4, 28, 31</sup>

#### • Estadío trombótico

Suele presentarse más tardíamente con una duración promedio de la eosinofilia de aproximadamente 10 meses.

Involucra la formación de trombos a nivel del endocardio dañando uno o ambos ventrículos y ocasionalmente las aurículas. Son frecuentes las trombosis a nivel de las válvulas auriculo ventriculares.<sup>4, 28, 31</sup>

#### • Estadío fibrótico

Se presenta en pacientes con eosinofilia prolongada de aproximadamente 24.5 meses.

Consiste en una cicatrización progresiva de las lesiones. Afecta principalmente al aparato sub-valvular de la válvula mitral y/o tricúspide condicionando insuficiencia grave y fibrosis endomiocárdica lo que pro-

duce miocardiopatía restrictiva.

Los pacientes con síndrome hipereosinofílico con compromiso cardíaco suelen presentarse más frecuentemente en los estadios tardíos trombótico y fibrótico.<sup>4, 28, 31</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- Disnea
- Dolor torácico
- Signos de insuficiencia cardíaca congestiva
- Signos de insuficiencia mitral
- Cardiomegalia
- Inversión de ondas T<sup>31</sup>

#### Exámenes complementarios

• Electrocardiograma: Puede evidenciar arritmias, siendo este dato inespecífico.

• Ecocardiograma bidimensional: Método de diagnóstico de mayor sensibilidad. Detecta anomalías en aproximadamente el 50% de los pacientes con síndrome hipereosinofílico. Las alteraciones ecocardiográficas varían según el estadio en el que se encuentren los pacientes, no encontrándose hallazgos patológicos en la fase necrótica. Las alteraciones más frecuentemente observadas en los pacientes con alteraciones ecocardiográficas son:

- **Adelgazamiento del endocardio: 12%**
- **Trombo apical en el ventrículo izquierdo: 24%**
- **Trombo apical en el ventrículo derecho: 20%**
- **Compromiso del aparato subvalvular de la válvula mitral: 20%**
- Compromiso tricuspídeo: 10%
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo: 10%
- Dilatación del ventrículo izquierdo: 14%
- Derrame pericárdico: 18%

Las primeras cuatro alteraciones son los hallazgos más característicos a nivel ecocardiográfico.<sup>32, 33</sup>

• Medición de troponina sérica: los niveles incrementados de la troponina cardíaca sérica han mostrado correlacionarse con la presencia de miocardiopatía en el síndrome hipereosinofílico y estudios recientes han sugerido un rol predictivo de shock cardiogénico en relación con el tratamiento con imatinib<sup>4</sup>

- Angiografía
- Biopsia endomiocárdica:

Permite la confirmación del diagnóstico.

La evaluación histopatológica del corazón de los pacientes con síndrome hipereosinofílico o leucemia eosinofílica crónica muestra cuatro características dominantes:

1) Fibrosis endocárdica y adelgazamiento, incluyendo el compromiso a nivel valvular y subvalvular mitral

2) Trombos murales y tejido de granulación en el endocardio con extensa infiltración por eosinófilos

3) Compromiso trombótico y fibrótico de pequeños vasos coronarios intramurales, incluyendo células inflamatorias y eosinófilos

4) Infiltración eosinofílica del endocardio y, en algunos casos, del miocardio.<sup>4</sup>

En el pasado, el pronóstico del síndrome hipereosinofílico era muy pobre, hay reportes de mediados de los años setenta en que la supervivencia a tres años era de 12%.<sup>31</sup> En la actualidad debido a avances en el tratamiento, éste ha mejorado significativamente aunque depende del estadio al momento del diagnóstico. La causa principal de muerte es insuficiencia cardíaca grave y en algunos casos han sido arritmias, por lo que el pronóstico depende principalmente del diagnóstico oportuno y del grado de cardiopatía. Desafortunadamente la magnitud de ésta no está relacionada con la cifra de eosinófilos en sangre.<sup>31</sup>

## II. Manifestaciones pulmonares

El compromiso pulmonar ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes y presenta características no específicas que pueden incluir más frecuentemente:

Tos: Es el síntoma más frecuente. Suele presentarse en forma crónica y persistente y es principalmente nocturna. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con el asma bronquial.

- Derrame pleural
- Infiltrados pulmonares en la tomografía computada de tórax (infiltrados intersticiales, nódulos pequeños).

El cuadro respiratorio debe distinguirse del edema pulmonar producido por compromiso cardíaco.

Las manifestaciones respiratorias pueden deberse a: aspectos secundarios a la insuficiencia cardíaca congestiva, infiltración y secuestro de eosinófilos en el tejido pulmonar o a embolia pulmonar originada a partir de trombos ventriculares. La tos suele ser el síntoma dominante.<sup>34, 35, 36, 37</sup>

### Métodos diagnósticos

*Radiografía / tomografía computada de tórax:* Se presentan infiltrados pulmonares en el 14 al 28% de los pacientes. Pueden ser locales o difusos sin preferencia por regiones pulmonares específicas. Además pueden presentarse nódulos pulmonares y derrame pleural.<sup>38</sup>

*Lavado broncoalveolar:* la eosinofilia puede ser leve contrastando con los altos recuentos de eosinófilos en sangre periférica.<sup>31</sup>

*Estudio funcional respiratorio:* puede dar un patrón obstructivo o a veces mixto.<sup>31</sup>

*Biopsia pulmonar:* revela infiltración eosinofílica.<sup>31</sup>

### Diagnóstico diferencial

En algunos pacientes el compromiso pulmonar puede ser la única manifestación sistémica que acompaña el cuadro periférico de hipereosinofilia planteando el diagnóstico diferencial con otros cuadros eosinofílicos pulmonares con los que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un incremento del número de eosinófilos en sangre periférica o tejido pulmonar en algún momento de su evolución.<sup>5</sup>

## III. Manifestaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas se presentan en el 50% de los casos aproximadamente. Éstas pueden ser de tres tipos principalmente:

- Accidente cerebrovascular isquémico: puede producirse por embolias en sistema nervioso central a partir de trombos intracardíacos originados más frecuentemente a nivel del ventrículo izquierdo y menos frecuentemente en el ventrículo derecho asociado a foramen oval permeable. Los pacientes pueden experimentar desde accidentes isquémicos transitorios a infartos cerebrales establecidos, los que pueden ser múltiples y recurrentes.

Estos episodios tromboembólicos pueden desarrollarse previo a que la enfermedad cardíaca sea demostrable por ecocardiografía y puede ser la manifestación de presentación del síndrome hipereosinofílico o la leucemia eosinofílica crónica.

Aunque el tratamiento anticoagulante se inicia usualmente con acenocumarol o warfarina, no son infrecuentes los episodios de recurrencia en adecuado rango de anticoagulación.

- Disfunción primaria de sistema nervioso central: los pacientes pueden presentarse encefalopáticos, mostrando cambios en la conducta, confusión, ataxia, pérdida de memoria y pueden presentar signos de piramidalismo, como ser incremento en el tono muscular, hiperreflexia y signo de Babinski positivo. Pueden persistir por meses alteraciones cognitivas. Con menor frecuencia ocurren convulsiones, hemorragia en sistema nervioso central y demencia. Las bases anatómicas o patológicas para el compromiso difuso de sistema nervioso central se desconoce.

La meningitis eosinofílica es poco frecuente. La infiltración por eosinófilos en cerebro o meninges es más sugestivo de leucemia eosinofílica crónica.

- Neuropatía periférica: es la forma más frecuente de compromiso neurológico. Ocurre en más de la mitad de los pacientes con manifestaciones neurológicas. Suelen presentar una polineuropatía sensitiva, y con menor frecuencia motora o mixta, que puede ser simétrica o asimétrica. Otras formas de neuropatía son la mononeuritis múltiple y radiculopatía.<sup>4, 31</sup>

#### IV. Manifestaciones cutáneas

La piel es uno de los órganos más frecuentemente comprometidos, presentándose manifestaciones cutáneas en más del 50% de los pacientes

Las manifestaciones más frecuentes pueden ser de dos tipos:

- Nódulos, pápulas y máculas pruriginosas
- Lesiones angioedematosas y urticarianas

Los pacientes que experimentan angioedema y urticaria tendrían un curso benigno sin complicaciones cardíacas ni neurológicas y buena respuesta al tratamiento corticoideo. Hay un subgrupo de pacientes con angioedema cíclico y eosinofilia que se consideran que tienen un síndrome angioedema episódico con eosinofilia que es diferente del síndrome hipereosinofílico.

En pacientes con síndrome hipereosinofílico que presentan lesiones papulares o nodulares, las biopsias dérmicas muestran usualmente un infiltrado celular mixto sin signos de vasculitis formado por eosinófilos, neutrófilos y células mononucleares. Estas lesiones suelen mejorar paralelamente con la respuesta a los tratamientos sistémicos del síndrome hipereosinofílico. Pacientes con síndrome hipereosinofílico con prurito acuagénico y numerosos nódulos y pápulas induradas tienen respuestas al tratamiento con PUVA. Otras estrategias terapéuticas para el manejo de las lesiones papulonodulares y el prurito acuagénico son los glucocorticoides, la dapsona y el cromoglicato sódico.<sup>31</sup>

Otro tipo de complicaciones que se presentan a nivel mucocutáneo son las lesiones ulcerativas. Pueden presentarse en forma prodrómica al síndrome hipereosinofílico y se asocian a mal pronóstico. Estas lesiones ulcerativas pueden ocurrir en la boca, nariz, faringe, pene, esófago, estómago y ano. Las biopsias demuestran sólo un infiltrado celular mixto no específico. Estas úlceras evolucionan en forma independiente al resto de las manifestaciones clínicas del síndrome hipereosinofílico y responden adecuadamente al tratamiento con interferón alfa.<sup>31</sup>

#### V. Manifestaciones oculares

Las alteraciones visuales no son frecuentes e incluyen:

- Arteritis retiniana
- Vasculitis
- Microtrombos

El síntoma más frecuente es la visión borrosa.<sup>4, 31</sup>

#### VI. Manifestaciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal puede estar comprometido en el síndrome hipereosinofílico y aproximadamente el 20% de los pacientes pueden presentar en algún momento diarrea. La gastritis eosinofílica, enterocolitis o colitis pueden estar presentes. La pancreatitis y la

colangitis esclerosante ocurren raramente. El compromiso hepático incluye la hepatitis crónica activa y el síndrome de Budd Chiari que ocurre por la obstrucción de venas hepáticas.<sup>11, 31</sup>

#### VII. Manifestaciones reumatológicas

En pacientes con síndrome hipereosinofílico pueden ocurrir artralgiyas y artritis. La artritis suele ser no erosiva y compromete generalmente a las grandes articulaciones.

Otra manifestación es el fenómeno de Raynaud que puede llevar a la necrosis digital.<sup>11, 31</sup>

#### Diagnóstico

##### Evaluación del paciente con eosinofilia

Tefferi propone 3 pasos para realizar la evaluación de un paciente con eosinofilia

**Primer paso:** excluir causas secundarias de eosinofilia

El primer paso en la evaluación del paciente con eosinofilia es la exclusión de posibles causas secundarias. Dicho estudio debe incluir

- Interrogatorio detallado y examen físico completo

El interrogatorio debe estar dirigido hacia:

- Antecedentes alérgicos
- Antecedentes medicamentosos
- Evaluación del medio epidemiológico para parasitosis

- Antecedentes de viajes

• Hemograma completo con recuento leucocitario diferencial y evaluación del frotis de sangre periférica

- Tests para evaluar función renal y hepática
- Orina completa
- Volumen de sedimentación globular
- Tests serológicos: anticuerpos anti-núcleo, factor reumatoideo, anticuerpos anti-DNA, serología para HIV

• Cuantificación total de los niveles de inmunoglobulina E

• Estudio coproparasitológico seriado, test de Graham, aspirado duodenal

• Tests serológicos dirigidos hacia Strongyloides, Trichinella, Toxocara, Entamoeba Histolytica y Echinococcus

**Segundo paso:** Evaluación de eosinofilia clonales

Una vez que la eosinofilia reactiva se considera poco probable, se debe realizar el estudio de la médula ósea con estudio citogenético y molecular apropiado. Los datos en sangre periférica que orientan hacia la presencia de una eosinofilia clonal son macrocitosis, monocitosis, fórmula leucocitaria con desviación a la izquierda, presencia de blastos circulantes y trombo-

citosis. Los cambios histológicos que sugieren eosinofilia clonal son marcada mieloproliferación disematopoyesis, incluyendo displasia megacariocítica y granulocítica y fibrosis reticulínica. Los aspectos histológicos que diferencian a la eosinofilia clonal del síndrome hipereosinofílico idiopático no siempre son precisos.

La intensa eosinofilia medular puede dificultar la identificación de poblaciones neoplásicas de monocitos y mastocitos. Por lo tanto el examen de la médula ósea en pacientes con sospecha de síndrome hipereosinofílico idiopático se debe acompañar de inmunohistoquímica para triptasa e inmunofenotipo para mastocitos.

La detección de anomalías citogenéticas clonales confirma el diagnóstico de eosinofilia clonal, pero su ausencia no lo descarta. Además los resultados del estudio citogenético pueden revelar la presencia de un marcador molecular que predice la respuesta al tratamiento con imatinib. Sin embargo los métodos citogenéticos no siempre son capaces de revelar las lesiones moleculares sensibles a imatinib, requiriéndose estudios moleculares adicionales.

En la actualidad Tefferi recomienda realizar estudio de FISH o RT-PCR para la detección de FIP1L1-PDGFR en todos los pacientes con eosinofilia prominente y en aquellos con sospecha de mastocitosis sistémica o síndrome hipereosinofílico.

Estudios adicionales que deben realizarse durante la evaluación de eosinofilia primaria incluyen:

- Triptasa sérica: un nivel incrementado sugiere mastocitosis sistémica
- Inmunofenotipo de células T y análisis del rearrreglo del gen del receptor de células T: un test positivo sugiere un desorden subyacente de células T clonal o con inmunofenotipo aberrante y justifica el dosaje de IL-5 así como la consideración de tratamiento dirigido hacia las células T.
- IL-5 sérica: un nivel elevado requiere una cuidadosa evaluación de la médula ósea, así como también estudios del rearrreglo del gen del receptor de células T para determinar la presencia de enfermedad clonal de células T
- Niveles de inmunoglobulina E sérica: pacientes con niveles elevados de Inmunoglobulina E tienen bajo riesgo de desarrollar daño cardíaco por la eosinofilia.

**Tercer paso:** Evaluación del daño de órganos blanco

Adicionalmente a la búsqueda de la causa de la eosinofilia, la evaluación inicial debe incluir tests de laboratorio que permitan determinar el posible daño tisular mediado por la eosinofilia. Los tests no invasivos que se deberían realizar son:

- Radiografía de tórax
- Examen funcional respiratorio

- Ecocardiograma
- Medición de troponina sérica

La biopsia tisular revela infiltrados eosinofílicos, depósitos de proteínas eosinófilas, así como también necrosis y apoptosis<sup>4, 24, 40</sup>

## Manejo de la Hipereosinofilia

Para un adecuado tratamiento y control del síndrome hipereosinofílico se requiere la identificación precisa de su etiología, siendo el manejo diferente en la hipereosinofilia reactiva, clonal e idiopática.

### 1. Hipereosinofilia reactiva

Requiere el tratamiento de la patología de base.

### 2. Hipereosinofilia clonal

Su manejo dependerá de las causas de la proliferación:

#### a) Hipereosinofilia asociada a enfermedades oncohematológicas:

El manejo debe enfocarse en la patología principal, por ejemplo, en la leucemia aguda se utiliza el esquema clásico de inducción con drogas quimioterápicas y en la leucemia mieloide crónica está indicado el tratamiento con Imatinib.<sup>12</sup>

#### b) Hipereosinofilia por proliferación clonal de eosinófilos:

La identificación de clonalidad a través de los rearrreglos moleculares que comprometen al PDGFR y la desregulación de su actividad tirosina kinasa como responsable de la proliferación, han postulado al Imatinib como una terapéutica eficaz para este tipo de patología, dado el poder inhibitorio que tiene esta droga sobre la actividad de tirosina kinasa de dicho receptor.<sup>18</sup>

El Imatinib es una droga que bloquea la señal de traducción de determinadas oncoproteínas con actividad de tirosina kinasa: el bcr/abl; el receptor c-Kit. y el PDGFR.<sup>3</sup> Actúa a nivel del dominio kinasa, al interferir con la unión de ATP, imprescindible para la fosforilación del aminoácido tirosina.<sup>4</sup>

Su eficacia en el síndrome hipereosinofílico ha sido establecida principalmente a través de de varios reportes de casos y pequeñas series de pacientes.

El primer caso de tratamiento con imatinib a un paciente con síndrome hipereosinofílico idiopático fue publicado por Schaller y Burkland en el año 2001. El paciente había sido resistente o no había tolerado la terapia inicial que incluyó glucocorticoides, hidroxiurea e interferón alfa. Fue tratado con imatinib teniendo en cuenta la eficacia de esta droga en la leucemia mieloide crónica y sosteniendo la hipótesis de que las dos entidades pudiesen compartir similares mecanismos fisiopatológicos. El paciente logró una rápida remisión

completa en pocos días con una dosis diaria de 100 mg de imatinib al día 35 de iniciada la terapia.<sup>24</sup>

A partir de los reportes de casos de síndromes hipereosinofílicos exitosamente tratados con imatinib, Cools y colaboradores<sup>29</sup> postularon la asociación del síndrome hipereosinofílico con la activación constitutiva de una tirosina kinasa y realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la respuesta al imatinib en pacientes con síndrome hipereosinofílico y las bases moleculares de la misma.

El estudio realizado entre junio de 2001 y octubre de 2002 incluyó 17 pacientes, 16 con diagnóstico de síndrome hipereosinofílico y 1 paciente con diagnóstico de leucemia aguda desarrollada rápidamente a partir del mismo síndrome. De los 17 pacientes, 11 fueron tratados con imatinib. 9 de los 11 pacientes tratados presentaron en el análisis citogenético un cariotipo normal, 1 paciente tuvo una traslocación 1;4 (q44;q12), y el paciente con la leucemia presentó un cariotipo complejo con trisomía de los cromosomas 8 y 9, deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del 6q) y material adicional en el brazo largo del cromosoma 2 (add2q); todos los pacientes fueron negativos para la traslocación 9;22.

Los pacientes tratados con imatinib recibieron una dosis que varió entre 100 a 400 mg/día. Los resultados mostraron que de los 11 pacientes tratados, 10 alcanzaron una respuesta hematológica completa luego de una media de 4 semanas de tratamiento. La duración media de la respuesta fue de 7 meses (rango entre 3 a 15 meses). 1 de los 10 pacientes tuvo sólo una respuesta transitoria que duró varias semanas y no respondió al incremento de la dosis del Imatinib.

Las bases moleculares para la respuesta en la mayoría de los pacientes fue la inhibición de la tirosina kinasa generada por la fusión de los genes FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , generada por una deleción intersticial en el cromosoma 4q12. El análisis molecular por PCR detectó el producto de fusión FLIP1L1-PDGFR  $\alpha$  en 5 de los 11 pacientes tratados con Imatinib, mientras que en 4 de los 6 pacientes no tratados con la droga el rearrreglo también fue positivo, por lo que la incidencia del FIP1L1-PDGFR $\alpha$  en el estudio fue de 56% (9 de 16 pacientes).

Otra cuestión que se determinó en este estudio fue que in vitro el FIP1L1-PDGFR $\alpha$  es más sensible a la inhibición por imatinib que el BCR/ABL, lo que se correlaciona con el requerimiento de dosis menores de Imatinib para el tratamiento del síndrome hipereosinofílico (100 mg/día) en comparación con el de la leucemia mieloide crónica (400 mg/día).

Por lo tanto este estudio permitió demostrar que el dominio kinasa del PDGFR  $\alpha$  es el blanco directo del imatinib en esta patología.

La serie más extensa es la publicada por *Martinelli*

y *colaboradores*,<sup>42</sup> quienes trataron con imatinib (100 a 400 mg diarios) a 59 pacientes con síndrome hipereosinofílico incorporados en un estudio multicéntrico, italiano, de fase II. En todos los casos se efectuaron análisis moleculares sobre la expresión de los transcritos quiméricos FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , TEL-PDGFR $\beta$  y FGFR1-BCR, y se encontró que el 45% de los pacientes eran FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positivos.

Al mes de iniciado el tratamiento con imatinib, se observó una remisión hematológica completa en todos los pacientes FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positivos. En el 68% de los pacientes que presentaban este gen de fusión se produjo una remisión molecular completa a los 3 meses de iniciado el tratamiento, caracterizada por la desaparición de esta mutación comprobada según técnica de RT-PCR cualitativa.

En los pacientes que eran FIP1L1-PDGFR $\alpha$  negativos hubo mejoría hematológica en el 22% y remisión completa hematológica en el 2% de los pacientes.

La media de seguimiento fue de 4 meses. No se observó toxicidad significativa durante este tratamiento. Este trabajo representa la serie más importante de pacientes con síndrome hipereosinofílico tratados con imatinib con fuerte evidencia de eficacia hematológica y molecular y ausencia de toxicidad significativa a largo plazo.

Este estudio sostiene el uso de imatinib como primera línea de tratamiento en pacientes con síndrome hipereosinofílico FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positivos.

La respuesta clínica al Imatinib suele ser rápida, con la normalización en los recuentos de eosinófilos generalmente dentro de la primera semana de iniciado el tratamiento y la reversión de los signos y síntomas dentro del primer mes. La excepción es el compromiso cardíaco, el cual es irreversible salvo que el tratamiento sea comenzado antes de la fibrosis, ya que una vez instaurada, conduce a un daño anatómico permanente. La tasa de repuesta es cercana al 100%, con solamente 2 casos reportados de resistencia adquirida, ambos asociados con la sustitución T6741 en el dominio de unión al ATP del PDGFR  $\alpha$ .<sup>9</sup>

Los efectos adversos del Imatinib incluyen intolerancia gastrointestinal, alteración de las enzimas hepáticas, mielosupresión, rash, edema y aumento de peso. Son generalmente moderados y raramente provocan la discontinuación de la terapia. Sin embargo se ha observado en al menos un paciente con síndrome hipereosinofílico una insuficiencia cardíaca aguda seguida del tratamiento con Imatinib. Por lo tanto se ha recomendado que en pacientes con signos sugestivos de miocarditis en el electrocardiograma, ecocardiograma o niveles altos de troponina, debe asociarse el tratamiento concomitante con corticoides.<sup>9, 43</sup>

Quedan por determinar dos interrogantes muy importantes con respecto a esta droga:

a) La eficacia a largo plazo, ya que la recaída o bien la resistencia al imatinib podrían desarrollarse por la adquisición de una mutación puntual en el dominio que une ATP en la proteína de fusión: T674I (que es análoga a la sustitución T315I en la kinasa ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica) que confiere resistencia al Imatinib.<sup>29</sup>

b) La habilidad de la droga de revertir el daño de órgano blanco provocado por los eosinófilos. Si bien existe una normalización en los recuentos de eosinófilos en sangre periférica y una mejoría en la clínica de los pacientes, las anormalidades cardíacas persisten a pesar del tratamiento.<sup>3</sup>

#### Uso del imatinib en hipereosinofilia clonal asociada a rearrreglos de los genes PDGFRB y FGFR1

El tratamiento con imatinib es también efectivo en eosinofilia clonal asociada a mutaciones del PDGFRB. La dosis que se usa es mayor (400 mg/día) y se desconoce si dosis menores tienen el mismo efecto. Se han reportado remisiones hematológicas y citogénicas.<sup>40</sup>

El imatinib no ha demostrado ser efectivo en los síndromes hipereosinofílicos asociados a rearrreglos del gen FGFR1, pero éstos pueden presentar una respuesta, al menos parcial, a otros inhibidores de tirosina kinasas, por ejemplo el PKC412.<sup>40</sup>

### **3. Síndrome Hipereosinofílico Idiopático:**

Aunque actualmente no existe un tratamiento universalmente aceptado para el manejo del síndrome hipereosinofílico, podrían establecerse tres objetivos principales en el manejo del cuadro:

- I. Reducción de los recuentos de eosinófilos en los tejidos y en sangre periférica.
- II. Prevención del daño de órgano blanco
- III. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes de riesgo.<sup>3</sup>

#### **Indicaciones de tratamiento:**

Dependerá del cuadro clínico

#### **Pacientes sin evidencia de disfunción de órgano blanco**

No existe un consenso sobre la conducta a seguir en este tipo de pacientes. Se podría argumentar que instaurando un tratamiento específico, se evitaría el daño tisular provocado por la exposición crónica de los tejidos a los eosinófilos. Sin embargo no hay estudios sistemáticos que apoyen esta teoría, y se debe tener en cuenta de que una terapia a largo plazo expone a los potenciales efectos colaterales de las drogas utilizadas. Para algunos autores el monitoreo es una posibilidad en pacientes asintomáticos, independientemente del recuento de eosinófilos. En este grupo de pacientes se recomienda un control de troponina cada

3-6 meses y un ecocardiograma cada 6-12 meses.<sup>5,40</sup> Otros autores, en cambio, recomiendan que los niveles de eosinófilos mayores de 1500-2000/mm<sup>3</sup> serían una indicación para iniciar tratamiento.<sup>4,18</sup>

#### **Pacientes con compromiso de órganos blanco**

Requieren un tratamiento intensivo. La modalidad de tratamiento recomendada es una terapia prolongada, que ha demostrado ser el método más efectivo para prevenir el daño en órgano blanco, en comparación con los tratamientos intensivos que tienen como objetivos alcanzar la remisión completa.<sup>3</sup>

#### **Opciones terapéuticas**

##### **1) Glucocorticoides**

Los corticoides son considerados la primera línea de tratamiento en pacientes sintomáticos con síndrome hipereosinofílico idiopático.<sup>3, 5, 9, 18, 43</sup> La dosis de inicio no ha sido estudiada, pero la mayoría de los autores sugieren comenzar con dosis de prednisona superiores a los 40 mg/día.<sup>9</sup> Una vez que los niveles de eosinófilos disminuyen, la dosis de corticoides debe ser descendida progresivamente.<sup>3, 43</sup>

La respuesta a los corticoides suele ser rápida, a menudo en el primer día de tratamiento y si la eosinofilia no es controlada, la continuación del tratamiento probablemente carezca de valor. La tasa de respuesta suele ser cercana al 70%, pero las recaídas luego de la suspensión de la droga son frecuentes y la necesidad de una droga sustituta o concomitante puede requerirse.<sup>5</sup>

Los predictores de la respuesta al tratamiento glucocorticoideo son: el angioedema, el descenso profundo de los eosinófilos 4 a 12 hrs. después de 60 mg de prednisona, niveles aumentados de inmunoglobulina E y ausencia de hepatoesplenomegalia.<sup>42</sup> Generalmente la falta de respuesta incluye a pacientes que presentan de inicio esplenomegalia y disfunción cardíaca y neurológica.<sup>3</sup>

La acción de los corticoides en el síndrome hipereosinofílico idiopático involucra diversos mecanismos:

- a. La inhibición en la síntesis de citocinas y quemoquinas que participan en la maduración y activación de los eosinófilos.
- b. Inducción de apoptosis de los eosinófilos al bloquear la acción de la Interleukina-5 y el GM-CSF en el desarrollo de los eosinófilos.
- c. Redistribución de los eosinófilos de la sangre periférica al bazo y los ganglios linfáticos.
- d. Disminución de los niveles de Eotaxina.<sup>3</sup>

La principal limitación en el uso de los corticoides son los efectos adversos que se producen en la terapia a largo plazo. Entre ellos se destacan: osteoporosis, miopatía, diabetes, fenotipo cushingoides, cataratas y

alteración del crecimiento en los niños. Por lo tanto no son recomendados en niños o en tratamientos prolongados, debiendo utilizarse otras alternativas.<sup>3</sup>

## 2) Agente Citotóxicos

Los agentes citotóxicos han sido considerados la segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que persisten con daño de órgano blanco a pesar del tratamiento con corticoides.

Los recuentos de eosinófilos bajan por la inhibición que producen estas drogas en la síntesis de ADN en las células de la médula ósea.<sup>3,5</sup>

La *Hidroxiurea* es la droga usada con mayor frecuencia, con dosis que oscilan entre 1 y 3 grs.<sup>3,43</sup> y aunque algunos pacientes responden a bajas dosis, la mayoría requiere de altas dosis para un adecuado control de la eosinofilia.<sup>9</sup> Su efecto terapéutico se observa generalmente en al menos dos semanas después del inicio del tratamiento, por lo que no es eficaz cuando se requiere un efecto rápido.<sup>9,43</sup>

La toxicidad de la droga limita su utilidad como monoterapia, sobre todo al incrementar la dosificación.<sup>9,43</sup> Los efectos adversos suelen ser serios y la tolerancia tiende a ser bastante pobre. Los más comunes son la plaquetopenia, la anemia, la leucemogénesis y la intolerancia digestiva.<sup>3</sup>

La combinación (a dosis de 500 mg) con Interferón alfa parece ser efectiva para descender los recuentos de eosinófilos sin aumentar los efectos adversos.<sup>42</sup> Más recientemente se reportó un paciente en el cual la combinación con Imatinib condujo a un tratamiento exitoso.

La *Vincristina* presenta menor toxicidad sobre la médula ósea, por lo que se la prefiere en aquellos pacientes con reserva medular disminuía.<sup>3</sup> Se utiliza a dosis de 1 a 2 mg por vía endovenosa y puede ser eficaz rápidamente en la disminución de recuentos extremadamente altos de eosinófilos. Su uso prolongado puede provocar neuropatía periférica, difícil de distinguir de la causada por la hipereosinofilia.

Otras que han sido utilizadas con resultados variables son: Ciclofosfamida, Busulfán, Metrotexate, Clorambucilo, 6-tioguanina, citarabina y cladribine.<sup>3,43</sup>

## 3) Terapia Inmunomoduladora

El *interferón alfa* actúa como modificador de la respuesta biológica de los eosinófilos por medio de:

- Inhibición de la quimiotaxis.
- Disminución de la producción de peróxido de hidrogeno en respuesta a diversos estímulos
- Efectos indirectos sobre factores de crecimiento y citokinas que regulan la producción de eosinófilos: inhibición de la síntesis de GM-CSF, IL-5 por células CD3-CD4+.<sup>3</sup>

El tratamiento con Interferón alfa está asociado con una mejoría clínica, biológica y citogenética en algunos pacientes con síndrome hipereosinofílico.<sup>3</sup> La remisión se evidencia con una mejoría clínica y del daño de órgano blanco, incluyendo la hepatoesplenomegalia, las complicaciones cardíacas y tromboembólicas, las úlceras mucosas y el compromiso cutáneo.<sup>18</sup> Sin embargo, raramente los pacientes han mantenido la remisión por largos períodos de tiempo luego de suspender el tratamiento.<sup>9</sup>

Los regímenes utilizados varían en su dosificación y han resultado ser muy eficaces en aquellos pacientes refractarios a la terapia estándar. Se utilizan dosis iniciales de 3 millones de UI tres veces por semana<sup>5</sup>, pero como la disminución de los recuentos de eosinófilos no son evidentes luego de varias semanas de tratamiento, alcanzar la dosis efectiva puede llevar varios meses.<sup>43</sup> La condición limitante para el uso del interferón es la necesidad de inyecciones subcutáneas repetidas y sus efectos adversos, que al ser muy frecuentes pueden alterar la calidad de vida de los pacientes y el mantenimiento de la terapia a largo plazo. Dentro de los más frecuentes se describen: cefalea, fatiga, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, depresión, irritabilidad, ansiedad, insomnio, alopecia.<sup>3</sup>

Se lo considera una opción terapéutica dentro de la segunda línea de tratamiento en pacientes refractarios a los corticoides.<sup>3</sup> La asociación con hidroxiurea parece potenciar sus acción sin incrementar los efectos adversos por lo que esta combinación puede ser válida en casos de intolerancia.<sup>43</sup>

La *ciclosporina* ha sido utilizada ocasionalmente en pacientes con síndrome hipereosinofílico, usualmente en combinación con corticoides. Su uso está basado en la inhibición de la activación de los linfocitos T, por bloqueo de la acción anti-apoptótica de la interleukina 2. En una pequeña serie de pacientes publicada por Zabel y colaboradores fue efectiva en reducir los recuentos de eosinófilos, disminuir la sintomatología y descender las dosis de corticoides. Sin embargo, la ciclosporina está asociada con frecuentes efectos adversos a nivel renal, cardiovascular, y en sistema nerviosos central y requiere monitoreo de las concentraciones séricas de la droga.<sup>3</sup>

## 4) Imatinib

La utilidad del imatinib en pacientes sin el rearrreglo FIP1L1-PDGFR $\alpha$  continúa siendo controvertido, aunque algunos pacientes han demostrado alguna respuesta.<sup>43</sup> Con dosis bajas (100 mg/día), pocos pacientes han alcanzado remisiones duraderas, pero con dosis de 400 mg, algunos pacientes han obtenido una buena respuesta que se mantuvo en el tiempo.<sup>5</sup> La tasa de respuesta es de aproximadamente el 40% lo que in-

dicaría en estos pacientes la existencia de otra enzima con actividad tirosina kinasa desregulada aún no determinada.<sup>3, 29</sup>

### 5) Trasplante Alogénico de Médula Ósea.

El trasplante alogénico de médula ósea ha sido utilizado exitosamente en varios pacientes con síndrome hipereosinofílico, con una media de supervivencia libre de enfermedad que osciló entre 8 meses y 5 años.<sup>18</sup> Sin embargo, la morbimortalidad del procedimiento continúa siendo considerable.<sup>43</sup> Si bien su rol no está bien establecido, esta modalidad de tratamiento debería reservarse para aquellos pacientes con daño de órgano blanco progresivo luego de haberse utilizado todas las opciones terapéuticas previamente mencionadas.<sup>9, 43</sup>

### 6) Anticuerpos Monoclonales

#### - Anticuerpos anti - interleukina 5

Dos anticuerpos Monoclonales contra la Interleukina-5 han sido recientemente desarrollados como blanco contra los eosinófilos al interferir en la interacción de la interleukina con su receptor:

- **Mepolizumab:** es un anticuerpo de ratón del subtipo IgG1/kappa que bloquea la unión de la interleukina 5 a la subunidad alfa del receptor de membrana expresado en los eosinófilos.

- **SCH55700:** es un anticuerpo de ratón del subtipo IgG4/kappa que neutraliza a la Interleukina -5 al unirse a sus aminoácidos 89-92.

Ambos anticuerpos tienen un excelente perfil de tolerancia con baja incidencia de efectos adversos y son eficaces en la reducción de los niveles de eosinófilos en sangre por un período de tiempo prolongado.<sup>44</sup>

El principal problema efecto adverso estaría relacionado con la posibilidad de una hipereosinofilia rebote, luego de un tiempo variable de tratamiento.<sup>24</sup>

Los efectos de los anticuerpos monoclonales han sido recientemente reportados en pequeñas series de casos refractarios a primera línea de tratamiento y más estudios se están realizando actualmente, por lo que los datos sobre su efectividad son limitados.<sup>44</sup>

De todas maneras, de acuerdo a la evidencia disponible serían una alternativa válida para el manejo de la hipereosinofilia, requiriéndose más estudios para determinar su rol en el manejo del síndrome hipereosinofílico idiopático.

#### -Otros anticuerpos monoclonales

Otro de los anticuerpos monoclonales que ha sido utilizado exitosamente, aunque en escasos reportes es el anti-CD52 (Alemtuzumab), el cual podría ser una alternativa en pacientes refractarios a otras terapias.<sup>43</sup>

### 4. Hipereosinofilia mediada por Linfocitos T:

Los objetivos terapéuticos en este grupo de pacien-

tes son:

- Disminuir la síntesis de citocinas por linfocitos anormales
- Controlar la expansión de estas células para prevenir la transformación maligna.<sup>17</sup>

Los *corticoides* reúnen la capacidad de inhibir la producción de citocinas por células CD4+ e interferir con la expansión clonal de linfocitos mediada por interleukina 2 reduciendo su producción y la expresión de su receptor CD25. Esto conduce a un descenso eficaz de los recuentos de eosinófilos en este tipo de presentación del síndrome hipereosinofílico.<sup>17</sup>

El *Interferón alfa* también juega un rol en el manejo de este grupo de pacientes, al antagonizar la respuesta de las células Th2. Actúa preferentemente sobre el clon CD3-CD4+, inhibiendo la producción de IL-5 y por lo tanto su proliferación.

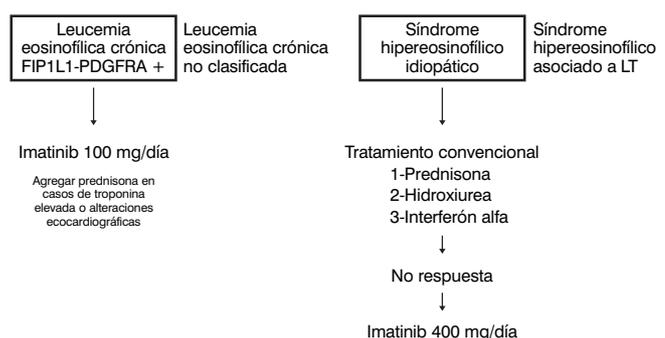
Sin embargo, prolongaría la supervivencia de este subtipo celular al inhibir la apoptosis espontánea lo que produce una ventaja selectiva en el clon patológico. Aún no hay evidencias sobre la importancia clínica de este hallazgo.<sup>3</sup> De todas maneras, dado el potencial maligno de estas células, la monoterapia con interferón alfa debe ser evitada y es precisa su asociación con corticoides.<sup>17</sup>

Con respecto a los *anticuerpos monoclonales anti-Interleukina-5*, existe una amplia racionalidad científica que avalaría el uso de estos agentes en el tratamiento de esta variante del síndrome hipereosinofílico, ya que la expansión de los eosinófilos en esta variedad es claramente provocada por la producción de IL-5.<sup>17</sup>

Otra de anticuerpos monoclonales que puede ser utilizado en esta variedad, es el alemtuzumab dirigido contra el CD 52, que se expresa tanto en el linfocito T como en los eosinófilos. En un reporte reciente, el alemtuzumab, fue efectivo en un paciente hipereosinofilia mediada por linfocitos T, induciendo una rápida normalización en los niveles de eosinófilos y en la mejoría del cuadro clínico.<sup>17</sup>

La hidroxiurea y el Imatinib no tienen un rol en el tratamiento de esta variedad de hipereosinofilia.<sup>1</sup>

### Algoritmo de tratamiento en pacientes con hipereosinofilia



## PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con síndrome hipereosinofílico se ha ido modificando en el tiempo. En la revisión realizada por *Chusid y colaboradores* en 1975<sup>8</sup> la sobrevida media de los pacientes fue de 9 meses y a los 3 años sólo permanecían vivos el 12%. La alta morbimortalidad se atribuyó a la presentación avanzada de estos cuadros y al compromiso cardiovascular. Las muertes en estos pacientes se produjeron más frecuentemente, como consecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva y complicaciones secundarias del compromiso endomiocárdico, incluyéndose endocarditis bacteriana, insuficiencia valvular y secuelas tromboembólicas.

El diagnóstico precoz del síndrome hipereosinofílico y el desarrollo de métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas para la prevención y el manejo de complicaciones cardiovasculares han mejorado considerablemente la evolución clínica y la sobrevida de los pacientes. Un trabajo publicado en el año 1989 reportó una sobrevida del 80% a los 5 años y del 42% a los 15 años.<sup>4</sup>

Aún no están disponibles los datos de la evolución a largo plazo de los pacientes tratados con los nuevos agentes terapéuticos como el imatinib y los anticuerpos monoclonales anti IL-5.

## CONCLUSIONES

Como resultado de esta revisión bibliográfica, podemos concluir que la presencia de un cuadro de hipereosinofilia representa para el médico tratante un desafío desde varios puntos de vista: la comprensión de su fisiopatología, el correcto diagnóstico de un amplia variedad de causas posibles, muy diferentes entre sí, y un adecuado manejo que nos permita prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los síndromes hipereosinofílicos son un grupo heterogéneo de desórdenes que se caracterizan por una gran variedad de patrones de enfermedad. En los últimos años se han desarrollado numerosos avances en relación a la comprensión de la patogénesis molecular de estos desórdenes, lo que permitió realizar esquemas de clasificación que presentan implicancias terapéuticas. Se evolucionó desde los criterios diagnósticos empíricos de Chusid a la clasificación de la Organización Mundial de Salud, la que permite reconocer diferentes tipos de eosinofilia: reactiva, mediada por linfocitos T, idiopática y diversas formas de eosinofilia clonal, tanto relacionadas o no con neoplasias hematológicas. Por último las clasificaciones más recientes, propuestas por Gotlib y Tefferi, permiten identificar subgrupos de pacientes definidos desde el punto de vista molecular. Debido a los importantes avances que siguen realizándose en el campo de la biología molecular, los

sistemas de clasificación estarán sujetos continuamente a las modificaciones que surjan de los mismos. Probablemente en el futuro todos los casos de síndrome hipereosinofílico idiopático sean incorporados en categorías definidas molecularmente.

A partir de los avances mencionados han surgido nuevos tratamientos dirigidos hacia blancos moleculares, como el imatinib y el mepolizumab, los que a través de un mecanismo de acción selectivo tienen el potencial de lograr mejorar la evolución clínica en pacientes con síndrome hipereosinofílico. Más aún, para un futuro cercano, mejores perspectivas podrían esperarse, en la medida que los investigadores puedan definir nuevas alteraciones moleculares que expliquen todos los cuadros de hipereosinofilia y puedan desarrollarse nuevos y más potentes inhibidores para las tirosina kinasas desreguladas, así como otros tratamientos selectivos dirigidos a “blancos terapéuticos”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rothenberg M. E. Mechanisms of Disease: Eosinophilia. **New England Journal of Medicine**. 1998; 338:1592-1600.
2. Kariyawasam H., Robinson D. Eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations. **Seminars in Respiratory Critical Care Medicine**. 2006; 27: 117-127.
3. Wilkins J. H. et al. Hypereosinophilic Syndrome: an update. **American Journal of Hematology**. 2005; 80:148-157.
4. Hoffman R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. Cuarta Edición. Estados Unidos. 2005. Parte V; capítulo 45; 763-786.
5. Tefferi A., Patnaik MM., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. **British Journal of Haematology**. 2006; 133(5):468-92.
6. Gleich G.J. The biology of the eosinophilic leukocyte. **Annual Review of Medicine**. 1993; 44:85-101.
7. Hardy W., Anderson R. The hypereosinophilic syndromes. **Annals of Internal Medicine**. 1968; 68(6):1220-1129.
8. Chusid M., Dale D., West B., Wolff S. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. **Medicine (Baltimore)**. 1975; 54(1):1-27.
9. Klion D. Recent advances in the diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. **Hematology**. 2005; 209-214.
10. Bain B. Hypereosinophilia. **Current Opinion in Hematology**. 2000; 7(1):21-5.
11. Brito-Bapapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. **British Journal of Haematology**. 2003; 121:203-223.
12. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**. 2005; 80(1):75-83.
13. Atías A. Parasitología médica; Cuarta edición; Santiago, Chile; 1999; capítulo 62; 541-546.
14. Leder K., Weller P. Eosinophilia and helminthic infections. **Best Practice and Research Clinical Haematology**. 2000; 13(2):301-17.
15. Pérez-Arellano J., Pardo J., Hernández-Cabrera M., Carranza C., Ángel-Moreno A., Muro A. Manejo práctico de una eosinofilia. **Anales de Medicina Interna (Madrid)**. 2004; 21: 244-252.
16. Vlahakis N., Aksamit T. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Mayo Clinic Proceedings**. 2001; 76: 930-938.
17. Roufousse F., Goldman M., Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants.

- Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.** 2006; 27(2):158-170.
18. Gotlib J. et al. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. **Best Practice and Research Clinical Haematology.** 2006; 19(3):535-569.
  19. Bain B. The idiopathic Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemias. **Haematologica.** 2004; 89(2):133-137.
  20. Bain B. et al. Eosinophilic leukemia and idiopathic hypereosinophilic syndrome are mutually exclusive diagnosis. **Blood.** 2004; 104:3836-3837.
  21. Gotlib J. Molecular classification and pathogenesis of eosinophilic disorders: 2005 update. **Acta Haematologica.** 2005; 114(1):7-25.
  22. Bain B. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. **British Journal of Haematology.** 2003; 122(2):173-179.
  23. Gleich G., Leiferman K. The hypereosinophilic syndromes: still more heterogeneity. **Current opinion in Immunology.** 2005; 17:679-684.
  24. Gotlib J., Cools J., Malone J., Schrier S., Gilliland G., Coutré S. The FIP1L1-PDGFR fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. **Blood.** 2004; 103:2879-2891.
  25. Tefferi A., Pardanani A. Imatinib therapy in clonal eosinophilic disorders, including Systemic Mastocytosis. **International Journal of Hematology.** 2004; 79:441-447.
  26. Bain B. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. **American Journal of Hematology.** 2004; 77:82-85.
  27. Fletcher S., Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. **Current Opinion in Hematology.** 2007; 14(1):37-42
  28. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J., eds. World Health Organization **Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** Lyon, France; 2001: 29-31.
  29. Cools J., DeAngelo D., Gotlib J. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. **New England Journal of Medicine.** 2003; 348: 1201-1214.
  30. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAKV617F era. **Hematology.** 2005; 240-245
  31. Weller P., Bubley G. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. **Blood;** 1994; 83:2759-2779
  32. Ommen S., Seward J., Tajik A. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. **The American Journal of Cardiology.** 2000; 86:110-113.
  33. Shah R., Ananthasubramanian K. Evaluation of cardiac involvement in Hypereosinophilic Syndrome: complementary roles of transthoracic, transesophageal, and contrast echocardiography. **Echocardiography.** 2006; 23(8):689-691.
  34. Winn R., Kllef M., Meyer J. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest.* 1994; 105:656-60.
  35. Alberts W. Eosinophilic interstitial lung disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine.** 2004; 10(5):419-24
  36. Cottin V., Cordier J. Eosinophilic pneumonias. **Allergy.** 2005; 60(7):841-842.
  37. Harley J., Fauci A., Gralnick H. Noncardiovascular findings associated with heart disease in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. **American Journal of Cardiology.** 1983; 52:321-324.
  38. Johkoh T. et al. Eosinophilic Lung Diseases: Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT in 111 Patients. *Radiology.* 2000;216:773-780
  39. Karnak D., Kayacan O., Beder S., Delibalta M. Hypereosinophilic syndrome with pulmonary and cardiac involvement in a patient with asthma. **Canadian Medical Association Journal.** 2003; 168(2): 172 – 175.
  40. Tefferi A. Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia. **Acta Haematologica.** 2005; 114(1):52-60.
  41. Schaller J., Burkland G. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. **Medscape General Medicine.** 2001; 3(5):9.
  42. Martinelli G. et al. Imatinib mesylate can induce molecular complete remission in idiopathic hypereosinophilic syndrome. A phase II multicentric Italian clinical trial. **Blood.** 2005; 106: Abstract 375.
  43. Klion A. et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report; **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** 2006; 117(6):1292-302.
  44. Sutton S. et al. Anti IL-5 and hypereosinophilic syndromes. **Clinical Immunology.** 2005; 115:51-60.

La Revista *Hematología* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). En ella se publicarán trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor, el cual se reserva el derecho de rechazar o introducir -con el conocimiento de los autores- las modificaciones que considere necesarias. Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés. Esta revista está constituida sobre la base de diversas secciones a desarrollar:

- 1) Editorial
- 2) Artículos originales
- 3) Actualizaciones y/o revisiones
- 4) Artículos especiales (compuestos por Comunicaciones breves, Ateneos Anatomoclínicos, Resolución de problemas clínicos, Reporte de casos)
- 5) Imágenes en Hematología
- 6) Correo de lectores
- 7) Información General (Comentarios de libros, revistas o material informativo, congresos, jornadas, información sobre las actividades de interés científico de la Sociedad).



## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

HEMATOLOGIA, Vol. 11 N° 3: 243-244  
Septiembre - Diciembre, 2007

Las **Editoriales** serán solicitadas únicamente por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión no mayor de 2 páginas, con un máximo de 5 citas bibliográficas, figurando al final el nombre del autor, su dirección, código postal, TEL/FAX.

Los **Artículos originales** deberán ser escritos en castellano por triplicado, impresos en papel tamaño A4, con fuentes tamaño 10, 70 caracteres por renglón, 25 líneas por página, numeradas en forma correlativa, incluyendo tablas y bibliografía. Deben ser originales e inéditos en el país. Se podrán publicar en este ítem aquellos trabajos que fueron presentados en reuniones de la SAH, así como también los trabajos de autores argentinos que fueron publicados en revistas extranjeras. Los trabajos publicados en el extranjero podrán ser reproducidos en forma total o parcial por esta revista. El autor deberá solicitar autorización al Editor responsable para tal fin.

La evaluación del contenido científico será efectuada por dos o más árbitros seleccionados, quienes recibirán el trabajo, conservándose su anonimato.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: **a) Título; b) Resúmenes (en hoja aparte); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.**

**Título:** Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el primer nombre, iniciales de los segundos nombres y apellido completo. A continuación el nombre de la institución u hospital donde se realizó el trabajo, la dirección, TEL/FAX y el código postal del autor a quien dirigir la correspondencia.

**Resumen:** Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano y otro en inglés los cuales proporcionarán por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados; y no deben ser más extensos de 200 palabras cada uno. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

**Introducción:** Explicará los fundamentos y objetivos del trabajo Material y métodos: Detallará las características del material, la metodología empleada y el método estadístico utilizado.

**Resultados:** Deberán estar expresados con claridad.

**Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

**Bibliografía:** Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

**Ejemplo:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad.

Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJ Coben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh

Las ilustraciones correspondientes al trabajo como las radiografías, dibujos, registros, etc., deberán presentarse en forma de fotos en blanco y negro, con adecuado contraste, en tamaño de 9 x 12 cm o mayor, numeradas en forma correlativa al dorso, en caracteres arábigos. En hoja aparte se consignarán las leyendas o epígrafes correspondientes. Al dorso de cada fotografía deberá agregarse el nombre del primer autor y título del trabajo.

Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara, numeradas en caracteres romanos y con un título. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Las **Actualizaciones y/o revisiones** serán solicitadas por el Comité Editor. El título, autores, lugar donde se realizó, así como las tablas e ilustraciones guardarán las mismas formas que en los artículos originales.

La sección de **Artículos especiales** estará compuesta por Ateneos Anatómoclínicos, Reporte de casos, Resolución de problemas clínicos y las Comunicaciones breves. Las comunicaciones de casos no deberán exceder de 3 páginas, con un máximo de 3 ilustraciones y de 4 autores. No deberán exceder de 8 citas. En el caso de los ateneos anatómoclínicos se procederá de la misma forma que en los artículos originales.

Las **Comunicaciones breves** no deberán exceder 3 páginas de tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio, incluyendo en las mismas texto, figuras, tablas y bibliografía. Se desarrollarán de la misma forma que en los artículos originales.

**Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer claramente ternas de diversa índole, con especial objetivo docente. Ocuparán 1 página y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse 1 cita bibliográfica haciendo constar sólo el nombre de la revista y su identificación. Los trabajos aceptados para publicación deberán ser enviados en diskettes según las recomendaciones que se enviarán al autor.

En el **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. Su extensión máxima será de 2 páginas de tamaño oficio mecanografiadas a doble espacio, aceptándose hasta 4 citas bibliográficas.

El Comité Editor acusará recibo de los artículos presentados, informando acerca de la aceptación, modificación o devolución dentro de los 90 días de la recepción.

El Comité Editor se reserva el derecho de introducir las modificaciones que sean necesarias para una mejor compaginación de la Revista o por razones económicas. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores. Estos deberán retener una copia del original pues la Revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los trabajos deberán remitirse acompañados por una solicitud de publicación firmada por uno de los autores, por correo o personalmente a:

Sociedad Argentina de Hematología  
Comité Editor de **Hematología**  
Julián Álvarez 146  
C1414DRD - Capital Federal - Argentina  
E-mail: sah@sah.org.ar

Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo fotocopias, grabación magnetofónica y cualquier sistema de almacenamiento de información sin autorización escrita del editor

**Hematología** se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología.

Suscripción anual	para no socios	\$ 55.-	Números sueltos:	\$ 25 c/u.
	para el exterior	\$ 70.-		\$ 30 c/u.