

Berducci, Patricio Ángel Jesús

**Hipereosinofilia: causas y
diagnóstico diferencial. A
propósito de un caso**

**Tesis para la obtención del título de
posgrado de Especialista en
Bioquímica Clínica: área hematología**

Directora: Fassetta, María Fernanda

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



[Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.](#)



HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

**TRABAJO FINAL DE LA ESCUELA DE POSGRADO DE LA
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA PARA OPTAR
POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOQUÍMICA
CLÍNICA: ÁREA HEMATOLOGÍA**

POR

LIC. BERDUCCI PATRICIO ÁNGEL JESÚS

CÓRDOBA, 2024

DIRECTORA DEL TRABAJO FINAL

BIOQ. ESP. KURI, NORA ISABEL

CODIRECTORA DEL TRABAJO FINAL

BIOQ. ESP. FASSETTA, MARÍA FERNANDA

COMISIÓN EVALUADORA

BIOQ. ESP. NIBEYRO, GUADALUPE

BIOQ. ESP. HURTADO, GONZALO

DR. ORSILLES, MIGUEL ÁNGEL

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo final a mi familia que ha sido mi mayor apoyo en cada paso de mi carrera. En especial a mis padres, Carlos y Emilia, y a mi hermano, Octavio; con quienes comparto esta profesión. Gracias por ser mi guía y motivarme a seguir adelante. Su dedicación y pasión por nuestra profesión son un pilar fundamental, y compartir este camino con ustedes ha hecho que cada logro sea aún más significativo.

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la directora de este trabajo final, Bioq. Esp. Nora Isabel Kuri, quien oportunamente facilitó la realización de mis prácticas profesionales contribuyendo a mi formación. Asimismo, quiero agradecer su apoyo y guía a lo largo de la realización del presente trabajo.

Estoy también profundamente agradecido a la codirectora Bioq. Esp. María Fernanda Fassetta, por su predisposición y colaboración en este proceso. Gracias por acompañarme en este camino y por su compromiso con mi desarrollo académico.

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

PRÓLOGO

Esta revisión y actualización sobre los trastornos relacionados a los eosinófilos pretende informar y describir los nuevos criterios para definirlos y los sistemas de clasificación vigentes. La hipereosinofilia y el síndrome hipereosinofílico son condiciones poco frecuentes que pueden representar un gran reto tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud, debido a la gran diversidad de causas que pueden generarlos. Se caracterizan por un aumento anormal de eosinófilos en la sangre con potencial infiltración tisular y pueden dar lugar a una variedad de síntomas y complicaciones sistémicas. La detección precoz de estas entidades es esencial para arribar a un diagnóstico oportuno y, de esta manera, poder modificar el curso clínico del paciente y mejorar significativamente su calidad de vida.

En este contexto, el personal de la atención primaria de la salud juega un rol fundamental. Los médicos son normalmente los primeros en evaluar a los pacientes que presentan síntomas relacionados a estas condiciones. La diversidad de síntomas asociados a la hipereosinofilia implica que estos profesionales tengan el desafío de realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial. Por otro lado, la rápida y oportuna detección de hipereosinofilia en el laboratorio es crucial para identificar a estos pacientes, incluso a aquellos pacientes asintomáticos. Actualmente, existen métodos diagnósticos más rápidos y precisos para poder hacerlo.

La atención primaria de la salud debe proporcionar un enfoque integral que facilite al paciente el acceso a las pruebas diagnósticas necesarias, la continuidad de la atención y la posibilidad de referir a estos pacientes a especialistas o centros de mayor complejidad cuando sea requerido. Es importante fortalecer la formación del equipo de salud sobre los conocimientos en hipereosinofilia y síndrome hipereosinofílico ya que permitirá su detección temprana, el seguimiento y manejo adecuado del paciente y, eventualmente, evitará o ayudará al manejo de condiciones complejas asociadas a estos trastornos.

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS..... | viii |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | xx |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | xxi |
| RESUMEN | xxii |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. OBJETIVO | 2 |
| III. DESARROLLO..... | 3 |
| A. BIOLOGÍA Y FISOLOGÍA DEL EOSINOFILO | 3 |
| 1. Fenotipo de la superficie del eosinófilo..... | 6 |
| 2. Moléculas derivadas del eosinófilo y su potencial daño orgánico..... | 12 |
| B. NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE HE Y SHE | 15 |
| C. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HE..... | 15 |
| 1. HIPEREOSINOFILIA HEREDITARIA (FAMILIAR) HEFA..... | 18 |
| 2. HIPEREOSINOFILIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO HEUS | 19 |
| 3. HIPEREOSINOFILIA REACTIVA (SECUNDARIA) HER..... | 22 |
| a. Infecciones | 23 |
| b. Medicamentos/drogas..... | 25 |
| c. Neoplasias | 27 |
| 1) Hipereosinofilia variante linfoide (HE-L) | 28 |
| 4. HIPEREOSINOFILIA NEOPLÁSICA (PRIMARIA/CLONAL) HEN | 30 |
| D. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE SHE..... | 38 |
| E. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 45 |
| F. TRATAMIENTO | 52 |
| G. CASO CLÍNICO | 54 |
| H. DISCUSIÓN..... | 58 |
| IV. CONCLUSIONES..... | 60 |
| V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 61 |

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ABPA: Aspergilosis broncopulmonar aguda
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- AKT: Proteína quinasa B
- ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNseq: Secuenciación de ARN
- ASXL1: Gen codificante de la proteína del grupo polycomb Adicional Sex Comb Like 1
- BaP: Progenitores de basófilos
- BCL-2: linfoma de células B 2
- BCR-ABL1: Gen de fusión BCR-ABL1
- CBL: Ligasa de proteína ubiquitina E3 CBL-C o gen codificante
- CBP: Proteína de unión a CREB
- CC: Quimiocina
- CCI: Clasificación de consenso internacional

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- CCR: Receptor de quimiocina
- CCL: Ligando de quimiocina
- CD: Cluster de diferenciación
- C/EBP: Familia de factores de transcripción proteínas de unión a potenciador-CCAAT
- C/EBP α : Proteína alfa de unión a potenciador-CCAAT
- C/EBP ϵ : Proteína epsilon de unión a potenciador-CCAAT
- CHIC2: Gen codificante para proteína que contiene dominio hidrofóbico rico en cisteína²
- CHIP: Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado
- CHOP: Ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona.
- CLC: Cristales de Charcot-Leyden
- CLP: Progenitores linfoides comunes
- CMTM3: Gen codificante para proteína 3 que contiene el dominio transmembrana MARVEL similar a CKLF
- CMV: Citomegalovirus
- CTCL: Linfoma cutáneo de células T
- CRTh2: Molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células Th2

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- CysLT: Leucotrieno cisteínico
- CXC: Quimiocina
- CXCR: Receptor de quimiocina
- DAMP: Patrones moleculares asociados a daños
- DEGI: Desórdenes eosinofílicos gastrointestinales
- DIHS/DRESS: Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
- EATL: Linfoma T asociado a enteropatía
- EBV: Virus de Epstein-Barr
- EC: Enfermedad celíaca
- EII: Errores innatos de la inmunidad
- EMR-1: Receptor de hormona tipo mucina que contiene un módulo similar al factor de crecimiento epidérmico tipo 1
- EoMP: Progenitores de eosinófilos/ mastocitos
- EoP: Progenitores comprometidos con los eosinófilos
- PU.1: Factor de transcripción PU.1
- ETV6: Gen codificante de la proteína virus de translocación-ETS-leucemia

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- EZH2: Gen codificante de la enzima denominada Enhancer of Zeste Homolog 2
- FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos
- FGFR1: Receptor tipo 1 del factor de crecimiento de fibroblastos
- FISH: Hibridación fluorescente in situ
- Flt3: Factor de transcripción Flt3
- fMLP: N-formil-metionil-leucil-fenilalanina
- FOG-1: Factor de transcripción FOG-1
- FSC: Forward scatter
- GATA-1: Factor de transcripción GATA-1
- GEF: Factor de intercambio de guanina
- GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocitos-macrófago
- GMP: Progenitores granulocitos-macrófagos
- GTP: Guanina trifosfato
- HE: Hipereosinofilia
- HHV-6: Virus del herpes 6

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- HHV-7: Virus del herpes 7
- HLA: Antígeno leucocitario humano
- ICAM: Molécula de adhesión intercelular
- ICOG-EO: Conferencia de Trabajo sobre Trastornos y Síndromes Eosinofílicos
- IDH2: Enzima isocitrato deshidrogenasa
- IgA: Inmunoglobulina A
- IgE: Inmunoglobulina E
- ILC2: Células linfoides innatas tipo 2
- IL: Interleucina
- IL-5R α : Subunidad alfa del receptor de IL-5
- IFN: Interferón
- JAK: Janus quinasa
- KIR2DL3: Receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios de inmunoglobulinas y cola citoplasmática larga 3
- KIT: Protooncogén codificante de la tirosina-proteína quinasa c-kit
- LAPM: Leucemia aguda de fenotipo mixto
- LBT: Leucotrieno B

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- LEA: Leucemia eosinofílica aguda
- LEC: Leucemia eosinofílica crónica
- LFA: Antígeno asociado a la función linfocítica
- LIF: Factor inhibidor de leucemia
- LIR: Receptor tipo inmunoglobulina leucocitaria
- LLA: Leucemia linfoblástica aguda
- LMA: Leucemia mieloide aguda
- LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica
- Mac-2: Proteína de unión a épsilon
- MAPK1/2: Proteína cinasa activada por mitógeno 1/2
- MCL-1: Leucemia de células mieloides 1
- MCP: Proteína quimiotáctica de monocito
- MDM: Proteína minuto doble murino 2
- MDMX: Proteína minuto doble murino X
- MEK: Proteína cinasa activada por mitógeno cinasa

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- MEP: Progenitores de megacariocitos/eritroides
- MF: Mielofibrosis
- MCH: Complejo mayor de histocompatibilidad
- MLN-eo-TK: Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusión de genes de tirosina quinasa
- MO: médula ósea
- MS: Mastocitosis sistémica
- MSA: Mastocitosis sistémica agresiva
- MSI: Mastocitosis sistémica indolente
- MSL: Mastocitosis sistémica latente
- mTOR: Diana mecanicista de la rapamicina
- NDE: Neurotoxina derivada de eosinófilos
- NGF: Factor de crecimiento nervioso
- NGS: Secuenciación de nueva generación
- NLRP3: Proteína 3 que contiene dominios NOD, LRR y pirina
- NMCC: Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas
- NMC: Neoplasias mieloproliferativas crónicas

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- NMP: Progenitores de neutrófilos- macrófagos
- NOD: Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
- NOTCH1: Gen codificante para proteína 1 homóloga del locus neurogénico notch
- OMS: Organización mundial de la salud
- OSM: Oncostatina
- OXE: Oxoeicosanoide
- PAI-2: Inhibidor del activador del plasminógeno-2
- PAMO: Punción aspiración de médula ósea
- PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos
- PAR: Receptor activado por proteasa
- PAF: Factor activador de plaquetas
- PBM: Proteína básica mayor
- PCE: Proteína catiónica eosinofílica
- PCM1: Material pericentriolar 1
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- PDGFRA: Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- PDGFRB: Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PECAM: Molécula de adhesión plaquetaria/célula endotelial
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- PEO: Peroxidasa eosinofílica
- PGE: Prostaglandina
- Ph: Filadelfia
- PI3K: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-cinasa
- PIR: Receptor tipo inmunoglobulina emparejado
- PRC2: Proteína histona metiltransferasa del complejo represor polycomb 2
- PSLG-1: P-selectina del endotelio activado con la sialomucina
- PTCL: Linfoma periférico de células T
- P2X y P2Y: Purinorreceptores regulados por ATP
- p300: Proteína de unión a E1A P300
- RAC: Proteínas que actúan en las vías de señalización celular
- RAF: Proteínas que actúan en las vías de señalización celular
- RAGE: Receptor para productos finales de glucosilación avanzada

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- RANTES: Regulador en la activación normal de células T expresadas y secretadas
- RAS: Proteínas que actúan en las vías de señalización celular
- Relación M:E: Relación mieloide:eritroide
- RhoA: Proteína de unión a GTP
- ROCK: Rho quinasa
- RUNX1: Gen codificante del factor de transcripción relacionado con Runt 1
- SCF: Factor de células madre
- SDF-1: Factor derivado de células estromales 1
- SEM: Síndrome eosinofilia-mialgia
- SETBP1: Gen codificante de la proteína de unión a SET 1
- SF3B: Subunidad 1 del factor de empalme pre ARNm3b
- SHE: Síndrome hipereosinofílico
- Singlec: Lectina tipo inmunoglobulina de unión al ácido siálico
- SMD: Síndrome mielodisplásico
- SOCS: Supresor de la señalización de citocinas
- SOS: Proteína hijo de siete

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- SP: Sangre periférica
- SSC: Side scatter
- STAT: Gen codificante para transductor de señal y activador de la transcripción
- TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad
- TC: Tomografía computada
- TET2: Gen codificante para la proteína tet metilcitosina dioxigenasa 2
- TGF: Factor de crecimiento transformante
- TLR: Receptor tipo Toll
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TP53: Proteína supresora de tumores 53
- Trk: Receptor quinasa de tropomiosina
- TSLP: Linfopoyetina estromal tímica
- TX: Tromboxano
- VAF: Frecuencia alélica de una variante
- VCAM: Molécula de adhesión celular vascular
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

- VLA: Antígeno muy tardío
- ZMYM2: Gen codificante para proteína dedo de zinc tipo MYM 2

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---------------|----|
| Figura 1..... | 4 |
| Figura 2..... | 7 |
| Figura 3..... | 8 |
| Figura 4..... | 34 |
| Figura 5..... | 42 |
| Figura 6..... | 46 |
| Figura 7..... | 47 |
| Figura 8..... | 57 |

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---------------|----|
| Tabla 1..... | 10 |
| Tabla 2..... | 14 |
| Tabla 3..... | 17 |
| Tabla 4..... | 18 |
| Tabla 5..... | 20 |
| Tabla 6..... | 21 |
| Tabla 7..... | 22 |
| Tabla 8..... | 24 |
| Tabla 9..... | 25 |
| Tabla 10..... | 31 |
| Tabla 11..... | 33 |
| Tabla 12..... | 39 |
| Tabla 13..... | 43 |

HIPEREOSINOFILIA: CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

RESUMEN

La hipereosinofilia (HE) se produce por un incremento de la eosinofilopoyesis en médula ósea. Esta condición puede ocasionar un aumento anormal de eosinófilos en sangre periférica con potencial infiltración y acumulación en los tejidos. En este trabajo se presentan los nuevos criterios para definir y clasificar a la HE y al síndrome hipereosinofílico (SHE). Conjuntamente, se detallan y profundizan las causas por las cuales pueden producirse y se propone un algoritmo diagnóstico para realizar un adecuado diagnóstico diferencial. Con este fin se realizó una revisión bibliográfica completa y actualizada sobre las características biológicas y fisiológicas del eosinófilo y las posibles consecuencias de su activación en los tejidos. Se revisan las patologías asociadas a esta condición y el daño orgánico e implicancia clínica cuando progresa a un SHE. Finalmente, se expone un caso clínico poco frecuente de hipereosinofilia variante linfoide (HE-L). Se describen las características clínicas y los resultados obtenidos para arribar al diagnóstico. Se realiza una discusión destacando la importancia de la detección precoz de HE para poder controlar el eventual desarrollo de daño orgánico que puede ser irreversible de no tratarse.

Palabras clave: “hipereosinofilia”, “síndrome hipereosinofílico”, “diagnóstico diferencial”, “hipereosinofilia variante linfoide”

HYPEREOSINOPHILIA: CAUSES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. ABOUT A CASE.

SUMMARY

Hypereosinophilia (HE) is caused by an increase in eosinophilopoiesis in bone marrow. This condition can cause an abnormal increase in eosinophils in peripheral blood with potential infiltration and accumulation in tissues. In this study, new criteria are presented to define and classify HE and hypereosinophilic syndrome (HES). Together, the causes for which they may occur are detailed and deepened, and a diagnostic algorithm is proposed to make an adequate differential diagnosis. To this end, a complete and updated bibliographic review was carried out on the biological and physiological characteristics of eosinophils and the possible consequences of their activation in tissues. The pathologies associated with this condition and the organic damage and clinical implications when it progresses to HES are reviewed. Finally, a rare clinical case of lymphoid variant hypereosinophilia (L-HE) is exposed. The clinical characteristics and results obtained to arrive at the diagnosis are described. A discussion is held highlighting the importance of early detection of HE in order to control its eventual development of organic damage that may be irreversible if left untreated.

Keywords: “hypereosinophilia”, “hypereosinophilic syndrome”, “differential diagnosis”, “lymphoid variant hypereosinophilia”

I. INTRODUCCIÓN

La HE es una condición caracterizada por un incremento de la eosinofilopoyesis en médula ósea produciendo un aumento anormal de eosinófilos en sangre periférica con potencial infiltración y acumulación en los tejidos. (Valent et al. 2023) Si bien la eosinofilia suele ser bastante común en la población general, la HE es rara y se presenta con baja incidencia. (Klion, 2022)

Las causas por las que se genera esta condición pueden ser muy diversas: infecciones parasitarias, procesos inflamatorios, trastornos alérgicos, medicamentos, neoplasias, etc. (Shomali y Gotlib 2024) En ocasiones, puede producirse en neoplasias mieloides o de células madre hematopoyéticas en las cuáles los eosinófilos se originan a partir de un clon maligno. En otros casos, la HE se genera por un proceso no neoplásico y es desencadenada por citoquinas eosinofilopoyéticas o por procesos aún desconocidos. (Valent et al. 2023)

Hay diversas neoplasias mieloides que pueden estar asociadas al desarrollo de hipereosinofilia. Entre ellas se encuentran algunos tipos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Síndromes Mielodisplásicos (SMD), Mastocitosis Sistémica (MS), Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas (NMCC) (Leucemia Mieloide Crónica, Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial, Mielofibrosis Primaria), y otros trastornos de superposición SMD/NMC (por ejemplo, Leucemia Mielomonocítica Crónica, LMMC). Actualmente, con el advenimiento de la biología molecular, se han identificado mutaciones resultantes de genes de fusión de tirosina quinasa que han permitido definir eosinofilias primarias asociadas a dichas neoplasias mieloides. Estos incluyen los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 y PCM1-JAK2, entre otros. (Shomali y Gotlib 2022; 2024)

Por otro lado, una pequeña proporción de pacientes con hipereosinofilia se asocia a la expansión de una población linfocitaria T con fenotipo anormal, que genera una eosinofilia secundaria mediada por citoquinas, principalmente interleucina 5 (IL-5), con características clínicas y terapéuticas particulares. (Valent et al. 2021; Shomali y Gotlib 2024)

La HE en sangre periférica puede ser transitoria, episódica o persistente. En este último caso, la HE crónica o persistente, podría generar infiltración tisular y acción de

las moléculas efectoras derivadas de los eosinófilos en algunos órganos produciendo daño orgánico, eventualmente, irreversible de no tratarse. Estos casos se diagnostican como SHE. La activación persistente y masiva de los eosinófilos puede generar cambios marcados en el microambiente tisular produciendo fibrosis, trombosis, o ambas con daño orgánico grave. Sin embargo, hay casos de pacientes con HE persistente en los cuales no se produce daño orgánico clínicamente evidente. En esos casos, la progresión clínica suele ser incierta y se sugiere realizar un seguimiento continuo del paciente para evaluar el potencial desarrollo de alguna patología. (Valent et al. 2021)

Los pacientes en los que se presenta un cuadro de HE ofrecen un desafío diagnóstico debido a la extensa lista de causas potenciales que pueden producirla. Por tal razón, es fundamental identificar la causa mediante un exhaustivo diagnóstico diferencial para ofrecer un adecuado enfoque terapéutico.

II. OBJETIVO

El objetivo general del trabajo es, a partir de un caso clínico, realizar una revisión y actualización sobre los nuevos consensos para la definición y clasificación de la HE y el SHE.

En un principio se brinda una perspectiva general sobre los principales aspectos que involucran a la HE para, luego, comenzar a describir las características biológicas y fisiológicas del eosinófilo. Se revisan las características de los mediadores preformados contenidos en sus gránulos y su potencial acción. Esto es importante para entender la distribución normal de estas células en el organismo, las potenciales consecuencias de su activación en los tejidos y mejora la comprensión de las definiciones y clasificaciones actualmente propuestas.

A continuación, y como eje fundamental del desarrollo; se presentan las definiciones y clasificaciones de HE y SHE. Conjuntamente, se detallan y profundizan las causas por las cuales pueden producirse y se propone un algoritmo diagnóstico para abordar a estos pacientes y poder arribar a un diagnóstico final.

Por último, se presenta un caso clínico poco frecuente de HE asociado a una neoplasia. Se describe el algoritmo diagnóstico y los resultados obtenidos para este paciente aplicando el sistema de clasificación y conceptos previamente expuestos.

III. DESARROLLO

A. BIOLOGÍA Y FISOLOGÍA DEL EOSINOFILO

Los eosinófilos son leucocitos que forman parte de los polimorfonucleares. Fueron descubiertos por primera vez en 1846 por Wharton Jones. Sin embargo, Paul Ehrlich les dio su nombre en 1879. (Gigon, L. et al. 2023) Presentan un tamaño de entre 12 a 17 μm , tienen un núcleo con 2 o 3 lóbulos (aunque la mayoría son bilobulados) y un citoplasma granular. Estos gránulos se caracterizan por teñirse de color anaranjado con eosina o colorantes similares. (Rodak, Carr. 2017) Los eosinófilos tienen una estructura intracelular compleja que incluye cuerpos lipídicos, gránulos primarios y secundarios, y un sistema vesicular intracelular dinámico. (Ming, et al. 2022) Los gránulos más abundantes son los gránulos secundarios, también denominados gránulos específicos o cristaloides. Se forman durante la etapa de mielocito eosinófilo y constan de una membrana trilaminar, una matriz y un núcleo cristaloides. Por otro lado, están los gránulos primarios que se forman durante la etapa de promielocito. Estos son más grandes, sin núcleo y están presentes en cantidades bajas en el citoplasma. La vida media de los eosinófilos circulantes es relativamente corta de alrededor de 8 a 18 horas, pero puede extenderse hasta 14 días en los tejidos sobre todo en el curso de procesos inflamatorios. Desempeñan un rol importante en la defensa del huésped frente a microorganismos no fagocitables mediante su acción citotóxica y, además, participan en procesos de cicatrización de heridas y remodelación tisular. Contribuyen a la homeostasis tisular en diversos tejidos y participan en procesos fisiopatológicos en afecciones como asma, enfermedades autoinmunes y cáncer. Tienen la capacidad de actuar como células presentadoras de antígenos y modular las respuestas inmunes a través de su interacción con diversas células inmunes como linfocitos, mastocitos, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. (Gigon, L. et al. 2023) Se diferencian a partir de células madre hematopoyéticas multipotentes CD34+ de la médula ósea bajo el control de diversas citocinas, principalmente de la IL-5, la interleucina 3 (IL-3) y el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Estas citocinas son sintetizadas y secretadas, principalmente, por células T activadas, mastocitos y células del estroma medular. La IL-5 ha sido identificada como la citoquina más específica de los eosinófilos. Esta dirige el desarrollo de los precursores en el linaje de los mismos, estimula su liberación de la médula ósea, guía su acumulación en los tejidos y mejora la función de otros factores quimiotácticos de eosinófilos. (Valent et al. 2023)

En el microambiente de la médula ósea, las células madre hematopoyéticas multipotentes dan origen a una población de progenitores únicos comprometidos con los eosinófilos (EoP) que luego se diferencian a eosinófilos maduros. Este progenitor se distingue, principalmente, por la expresión en su superficie de la subunidad alfa de alta afinidad del receptor de IL-5 (IL-5R α). (Figura 1) (Klion et al., 2020)

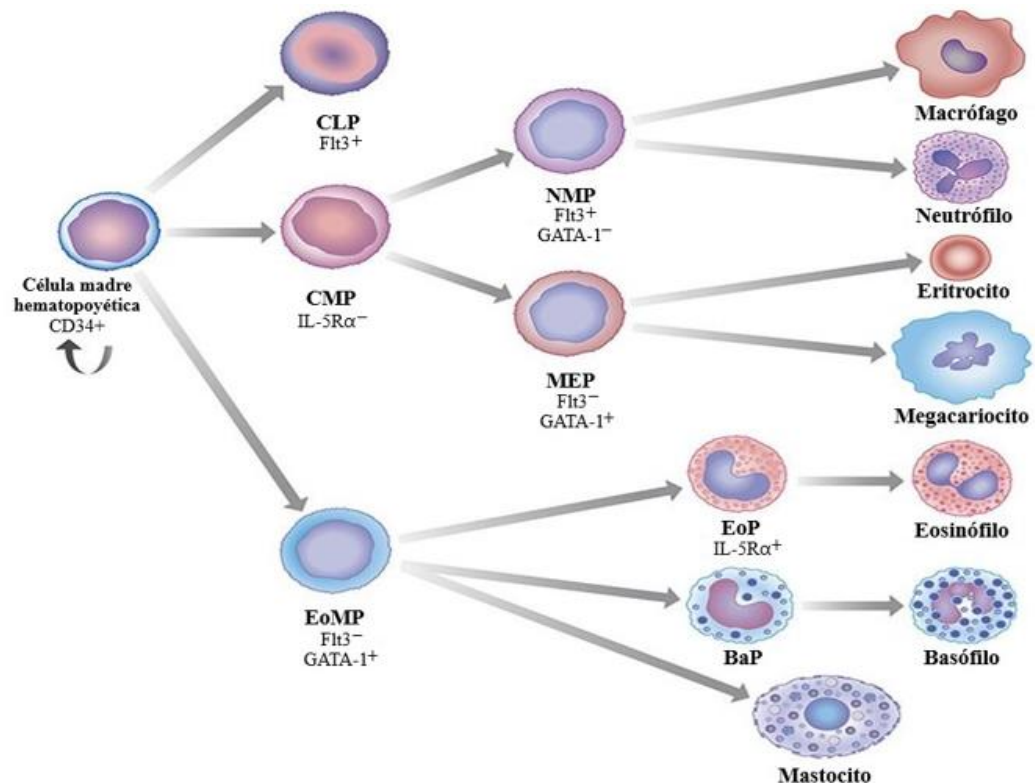


Figura 1. Desarrollo del linaje de los eosinófilos en la hematopoyesis humana normal. En el paradigma actual, las células madres hematopoyéticas dan lugar directamente a progenitores de eosinófilos/mastocitos (EoMP), a partir de los cuales se desarrollan progenitores de eosinófilos (EoP) con IL-5R + y se diferencian terminalmente en eosinófilos maduros. Los EoMP también se diferencian en progenitores de basófilos (BaP) y mastocitos. La expresión de GATA-1 frente a Flt3 distingue entre progenitores multipotentes tempranos que dan lugar a EoMP y progenitores de megacariocitos/eritroides (MEP) frente a progenitores linfoides comunes (CLP) y progenitores de neutrófilos/macrófagos (NMP) (anteriormente GMP). Tanto los NMP como los MEP surgen de un progenitor mieloide común (CMP) distinto de la población de EoMP. (Klion et al., 2020)

En condiciones normales, la eosinofilopoyesis está regulada por estas citocinas eosinófilopoyéticas y por un programa combinatorio único de factores de transcripción que actúan como una serie de isoformas activadoras y represoras transcripcionales necesarias para la diferenciación terminal de los eosinófilos. Entre estos pueden destacarse:

- Expresión regulada temporal de los miembros de la familia C/EBP: C/EBP α regula la expresión de GATA-1 induciendo el compromiso hacia el linaje de eosinófilos. C/EBP ϵ está involucrado en la diferenciación terminal y maduración de eosinófilos.
- GATA-1: su expresión es esencial para el compromiso hacia el linaje de eosinófilos.
- PU.1: su expresión favorece el cambio de linaje de linfóide a mielóide, aumenta la diferenciación mielóide y actúa de forma sinérgica con GATA-1 para regular la especificación de linaje mielóide y la transcripción de proteínas granulares.
- Regulación negativa de FOG-1 y Flt3.

Finalmente, la eosinofilopoyesis basal está regulada en parte por microARN y ARN largos no codificantes y, epigenéticamente, por mecanismos que aún se están estudiando. (Klion et al., 2020) (Gigon, L. et al. 2023)

El recuento normal de eosinófilos en sangre periférica es menor de 0,5 células $\times 10^9/L$ (generalmente representa un recuento absoluto de eosinófilos entre 0,05-0,5 células $\times 10^9/L$). Los valores normales de eosinófilos en aspirados de médula ósea también han sido definidos y suelen oscilar entre 1-6%. Asimismo, los eosinófilos se localizan en algunos órganos y/o tejidos en una proporción menor fisiológicamente bien caracterizada. Predominan en tejidos que contactan con el exterior, principalmente a nivel digestivo donde residen en la lámina propia de todos los segmentos, a excepción del esófago. Conforman allí la principal población de eosinófilos del organismo. También se encuentran a nivel cutáneo, timo, bazo, ganglios linfáticos y en las mucosas del aparato respiratorio y genitourinario inferior. (Valent et al. 2023)

En situaciones en las que se produce eosinofilia sanguínea o tisular, además de la regulación transcripcional específica que se produce en condiciones basales, juega un rol fundamental la IL-5. En estas circunstancias, esta citocina es producida por células del sistema innato y adaptativo, incluidos los mastocitos, células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y linfocitos Th2 activados. Independientemente de la etiología de la eosinofilia, la IL-5, amplifica la proliferación y la diferenciación terminal de los EoP comprometidos en la médula ósea pudiendo llegar a representar un gran porcentaje de las células progenitoras mieloides. (Klion et al., 2020)

1. Fenotipo de la superficie del eosinófilo

Los eosinófilos expresan una gran diversidad de moléculas y receptores en su superficie celular los cuales desempeñan un rol fundamental durante su diferenciación, fijación, adhesión y migración a través de los tejidos, supervivencia y activación. (Figura 2) Cuentan con tres receptores clave para las principales citocinas eosinofilopoyéticas que incluyen las subunidades α de los receptores de alta afinidad para IL-3 (IL-3R α /CD123), IL-5 (IL-5R α /CD125) y GM-CSF (GMCSF-R α /CD116), que se heterodimerizan con la cadena común β compartida (CD131). En algunos casos hay receptores que son considerados de expresión casi selectiva de eosinófilos (p.ej., CCR3, receptor de IL-5, Siglec-8, etc) pero, al igual que otros leucocitos, los eosinófilos también expresan receptores para citocinas y quimiocinas y moléculas de adhesión que participan activamente en la migración a través del endotelio vascular y el epitelio durante el reclutamiento en los tejidos. (Figura 3) (Klion et al., 2020) También cuentan con receptores para factores de crecimiento y mediadores lipídicos. La expresión de moléculas MHC clase II junto con moléculas coestimuladoras permiten que estas células puedan comportarse como células presentadoras de antígenos. (Gigon, L. et al. 2023)

Los eosinófilos son reclutados permanentemente desde la circulación de acuerdo con un patrón que difiere en condiciones normales respecto de lo que ocurre cuando se genera un proceso inflamatorio. El reclutamiento de los eosinófilos en los tejidos está mediado por diversas citocinas jugando un rol principal la eotaxina 1 (CCL11), eotaxina 2 (CCL24), eotaxina 3 (CCL26) y RANTES (regulador en la activación normal de células T expresadas y secretadas) producidos por linfocitos Th2 y células mucosas. Estas citoquinas son ligandos de CCR3 (receptor expresado en el eosinófilo). (Tabla 1) (Valent et al., 2021)

Durante la inflamación, la producción de leucotrienos y la propia acción de la IL-5, actuando junto con las eotaxinas y RANTES, promueven la infiltración de las mucosas afectadas. En la producción de estos agentes quimiotácticos parecen contribuir diferentes tipos celulares: las células epiteliales, las células musculares lisas y los leucocitos presentes en la lámina propia. Una vez en sangre periférica, el rodamiento (*rolling*) de los eosinófilos circulantes es mediado por la interacción de selectinas expresadas por el endotelio con moléculas de adhesión expresadas por el eosinófilo. Los

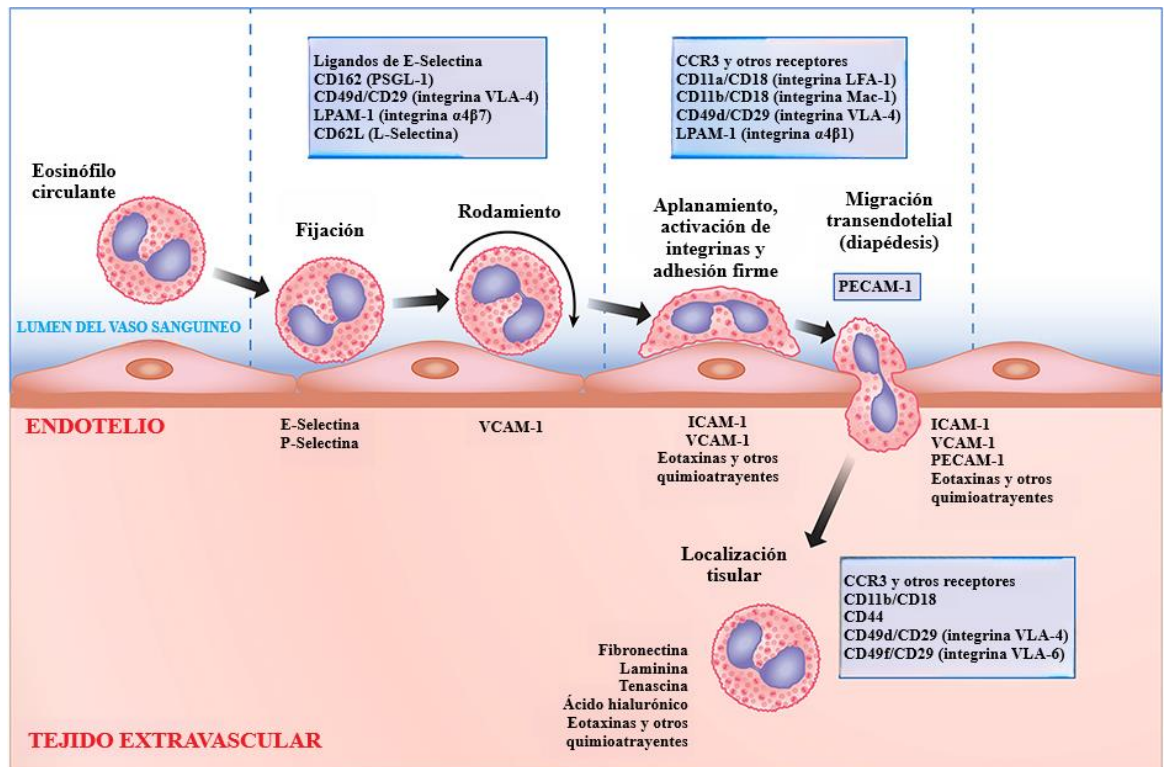


Figura 3. Mecanismos implicados en la extravasación de eosinófilos durante la inflamación. Funciones de las moléculas de adhesión, los quimioatrayentes y otras moléculas durante el proceso de la migración de los eosinófilos desde la circulación a los tejidos. Se muestran las contribuciones de las moléculas leucocitarias, endoteliales y tisulares durante los pasos de fijación, rodamiento, adhesión firme, migración transendotelial (diapédesis) y localización dentro de los tejidos. Cabe señalar que, además de otras moléculas de adhesión, la PECAM-1 tanto en el leucocito como en el endotelio participa de forma única en la diapédesis. ICAM, molécula de adhesión intercelular; LFA, antígeno asociado a la función linfocítica; PECAM, molécula de adhesión plaquetaria/célula endotelial; VCAM, molécula de adhesión celular vascular; VLA; antígeno muy tardío. (Klion et al., 2020)

eventos iniciales están mediados principalmente por la P-selectina del endotelio activado con la sialomucina (PSLG-1 o CD162) expresada por el eosinófilo. Los eosinófilos también expresan L-selectina y otros ligandos para E-selectina que contribuyen a reforzar este proceso. Los pasos posteriores al anclaje y rodamiento son aún más críticos para el reclutamiento y extravasación de eosinófilos. La activación de los eosinófilos por las eotaxinas, RANTES, los leucotrienos o la propia IL-5 incrementa la afinidad de integrinas del eosinófilo con sus contraligandos expresados en la cara luminal del endotelio. Estas moléculas incluyen la integrina $\beta 1$ VLA-4 (integrina $\alpha 4\beta 1$, CD49d/CD29) que reconoce el ligando endotelial VCAM-1 (CD106) y las integrinas $\beta 2$, especialmente LFA-1 y Mac-1 (integrina $\alpha L\beta 2$, CD11a/CD18 e integrina $\alpha M\beta 2$, CD11b/CD18, respectivamente), que interactúan con ICAM-1 endotelial (CD54). Esto

permite la adherencia estable del eosinófilo al endotelio, paso crítico y limitante en el proceso de extravasación a los tejidos. Luego, los eosinófilos utilizan tanto ICAM-1 como PECAM-1 (CD31) durante la diapédesis. Podría haber una contribución crítica en la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 1$ con VCAM-1 por la inducción selectiva de la expresión de VCAM-1 endotelial causada por IL-4 y/o IL-13. Ya en los tejidos la supervivencia de los eosinófilos puede aumentar a semanas y existe evidencia que la IL-3, IL-5 y GM-CSF pueden inhibir la apoptosis del eosinófilo. (Tabla 1) (Klion et al., 2020; Valent et al., 2021)

Es importante destacar la presencia de otros receptores de membrana vinculados a la activación como son receptores para el complemento, receptores Fc y receptores de reconocimiento de patrones que participan en el desarrollo de respuestas inmunes innatas del huésped de forma directa por reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y/o patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Estos receptores (TLR, NOD, RAGE) están involucrados en las interacciones de los eosinófilos con microorganismos invasores (parásitos, hongos, algunas bacterias) y con su ambiente tisular interno donde ayudan a regular su activación, las respuestas de remodelación tisular, su supervivencia y la muerte celular apoptótica. Otros receptores que están presentes en la inmunidad innata son los receptores activados por proteinasas (PAR). PAR-2 puede producir activación de los eosinófilos en respuesta a las proteasas liberadas por aeroalergenos como ácaros del polvo, hongos o pólenes. (Klion et al., 2020)

Por otro lado, existen mecanismos de regulación negativa para el desarrollo, supervivencia y función de los eosinófilos. Estos efectos están a cargo de citoquinas inhibitorias y sus receptores. (Tabla 1) El factor de crecimiento transformante beta ($TGF\beta$), el interferón alfa (INF-alfa) y el INF-gamma son citocinas que inhiben la diferenciación de eosinófilos a partir de sus progenitores. Además, el INF-gamma tiene la capacidad de bloquear la migración de eosinófilos inducida por citocinas. Otro efecto inhibitorio puede llevarse a cabo por acción de los glucocorticoides sobre sus respectivos receptores en la superficie del eosinófilo impidiendo su crecimiento, activación y supervivencia. (Valent et al., 2021)

Tabla 1. Estímulos y sus receptores que alteran diversas funciones de los eosinófilos.

| Estímulos | Efectos en eosinófilos y/o sus precursores | Receptor/es (R) |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Inductores de diferenciación | | |
| IL-3 | Diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, activación, priming | IL-3R = CD123+CD131 |
| IL-5 | Diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, activación, priming | IL-5R = CD125+CD131 |
| GM-CSF | Diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, activación, priming | GM-CSFR = CD116+CD131 |
| Promotores de crecimiento o supervivencia | | |
| PDGF | Supervivencia*, activación? | PDGFRA/B |
| FGF | Supervivencia*, activación? | FGFR1 |
| IL-25 | Supervivencia, activación | IL-25R |
| IL-27 | Supervivencia, activación | IL-27R |
| Inhibidores | | |
| TGFβ1 | Inhibición (crecimiento, activación) | TGFβ1R |
| TGFβ2 | Inhibición (crecimiento, activación) | TGFβ2R |
| IFN-alpha | Inhibición (crecimiento) | IFN-alpha-R |
| IFN-gamma | Inhibición (crecimiento, migración) | IFN-gamma-R |
| IL-10 | Inhibición (activación, supervivencia) | IL-10R |
| IL-12 | Inhibición (activación) | IL-12R |
| Activación y/o inducción de la migración | | |
| C3a, C5a | Quimotaxis, activación | C3aR, C5aR |
| PAF | Quimotaxis, activación | PAF-R |
| SDF-1 (CXCL12) | Quimotaxis | CXCR4 |
| RANTES (CCL5) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| MCP-3 (CCL7) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| MCP-4 (CCL13) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| Eotaxina-1 (CCL11) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| Eotaxina-2 (CCL24) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| Eotaxina-3 (CCL26) | Quimotaxis, activación | CCR3 |
| IL-2 | Activación, PRIMING | IL-2RA/CD25 |
| IL-4 | Priming para quimiotaxis | IL-4R/CD124 |
| IL-13 | Activación? | IL-13R |
| IL-16 | Activación, priming | CD4,CD9(?),CCR3 |
| IL-33 | Activación, adhesión, migración | IL-33R/ST2 |
| VEGF | Quimiotaxis, activación | VEGFR-1/FLT-1 |
| Angiopoyetina-1 | Quimiotaxis, activación? | Tie-2/TEK |

* En neoplasias hematológicas con HE en las cuales las células neoplásicas (progenitoras) expresan mutaciones oncogénicas de PDGFR o FGFR, se considera que la diferenciación de los eosinófilos es desencadenada principalmente por estas formas mutantes oncogénicas de PDGFR/FGFR.

PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; PAF, factor activador de plaquetas; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulante de colonias granulocitos/macrófagos; TGF, factor de crecimiento transformante; IFN, interferón; CCL, ligando de quimiocina; CCR, receptor de quimiocina; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. (Valent et al., 2021)

Además, la membrana posee receptores de muerte de la superfamilia de receptores del TNF/factor de crecimiento nervioso (NGF), como por ejemplo, el receptor de Fas (CD95). Estos receptores contribuyen a regular la apoptosis. Los eosinófilos que circulan en sangre periférica, en general, tienen una vida media menor a los eosinófilos que se encuentran en los tejidos. Cuando estas células no son estimuladas por citocinas o agentes externos que prolonguen su supervivencia, se induce una apoptosis espontánea en pocos días. Los eosinófilos circulantes se dirigen al hígado,

bazo o médula ósea para este proceso. Los eosinófilos tisulares, en cambio, deben eliminarse en el lugar debido a su incapacidad para retornar a la circulación. Cualquiera sea el caso, después de la apoptosis mediada por la activación de las caspasas, la eferocitosis se realiza por macrófagos, células dendríticas, fibroblastos y células epiteliales. En contraste con la apoptosis, también existe un mecanismo inflamatorio de muerte celular que se caracteriza por un proceso necrótico con hinchazón celular y ruptura de la membrana plasmática denominado necroptosis. (Gigon, L. et al. 2023)

Los receptores siglecs que se encuentran en la superficie celular de eosinófilos han adquirido relevancia en la actualidad debido su potencial uso como blanco farmacológico, principalmente Siglec-8. Estos actúan principalmente como receptores inhibidores y, si bien se está definiendo cuáles son sus ligandos, se están desarrollando terapias basadas en anticuerpos dirigidas contra esta familia de receptores para suprimir las respuestas celulares. Siglec-8 promete ser un blanco molecular para el control y tratamiento inmunomodulador de trastornos relacionados con eosinófilos. (O'Sullivan et al., 2020)

Si bien se han identificado receptores de membrana celular para ciertos virus y antígenos relacionados (por. Ej., CD13 y CD147 para coronavirus o CD46 para virus del sarampión), sigue sin estar claro si los eosinófilos pueden servir como reservorio de estos virus o como células efectoras del daño tisular después de una infección viral. (Valent et al., 2021)

El estudio del inmunofenotipo en un eosinófilo normal por citometría de flujo se caracteriza por un patrón de gran tamaño (FSC) y complejidad (SSC) celular, lo que refleja sus características citomorfológicas. Se originan en la médula ósea a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes CD34⁺ CD117⁺. Expresan el marcador panleucocítico CD45 y, con la diferenciación, pierden la expresión de CD34, CD117 y HLADR, adquiriendo CD11b, CD15, CD65 y peroxidasa eosinofílica citoplasmática (CyPEO). Otros marcadores que están presentes en estas células incluyen CD13, CD33, CD193 (CCR3) y la subunidad alfa del receptor de IgE de alta afinidad (FcεR1α). A diferencia de los neutrófilos, muestran una expresión ligeramente más débil de CD15 en ausencia de CD16. (Morales-Camacho, et al. 2024)

2. Moléculas derivadas del eosinófilo y su potencial daño orgánico

Los eosinófilos se caracterizan por la capacidad de sintetizar y almacenar en sus gránulos una gran variedad de constituyentes preformados que, al liberarlos durante su desgranulación, producen efectos pleiotrópicos en el microambiente donde se encuentran. Las acciones que pueden ejercer estas sustancias son muy diversas y en situaciones de HE con infiltración y activación de los eosinófilos en los tejidos, pueden conducir a daño orgánico derivando en un SHE. (Tabla 2) Actualmente, se han descrito cuatro tipos principales de desgranulación de los eosinófilos:

- Desgranulación fragmentada: en este caso el contenido de los gránulos secundarios se libera de forma selectiva y progresiva a través de compartimentos tubulares grandes y morfológicamente distintos, delimitados por membranas, denominados vesículas de sombrero de eosinófilos.
- Exocitosis clásica: en este caso, la liberación del contenido de los gránulos secundarios se libera después de la fusión de los gránulos con la membrana plasmática.
- Exocitosis compuesta: a diferencia de la exocitosis clásica, se produce un paso previo en el que se fusionan los gránulos dentro de la célula previo a su fusión con la membrana plasmática.
- Citólisis: es una forma no apoptótica de muerte celular en la que se rompe la membrana celular y los gránulos se liberan de forma intacta. (Gigon, L. et al. 2023)

Entre los productos que sintetizan estas células se pueden destacar mediadores proinflamatorios y citocinas capaces de reclutar y/o activar leucocitos en los órganos afectados. Asimismo, algunos productos pueden actuar en células del microambiente local, como fibroblastos o células endoteliales, desencadenando fibrosis tisular, angiogénesis y remodelación tisular. (Valent et al., 2021) Los eosinófilos pueden reclutar y activar neutrófilos en sitios de inflamación, estimular la liberación de histamina de basófilos, aumentar la supervivencia, proliferación y secreción de inmunoglobulinas de células B, regular las respuestas de las células T a través de la producción diferencial de quimiocinas de tipo Th1 o Th2 en respuesta a las citocinas ambientales, entre otras funciones. (Gigon, L. et al. 2023) Algunos mediadores lipídicos, como leucotrienos y prostaglandinas, contribuyen a la inflamación tisular y a

la disfunción orgánica pudiendo ser responsables de producir vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco. (Valent et al., 2021)

El rol de los eosinófilos en la defensa inmune innata del huésped contra microorganismos es llevado a cabo, principalmente, por la acción de proteínas citotóxicas efectoras específicas; proteína catiónica eosinofílica (PCE), proteína básica mayor (PBM), peroxidasa eosinofílica (PEO), neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE)) y trampas de ADN extracelular (también implicadas en desarrollo de trombosis). (Valent et al., 2021) La PBM se concentra en el núcleo cristaloide central de los gránulos secundarios, mientras que la matriz contiene la NDE, la PCE, y la PEO. (Morales-Camacho, et al. 2024)

Los eosinófilos también producen y liberan cristales de Charcot-Leyden (CLC). Estos cristales poseen una estructura bipiramidal hexagonal alargada que se forma por el agrupamiento de la proteína Galectina-10. Sólo se expresan en humanos y en algunos primates no humanos y, también, se encuentran en basófilos y células T reguladoras, aunque su función en éstas es controvertida. Se encuentran implicados en la activación del inflammasoma NLRP3, la inflamación neutrofílica, la sensibilización (inmunidad) tipo 2, la síntesis de IgE, la granulogénesis durante la diferenciación de eosinófilos impulsada por IL-5 e interactúan con la NDE y PCE para el secuestro y el transporte vesicular. (Gigon, L. et al. 2023) Puede observarse cuando se cristaliza en aspirados de médula ósea o tejidos infiltrados por eosinófilos. (Morales-Camacho, et al. 2024)

Independientemente del órgano afectado y la etiología subyacente, en contextos de HE o SHE, los diferentes productos derivados de los eosinófilos pueden actuar en conjunto produciendo trombofilia y fibrosis tisular que puede derivar en disfunción orgánica o daño tisular. (Valent et al., 2021)

Tabla 2. Productos de eosinófilos y sus potenciales impactos en la etiología de HE y SHE.

| Productos de eosinófilos | Efectos potencialmente relevantes en el daño orgánico asociado a HE = SHE* |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Citoquinas/interleucinas | |
| GM-CSF | Activación de leucocitos/eosinófilos |
| IL-1 | Activación de células endoteliales/inflamación |
| IL-2 | Activación de linfocitos T |
| IL-3 | Acumulación y activación de eosinófilos |
| IL-4 | Maduración de células B y desarrollo de mastocitos |
| IL-5 | Acumulación y activación de eosinófilos |
| IL-6 | Acumulación y activación de eosinófilos |
| IL-8 | Reclutamiento/activación de leucocitos |
| IL-13 | Hiperreactividad bronquial, producción de moco, maduración de células B |
| TGF-alpha | Fibrosis, inhibición de crecimiento |
| TGF-beta | Fibrosis, inhibición de crecimiento |
| TNF-alpha | Activación endotelial, inflamación, caquexia |
| OSM | Fibrosis, angiogénesis** |
| Ligandos de quimicinas | |
| Eotaxina (CCL11) | Mayor reclutamiento de eosinófilos |
| MIP-1-alpha (CCL3) | Reclutamiento y activación de leucocitos |
| RANTES (CCL5) | Reclutamiento y activación de leucocitos |
| Proteínas básicas derivadas de eosinófilos | |
| Proteína catiónica de eosinófilos (PCE) | Efectos tóxicos directos, secreción de moco, fibrosis |
| Neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE) | Efectos tóxicos directos, efectos del ligando TLR2, ARNasa |
| Peroxidasa eosinofílica (PEO) | Efectos tóxicos directos, activación leucocitaria |
| Proteína básica mayor (PBM) | Efectos tóxicos directos, activación leucocitaria |
| Enzimas tóxicas e inmunorreguladoras | |
| Fosfatasa ácida | Efectos tóxicos directos |
| Arilsulfatasa B | Hidrolasa lisosomal |
| Catalasa | Efectos tóxicos directos |
| Hexosaminidasa | Efectos tóxicos directos |
| Histaminasa | Degradación de histamina |
| Lisofosfolipasa | Efectos tóxicos directos |
| Esterasas no específicas | Efectos tóxicos directos |
| Fosfolipasa D | Adhesión dependiente de LFA |
| Compuestos lipídicos derivados de la membrana | |
| LTC4 | Secreción de moco |
| PAF | Broncoconstricción, formación de edemas |
| PGE1 y PGE2 | Efectos diversos en plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y otras células tisulares |
| 15-HETE | Efectos diversos en células sanguíneas y tisulares |
| TXB2 | Agregación plaquetaria |
| Trampas de ADN relacionadas con HE | Efectos tóxicos directos y efectos protrombóticos |
| Bloqueador de la fibrinólisis | |
| PAI-2 | Efectos protrombóticos y antifibrinolíticos |

* Los efectos tóxicos directos de los mediadores, proteínas y enzimas derivados de los eosinófilos suelen estar dirigidos contra ciertos microorganismos como bacterias (efectos antimicrobianos) pero también pueden estar dirigidos contra células del organismo, especialmente cuando el número de eosinófilos y sus productos aumenta en los tejidos, lo que puede provocar daño tisular y, por lo tanto, SHE.

** Los eosinófilos neoplásicos activados por diversas formas mutantes de PDGFR expresan y liberan mayores cantidades de OSM, algunas quimiocinas y otros reguladores celulares microambientales en comparación con los eosinófilos normales.

HE, Hipereosinofilia; IL, Interleucina; GM-CSF, Factor estimulante de colonias granulocitos/macrófagos; TGF, Factor de crecimiento transformante; TNF, Factor de necrosis tumoral; OSM, Oncostatina M; PAF, Factor activador de plaquetas; PGE, Prostaglandina E; TX, Tromboxano; PAI-2, Inhibidor del activador del plasminógeno- 2. (Valent et al., 2021)

B. NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE HE Y SHE

Durante las últimas dos décadas se han propuesto varias clasificaciones de los trastornos relacionados con los eosinófilos. En 2006, el Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Hipereosinofílicas de la Sociedad Internacional de Eosinófilos propuso un algoritmo de clasificación para SHE basado en el fenotipo clínico. Esta incluía las siguientes categorías de SHE: mieloproliferativa, linfocítica, familiar, indefinida (idiopática), superpuesta (con afección un solo órgano), y asociada (en asociación con otros diagnósticos, como la enfermedad inflamatoria intestinal). En el año 2011, la Conferencia de Trabajo sobre Trastornos y Síndromes Eosinofílicos (ICOG-EO) realizó un encuentro que involucró a profesionales expertos de los campos de la inmunología, alergia, hematología, medicina, anatomopatología y biología molecular con la finalidad de consensuar, actualizar y unificar terminologías, criterios diagnósticos y una clasificación que permita definir diversas formas de HE y SHE. Estas recomendaciones fueron revisadas y actualizadas en 2021. (Shomali & Gotlib, 2024; Valent et al., 2023) La clasificación de las enfermedades eosinofílicas se revisó en el esquema de neoplasias mieloides de la OMS de 2008 y se reafirmó en 2016 y 2022. (Shomali & Gotlib, 2024)

C. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HE

La eosinofilia se define como el incremento de eosinófilos en sangre periférica lo que se corresponde con un recuento absoluto superior a $0,5 \times 10^9/L$ (en condiciones normales representan entre $0,05-0,5 \times 10^9/L$), aunque eventualmente, cada laboratorio debería fijar sus valores de referencia. Tradicionalmente, la eosinofilia, se clasifica en tres grados según su gravedad: eosinofilia leve entre $0,5$ y $1,5 \times 10^9/L$, moderada entre $1,5$ y $5,0 \times 10^9/L$ y severa cuando es mayor a $5,0 \times 10^9/L$. (Tabla 3) (Shomali & Gotlib, 2024)

Actualmente, por consenso, se han establecido criterios para definir la hipereosinofilia en sangre periférica y la hipereosinofilia tisular. (Tabla 3) Se define HE en sangre periférica cuando hay una eosinofilia mayor o igual a $1,5 \times 10^9/L$, en al menos 2 ocasiones, con un mínimo intervalo de tiempo de 4 semanas (excepto cuando se requiere terapia inmediata debido a una disfunción orgánica relacionada con la HE). (Valent et al., 2023)

Se ha propuesto una excepción a esta definición con respecto a algunas neoplasias mieloides con leucocitosis sanguínea extrema, en particular para la LMC cromosoma Filadelfia (Ph) positivo y algunas variantes de LMA. En estos casos, los eosinófilos pueden presentarse con un recuento mayor o igual a $1,5 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ pero solo representan menos del 3% de los leucocitos y no desempeñan ningún papel patogénico evidente. Es por esto que, solo en estos casos, se ha propuesto que podría considerarse la HE en términos de valores de recuentos absoluto y relativo de eosinófilos. La HE estaría presente con un recuento absoluto mayor o igual a $1,5 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ y un recuento relativo de 10% de eosinófilos en sangre periférica. Asimismo, también se ha propuesto que el tiempo de persistencia para definir la HE podría reducirse a dos ocasiones en un intervalo de tiempo 2 semanas. Esto se ha sugerido en función de la potencial velocidad de instauración de manifestaciones clínicas perjudiciales y a que, actualmente, hay mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas que permiten detectar la HE de forma más rápida. (Valent et al., 2023)

El término HE tisular se aplicará cuando se cumpla 1 o más de los siguientes criterios:

- 1) El porcentaje de eosinófilos supera el 20% de todas las células nucleadas en secciones de MO.
- 2) Un anatomopatólogo opina que la infiltración tisular por eosinófilos es extensa (masiva) en comparación con el rango fisiológico normal, en comparación con otras células inflamatorias, o ambos.
- 3) Una tinción específica dirigida contra una proteína presente en los gránulos de eosinófilos (p. ej., PBM o PEO) revela un depósito extracelular extenso de estas proteínas indicando la activación local de eosinófilos.

Este tercer criterio se aplica incluso en la ausencia de infiltración masiva de eosinófilos locales porque puede ser considerado como un signo de activación local marcada y persistente de los eosinófilos en ese tejido. Generalmente, la HE tisular ocurre de forma simultánea con HE o eosinofilia en sangre periférica. Sin embargo, hay casos con HE tisular y daño orgánico en los que la HE periférica está ausente. Estos casos suelen ocurrir más frecuentemente cuando está involucrado un solo órgano y se clasifican como “SHE restringido a tejido” o “SHE restringido a órgano”. (Tabla 3) (Valent et al., 2023)

Tabla 3. Definiciones de eosinofilia, Hipereosinofilia y Síndrome Hipereosinofílico.

| Término propuesto | Abreviatura propuesta | Definición y criterios |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eosinofilia en sangre periférica | | > 0,5 eosinófilos x 10 ⁹ /L sangre Leve: 0,5 - 1,5 x 10 ⁹ /L Moderada: 1,5 - 5,0 x 10 ⁹ /L Grave: > 5,0 x 10 ⁹ /L |
| Hipereosinofilia en sangre periférica | HE | ≥1,5 eosinófilos x 10 ⁹ /L en sangre periférica en 2 ocasiones (intervalo ≥ 4 semanas). HE tisular puede o no estar presente. |
| Hipereosinofilia tisular | HE tisular | Uno o más de los siguientes criterios: 1. el porcentaje de eosinófilos en la sección de médula ósea estudiada supera el 20% de todas las células nucleadas y/o 2. el anatomopatólogo opina que la infiltración tisular por eosinófilos es extensa y/o 3. se evidencia un depósito de proteínas granulares de eosinófilos (en presencia o ausencia de infiltración de eosinófilos). |
| Síndrome Hiper eosinofílico | SHE | 1. criterios cumplidos de HE en sangre periférica y 2. daño y/o disfunción de órganos atribuible a HE tisular y 3. exclusión de otros trastornos o afecciones como motivo principal del daño orgánico. |
| SHE restringido a tejidos (SHE restringido a órganos)* | | 1. HE tisular pero sin criterios cumplidos para HE en sangre periférica y 2. daño y/o disfunción orgánica atribuible a la HE tisular y 3. exclusión de otros trastornos o condiciones como motivo principal del daño orgánico. |

* Cuando no se registra HE en sangre periférica en un paciente con HE tisular y con claros signos de SHE, el diagnóstico (provisional) será de SHE restringido a tejido (SHE restringido a órgano). (Valent et al., 2023)

A fines de evaluación inicial del paciente y presunción diagnóstica de la etiología de la HE, se estableció la siguiente clasificación: HE hereditaria (familiar) (HE_{FA}), HE de significado indeterminado (HE_{US}), HE primaria (clonal/neoplásica) (HE_N), HE secundaria (reactiva) (HE_R) (Tabla 4). (Valent et al., 2023)

Es importante destacar que, en un principio, cualquier variante de HE suele ser un diagnóstico provisional hasta tanto se detecte una causa primaria o secundaria de eosinofilia. Asimismo, las variantes HE_N o HE_R no representan diagnósticos finales, sino que sirven de guía hasta tanto se realicen estudios complementarios y se pueda establecer un diagnóstico más preciso y definitivo. Por ejemplo: una HE_N puede deberse a una eosinofilia de un NMC con mutación en PDGFRA o bien a una LEC; o bien una HE_R puede deberse a una infección por helminto o a un proceso alérgico. (Shomali & Gotlib, 2024; Valent et al., 2023)

Tabla 4. Clasificación de Hipereosinofilia

| Variante de HE | Abreviatura propuesta | Definición/Características |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HE hereditaria (familiar) | HE _{FA} | Agrupación familiar, frecuentemente asociada a una inmunodeficiencia hereditaria (errores innatos de la inmunidad con eosinofilia), sin evidencia de una causa reactiva o neoplásica subyacente, y sin signos o síntomas que indiquen un SHE. |
| HE de significado indeterminado | HE _{US} | No se conoce la etiología subyacente de la HE, sin evidencia de una causa reactiva o neoplásica subyacente, y sin signos o síntomas que indiquen un SHE. |
| HE secundaria (reactiva) | HE _R | Condición o enfermedad reactiva subyacente que explica la HE, sin evidencia de una enfermedad clonal de la médula ósea que explique la HE*, y sin signos o síntomas que indiquen un SHE. |
| HE primaria (clonal/ neoplásica) | HE _N | Neoplasia subyacente de células madre, mielóide o eosinofílica que induce la HE*, sin signos o síntomas que indiquen un SHE. |

*En la HE_N, los eosinófilos se consideran células clonales derivadas de células madre neoplásicas, mientras que, en la HE_R, los eosinófilos se consideran células reactivas (no clonales) activadas por citocinas eosinófilopoyéticas como la IL-5. (Valent et al., 2023)

Independientemente del diagnóstico presuntivo inicial de HE, es decir, de cualquier variante, es importante realizar un seguimiento del paciente para evaluar un potencial desarrollo a SHE o la presencia de una enfermedad neoplásica o no neoplásica subyacente. (Valent et al., 2023)

1. HIPEREOSINOFILIA HEREDITARIA (FAMILIAR) HE_{FA}

Esta clasificación se aplica a pacientes con HE que pertenecen a un mismo grupo familiar y no poseen signos o síntomas u alguna evidencia de daño orgánico que pueda ser causado por la eosinofilia. Es muy frecuente que los casos de HE familiar puedan estar asociados a condiciones o síndromes hereditarios denominados errores innatos de la inmunidad (EII). (Tabla 5) (Valent et al., 2023)

Los EII, también conocidos como enfermedades monogénicas del sistema inmunológico, son causadas por mutaciones de un solo gen que dan lugar a deficiencia y desregulación inmunitaria. En general, estos trastornos se detectan en la infancia y pueden predisponer a una persona no solo a enfermedades infecciosas, sino también al cáncer y trastornos inmunológicos, como enfermedades autoinmunes, inflamatorias y

atópicas. La mayoría de los pacientes con estos síndromes hereditarios cursan con eosinofilia leve y no desarrollan manifestaciones típicas de SHE. Dentro de los síndromes que más frecuentemente se asocian con HE pueden incluirse el síndrome de Omenn, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Netherton y el síndrome de hiper-IgE. (Okamoto & Morio, 2021)

Recientemente se han asociado mutaciones en los genes *CMTM3* y *JAK1* a casos de HE_{FA}. Por otro lado, se han reportado casos de agrupamientos familiares con HE en ausencia de un defecto genético conocido y/o ausencia de síntomas. Algunos ejemplos incluyen miopatías mitocondriales y una variante rara con herencia autosómica dominante que se caracteriza por la desregulación de la expresión de IL-5 y rara progresión a SHE. (Valent et al., 2023)

2. HIPEREOSINOFILIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO HE_{US}

El término HE_{US} se utiliza en aquellos pacientes que poseen una HE persistente, asintomática y en los cuales no puede establecerse la causa de esta HE. Estos pacientes no presentan signos o síntomas clínicos o de laboratorio que indiquen una enfermedad hereditaria, proceso reactivo, enfermedad inmunológica subyacente o neoplasia hematológica que podría generar o explicar la HE (Tabla 6). Por otro lado, tampoco poseen signos o síntomas u alguna evidencia de daño orgánico que pueda ser causado por la eosinofilia. Es importante destacar que estos pacientes pueden pasar asintomáticos por mucho tiempo (incluso años) en ausencia de tratamientos sin evolucionar a SHE o algún desorden hematológico o inmunológico. Es por esto que estos pacientes poseen un pronóstico incierto y es fundamental su seguimiento. Si un paciente con HE_{US} desarrollara manifestaciones clínicas, el diagnóstico cambiaría a SHE. (Valent et al., 2023)

Tabla 5. Desórdenes de inmunodeficiencia primaria asociados con (Hiper)Eosinofilia.

| Desórdenes de Inmunodeficiencia Primaria | Gen involucrado Subtipo/s | Defecto funcional | Herencia |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Inmunodeficiencias combinadas | | | |
| Deficiencia de ADA | <i>ADA</i> | Metabolitos linfotóxicos elevados | AR |
| Deficiencia de ZAP70* | <i>ZAP70</i> | Anormalidad de la señalización intracelular | AR |
| Deficiencia de CD3γ* | <i>CD3G</i> | Expresión alterada del receptor de células T | AR |
| Deficiencia de CMH II* | <i>RFXANK</i> | Alteración en presentación del antígeno por células presentadoras de antígeno | AR |
| Deficiencia de TCRα | <i>TRAC</i> | Pérdida de receptor de células T | AR |
| Deficiencia de MALT1 | <i>MALT1</i> | Activación bloqueada de NF-Kb | |
| Inmunodeficiencias combinadas con síndromes asociados o características complejas | | | |
| Síndrome de Omenn* | <i>RAG 1/2</i> | Generación anormal de TCR | AR |
| | <i>IL7RA</i> | Defecto en IL7RA | |
| | <i>IL-2RG</i> | Defecto en la señalización del receptor | |
| | <i>CHD7</i> | Alteración en la organización de la cromatina | |
| | <i>LIG4</i> | Defecto en reparación de rotura de doble cadena de ADN | |
| | <i>ADA</i> | Metabolitos linfotóxicos elevados | |
| | <i>RMRP</i> | Defectos en el procesamiento de ARN mitocondrial | |
| | <i>CARD11</i> <i>ARTEMIS</i> | Activación de NF-Kb inducida por TCR/BCR alterado Defecto en la reparación del ADN | |
| Síndrome de DiGeorge | 22q11.2 | Deleciones de porciones del cromosoma 22 | AD |
| Ataxia-telangiectasia | <i>ATM</i> | Defecto en la reparación de rotura del ADN | AR |
| Síndrome de Wiscott-Aldrich | <i>WAS</i> | Anormalidad de actina en el citoesqueleto | AR |
| Síndrome de Netherton | <i>SPINK5</i> | Pro-Th2 y desprendimiento del estrato córneo | AR |
| Síndrome de Hiper-IgE* | <i>STAT3</i> | Alteración en la señalización de STAT | AD |
| | <i>DOCK8</i> | Defectos en la organización del citoesqueleto | AR |
| Deficiencia de TYK2 | <i>TYK2</i> | Señalización alterada inducida por citocinas | AR |
| Predominantemente deficiencias de anticuerpos | | | |
| Desórdenes de inmunodeficiencia común variable | Desconocido | Desconocido | Variable |
| Deficiencia de CD40L | <i>CD40L</i> | Defectos en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas | XL |
| Deficiencia de CD40* | <i>CD40</i> | Defectos en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas | AR |
| Deficiencia selectiva de IgA | Desconocido | Deficiencia de IgA | Desconocido |
| Otras enfermedades asociadas con la disregulación de las células inmunitarias | | | |
| Inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X* | <i>FOXP3</i> | Función anormal de células T reguladoras | XL |
| Síndrome linfoproliferativo autoinmune* | <i>TNFRSF6 (FAS)</i> | Apoptosis mediada por FAS/FASL alterado en linfocitos | AD |
| Síndrome de Roifman | <i>RNU4ATAC</i> | Alteración en corte y empalme de intrones menores | AR |
| Defectos congénitos del número o la función de los fagocitos o ambos | | | |
| Enfermedad de Kostmann | <i>HAX1</i> | Apoptosis en mielocitos | AR |
| Neutropenia cíclica | <i>ELANE</i> | Desarrollo anormal de gránulos de neutrófilos | AD |
| Deficiencia de STAT1* | <i>STAT1</i> | Señalización anormal de STAT inducida por citocinas | AD |
| Síndrome de Papillon-Lefevre | <i>FPR1</i> | Fagocitosis y quimiotaxis defectuosa | AR |
| Enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X | <i>CYBB</i> | Deficiencia de estallido oxidativo en neutrófilos | XL |
| Defectos en la inmunidad innata | | | |
| Deficiencia inmune - Displasia ectodérmica anhidrótica | <i>NEMO</i> | Bloqueo de la activación de NF-κB inducida por NEMO | XL |
| Deficiencia de CARD9 | <i>CARD9</i> | Defecto selectivo en la defensa contra la infección fúngica | AR |
| Desórdenes autoinflamatorios | | | |
| NOMID/CINCA | <i>CIAS1</i> | Defecto en la regulación de la inflamación y apoptosis | AD |
| Síndrome de Blau | <i>NOD2</i> | Hiperactivación de NF-κB con tormenta de citocinas | AD |

*En estas enfermedades y síndromes se ha descrito como característica recurrente una marcada eosinofilia o incluso hipereosinofilia. AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XL, ligada al cromosoma X; NOMID/CINCA, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) o síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico (CINCA). (Valent et al., 2023)

Tabla 6. Recomendaciones de parámetros clínicos y de laboratorio a evaluar para el diagnóstico de HEus.

| Parámetros | Hallazgo típico en pacientes con HEus |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Exámen físico | Normal |
| Corazón | Normal |
| Pulmones | Normales |
| Higado | Tamaño normal |
| Bazo | Tamaño normal |
| Ganglios | Sin linfadenopatías |
| Piel | Sin lesiones, edemas o eritema |
| Uñas | Sin hemorragias ni infartos en el pliegue ungueal |
| Pruebas de laboratorio | |
| Leucocitos | Normales o aumentados |
| Eosinófilos | $\geq 1,5 \times 10^9/L$ |
| Basófilos* | Normales |
| Neutrófilos | Normales |
| Hemoglobina | Normal |
| Plaquetas | Normales |
| Triptasa sérica | Normal |
| Vitamina B12 | Normal |
| Troponinas | Normales |
| Enzimas hepáticas | Normales |
| Enzimas musculares | Normales |
| Función renal | Normal |
| Análisis de orina | Normal |
| Serología viral (VIH, HTLV) | Negativo |
| Parámetros de inflamación** | Normales |
| Inmunoglobulinas | Normales |
| β_2 -Microglobulina | Normal |
| Test parasitológicos | Negativos |
| Parámetros de función orgánica | |
| Electrocardiograma | Normal |
| Ecocardiograma | Normal |
| Test de función pulmonar | Normal |
| Radiografía de pecho y tomografía computada | Normal, sin infiltrados pulmonares |
| Ecografía abdominal | Tamaño del bazo normal, sin linfadenopatías |
| Exámenes edoscópicos | Normal |
| Parámetros moleculares | |
| Reordenamientos de inmunoglobulinas | Policlonal*** |
| Reordenamientos TCR | Policlonal*** |
| <i>BCR/ABL1</i> | Negativo |
| <i>JAK2 V617F</i> | Negativo |
| <i>KIT D816V</i> | Negativo |
| Reordenamientos <i>PDGFRA/PDGFRB</i> | Sin hallazgos |
| Reordenamientos <i>FGFR1</i> | Sin hallazgos |
| Otros defectos moleculares**** | Sin hallazgos |
| Exámenes de MO | |
| Citología de MO | Normal excepto por la eosinofilia |
| Histología e inmunocitoquímica de MO | Normal excepto por la eosinofilia |
| Citogenética de MO | Normal |
| FISH de MO | Normal |
| Histología de tejidos (distintos de MO) | Normal excepto por la eosinofilia |

* La basofilia sanguínea constante está frecuentemente asociada a neoplasias mieloides, por ejemplo, LMC.

**Parámetros de inflamación recomendados: eritrosedimentación, fibrinógeno, proteína C reactiva.

*** El hallazgo de un componente monoclonal o un reordenamiento del TCR deben motivar más investigaciones para excluir un trastorno linfoproliferativo; sin embargo, dichos hallazgos moleculares no necesariamente excluyen la presencia de HEus (si no se detecta ninguna afección subyacente).

**** Dependiendo de los hallazgos en sangre y médula ósea, se pueden estudiar marcadores moleculares adicionales y son negativos en pacientes con HEus. (Valent et al., 2012)

3. HIPEREOSINOFILIA REACTIVA (SECUNDARIA) HER

Este tipo de HE suele ser la más frecuente representando más del 95% de los casos. Esta condición se caracteriza porque la HE que se produce en estos pacientes es atribuible a reacciones alérgicas, reacciones a drogas, enfermedad inflamatoria, infecciosa, neoplásica u otra condición o enfermedad subyacente conocida (Tabla 7). Principalmente, a nivel mundial, es producida por infecciones helmínticas o por enfermedades atópicas. Las enfermedades atópicas son muy frecuentes pero la mayoría se presentan con eosinofilia moderada sin superar el umbral propuesto para la HE. (Anthony et al., 2020) Los eosinófilos producidos en estos casos son considerados no clonales y son producto de una sobreproducción de citocinas eosinofilopoyéticas, principalmente IL-3, IL-5 y GM-CSF. Si bien la causa subyacente suele poder identificarse y tratarse, el diagnóstico diferencial que debe realizarse es muy amplio. Hay que tener en cuenta que las citocinas eosinofilopoyéticas también pueden ejercer su acción y ser responsables de la proliferación y activación de eosinófilos clonales. En pacientes con HER en los cuales no puede identificarse una causa subyacente, es importante descartar alguna condición clonal. A veces, la HE se controla por largos períodos de tiempo (meses o años) antes de diagnosticar una neoplasia hematopoyética. (Valent et al., 2023)

Tabla 7. Causas de eosinofilia/Hipereosinofilia secundaria o reactiva

| Categoría | Ejemplos |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones | Parásitos (principalmente helmintos), infestación Virus (VIH) Hongos (Coccidioides, Histoplasma, Cryptococcus, Pneumocystis) Bacterias/Micobacterias (tuberculosis) |
| Alergias | Asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, aspergilosis broncopulmonar alérgica |
| Autoinmune | Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, síndrome de Churg-Strauss, artritis reumatoidea, sarcoidosis, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, penfigoide ampolloso, enfermedad relacionada con IgG-4, fascitis eosinofílica |
| Medicamentos | Aspirina, AINES, antimicrobianos, síndrome DRESS |
| Neoplasias | Tumores sólidos (pulmón, riñón, colon), leucemia células B o T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin células B o T (HE variante linfóide) |
| Inmunodeficiencia | Síndrome de hiperIgE, síndrome de Ommen, síndrome de Wiskott-Aldrich |
| Metabólico | Insuficiencia suprarrenal |
| Otros | Síndrome de Gleich, enfermedad de injerto contra huésped aguda/crónica, enfermedad de Kimura |

(Shomali & Gotlib, 2024)

a. Infecciones

Existe una variedad de agentes infecciosos capaces de generar eosinofilia, pero lo más frecuente es que sea producida por infección de parásitos helmintos. El patrón y grado de eosinofilia en las infecciones parasitarias está determinado por el desarrollo, migración y distribución del parásito dentro del huésped, así como por la reacción inmune del huésped. En general, los parásitos helmintos son los parásitos capaces de generar una eosinofilia marcada y persistente cuando ellos o sus productos entran en contacto con células del sistema inmune en los tejidos, principalmente durante la migración de sus larvas (Tabla 8). Por el contrario, es raro una eosinofilia sostenida en parásitos intraluminales o que se encuentran en una estructura quística, a menos que se altere la estructura del quiste y su contenido entre en contacto con las células del sistema inmune y los tejidos del huésped. Las infecciones por protozoos rara vez producen eosinofilia periférica, aunque se han reportado casos con mayor frecuencia relacionados con infecciones por *Isospora belli*, *Dientamoeba fragilis* y *Sarcocystis hominis*. Los casos de infestación por ectoparásitos también se han asociado con eosinofilia, en particular en casos de sarna y, con menor frecuencia, en miasis. (Mejia & Nutman, 2012)

La eosinofilia también puede encontrarse frecuentemente en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos casos suele asociarse a un proceso patológico subyacente. En general, se produce por procesos infecciosos por parásitos o afecciones fúngicas, o por procesos alérgicos. También puede estar relacionada con causas no infecciosas como foliculitis pustulosa eosinofílica, reacciones a medicamentos por TARGA o antimicrobianos, tumores de órganos sólidos, neoplasias, inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunitarias, entre otros. Se cree que el propio VIH podría causar eosinofilia debido a un cambio Th1-Th2. (Chou & Serpa, 2015)

En cuanto a las infecciones por hongos asociadas a eosinofilia destacan las infecciones por *Coccidioides* spp. y *Aspergillus* spp. Se ha reportado eosinofilia en casos de coccidiomicosis diseminada y una forma específica de aspergilosis, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). También pueden estar relacionadas a eosinofilia otras micosis oportunistas que producen cuadros respiratorios como *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis carinii*, estas se asocian principalmente a pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes que poseen VIH). (Chou & Serpa, 2015)

Otra causa potencial de eosinofilia es la insuficiencia suprarrenal. Si una infección conduce al desarrollo de la misma puede generar eosinofilia por pérdida de glucocorticoides endógenos. Esta situación puede presentarse, por ejemplo, en pacientes con histoplasmosis y tuberculosis que pueden causar eosinofilia indirectamente cuando causan insuficiencia suprarrenal y es poco probable que generen eosinofilia en otros contextos. (Chou & Serpa, 2015)

Tabla 8. Infecciones parasitarias más comunes asociadas con HE.

| Parásitos | Eosinofilia | Diagnóstico |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Nematodos (lombrices intestinales) | | |
| <i>Ascaris lumbricoides</i> | Moderada/alta durante la migración, baja después | Huevos en heces, serología |
| <i>Ancylostomas</i> | Alta durante la migración, moderada/baja después | Huevos en heces |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> * | Alta y persistente | Huevos en heces**, serología |
| Especies de <i>Filaria</i> **** | Variable | Microfilarias***, serología |
| Especies de <i>Trichinella</i> | Moderada/alta | Serología, biopsia muscular |
| Especies de <i>Angiostrongylus</i> | Moderada/alta | Larvas en LCR, LCR o PCR |
| Especies de <i>Anisakis</i> | Moderada/alta | Serología |
| Especies de <i>Capillaria</i> | Variable | Serología, biopsia hepática |
| Especies de <i>Toxocara</i> | Moderada/alta | Serología |
| Cestodos (Tenias) | | |
| <i>Taenia solium</i> (cisticercosis) | Moderada/alta durante la migración, baja después | Huevos y proglótides en heces, serología, ultrasonido, |
| Especies de <i>Echinococcus</i> | Moderada/alta durante la migración, a veces ausente después | Serología, ultrasonido, TC |
| Trematodos | | |
| Especies de <i>Schistosoma</i> | Alta en la invasión, moderada/baja luego | Huevos en heces, serología |
| <i>Fasciola hepática</i> | Alta en la invasión, moderada/baja luego | Huevos en heces, serología |
| <i>Clonorchis sinensis</i> | Alta en la invasión, moderada/baja luego | Huevos en heces o bilis |
| Especies de <i>Opisthorchis</i> | Alta en la invasión, moderada/baja luego | Huevos en heces o bilis |
| <i>Paragonimus westermani</i> | Alta en la invasión, moderada/baja luego | Huevos en heces o esputo |
| Protozoos | | |
| <i>Cystoisospora belli</i> | Cuestionable | Quistes en heces |
| Especies de <i>Sarcocystis</i> | Variable | Quistes en heces, biopsia |
| Ectoparásitos | | |
| Ácaros***** | Cuestionable | Identificación microscópica |

* En el caso de hiperinfección por *Strongyloides*, la HE puede estar ausente.

** Las larvas de *Strongyloides stercoralis* pueden detectarse mediante el método de Baermann (basado en la migración de larvas) o PCR.

*** Las microfilarias pueden detectarse en sangre o piel, dependiendo de la especie.

**** Las especies de *Filaria* incluyen, entre otras, especies de *Brugia*, *Wucheria bancrofti*, *Loa loa*, *Mansonella ozzardi*, *Mansonella perstans* y *Mansonella streptocerca*.

***** La eosinofilia es poco común en la sarna clásica y en aproximadamente el 50% de los pacientes con sarna costrosa, puede desarrollarse una eosinofilia marcada.

HE, Hipereosinofilia; LCR, Líquido cefalorraquídeo; TC, Tomografía computada (Van Balkum et al., 2018)

b. Medicamentos/drogas

En general, cualquier droga o medicamento puede producir eosinofilia o HE, pero hay algunos medicamentos que se asocian más frecuentemente con el desarrollo de la misma (Tabla 9). Los medicamentos implicados pueden ser de reciente iniciación o que se han utilizado durante años y su interrupción dependerá del grado de eosinofilia, presencia de disfunción orgánica y la necesidad de la medicación. (Cerutti, 2018)

Esta condición puede presentarse como la única manifestación de un efecto adverso o como reacción a un medicamento o puede ser asintomática. Las complicaciones relacionadas con HE pueden ser específicas de un órgano o formar parte de una reacción sistémica generalizada a fármacos como el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DIHS/DRESS). (Cerutti, 2018)

Tabla 9. Principales drogas inductoras de Hipereosinofilia

| Medicamentos que causan disfunciones órgano-específicas | Medicamentos que causan DRESS |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Pulmonar | Anticonvulsivantes |
| Infiltrados pulmonares | Carbamacepina |
| Sulfasalazina | Fenitoína |
| Nitrofurantoina | Fenobarbital |
| AINE | Lamotrigina |
| Renal | Zosinamibe |
| Nefritis intersticial | Antimicrobianos |
| Penicilinas semisintéticas | Metronidazol |
| Cefalosporinas | Pipercillintazobactam |
| Sulfonamidas | Ceftriaxona |
| Fenitoína | Nitrofurantoina |
| Cimetidina | Minocyclina |
| AINE | Antirretrovirales |
| Allopurinol | Abacavir |
| Gastrointestinal | Nevirapine |
| Enterocolitis | Sulfonamidas |
| AINE | Trimetoprima sulfametoxazol |
| Hepatitis | Dapsone |
| Tetraciclinas | Sulfasalazine |
| Penicilinas | AINE |
| Vasculitis | Diclofenac |
| Allopurinol | Ibuprofeno |
| Eosinofilia asintomática | Naproxeno |
| Penicilinas | Otros |
| Cefalosporinas | Allopurinol |
| Quininas | Amitriptilina |
| Fluoroquinolonas | Fluoxetina |

AINE, Antiinflamatorio no esteroideo (Cerutti, 2018)

DIHS/DRESS se caracteriza por un comienzo tardío, los síntomas comienzan después de 3 semanas a 3 meses de iniciar el tratamiento con el fármaco. Los principales síntomas son síndrome de hipersensibilidad con erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía y alteraciones hematológicas (leucocitosis, eosinofilia, linfocitos reactivos). La afectación sistémica puede presentarse con neumonitis, carditis, hepatitis, nefritis y un potencial desarrollo de enfermedades autoinmunes. Los síntomas pueden persistir durante semanas después del cese de la medicación y la mortalidad puede ser tan alta como 10-20%. Es por esto la importancia en su rápida presunción diagnóstica. (Miyagawa & Asada, 2021)

La patogénesis de la enfermedad no se ha dilucidado por completo. Sin embargo, hay cuatro posibles mecanismos causales. En primer lugar, la teoría farmacogenética se basa en la presencia de polimorfismos del HLA que serían factores de riesgo potenciales para las reacciones adversas cutáneas inducidas por fármacos. El segundo mecanismo se basa en el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad (tipo IVb) en la que los fármacos actuarían como haptenos o prohaptenos generando un perfil secretor de citocinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13 con activación de eosinófilos, basófilos y mastocitos. Luego, de manera similar al concepto anterior, podría haber una interacción directa entre las moléculas del fármaco y receptores inmunitarios formando enlaces no covalentes directos con el receptor de células T (TCR) o HLA. La última teoría propuesta es una etiología infecciosa. El síndrome DRESS puede estar asociado con una reactivación de ciertos virus del grupo del herpes como el HHV-6 (virus del herpes 6), el HHV-7 (virus del herpes 7), el EBV (virus de Epstein-Barr) o el CMV (citomegalovirus) comenzando con un síndrome de mononucleosis e HE, la cual puede ser muy importante. (Szymczyk, et al. 2024)

Si bien la asociación entre algunas infecciones virales y el desarrollo de DIHS/DRESS está bien establecida, aún se están estudiando los mecanismos por los cuales se genera y la aparición de posteriores secuelas autoinmunes. En la patogenia parecen estar involucrados mecanismos complejos que incluyen respuestas inmunitarias específicas de los fármacos y respuestas inmunitarias antivirales que pueden estar mediadas por células inmunes diferentes. Inicialmente, los linfocitos T CD4+ parecen iniciar procesos alérgicos como respuesta a los antígenos de los fármacos para que luego

los linfocitos CD8+ específicos de virus se dirijan a las células infectadas por el virus provocando daño tisular. También es posible que células T reguladoras contribuyan a la aparición de algunos síntomas. Sin embargo, aún se requiere mayor conocimiento para comprender los complejos mecanismos patológicos de esta enfermedad. (Miyagawa & Asada, 2021)

Un caso particular documentado que se relaciona al consumo de L-triptófano con fines terapéuticos o como suplemento dietético es el del síndrome eosinofilia-mialgia (SEM). (Tabla 11) Este síndrome es bastante infrecuente y tomó relevancia a partir de una epidemia que se produjo en Nueva México en 1989 por el consumo de derivados de L-triptófano. Posteriormente se concluyó que podría deberse a impurezas en estos productos. El SEM provoca eosinofilia y la inflamación de varios sistemas orgánicos incluidos los músculos, la piel y los pulmones. Entre los principales síntomas se pueden destacar fiebre, mialgia difusa y fascitis, erupción cutánea e hinchazón de la cara y las extremidades. (Ko et al., 2023)

c. Neoplasias

Existen distintas neoplasias que pueden ser las responsables del desarrollo de la HE debido a la producción de citocinas eosinofilopoyéticas como IL-3, IL-5 o GM-CSF. Entre ellas se pueden destacar algunos tumores sólidos (pulmón, riñón, colon), histiocitosis de células de Langerhans y algunas neoplasias hematopoyéticas como, por ejemplo, leucemias de células B o T (como la LLA B con t(5;14) responsable de la activación del gen de IL-3), linfoma de Hodgkin (15% de los casos se asocian con HE), linfomas no Hodgkin de células B o T, entre otras. (Anthony et al., 2020; Valent et al., 2023)

Es frecuente que en muchos tipos de cáncer los eosinófilos sean reclutados al microambiente tumoral produciendo, en ocasiones, HE tisular. El rol que desempeñan en estos casos es controvertido debido a que se ha visto que pueden tener un papel dual dependiendo el caso. Por un lado, pueden controlar la progresión tumoral a través de la liberación de mediadores citotóxicos, el reclutamiento de células T CD8+ citotóxicas, la polarización de macrófagos a un fenotipo M1 antitumorigénico y la cicatrización vascular. Por el contrario, pueden modular el microambiente tumoral mediante el reclutamiento de células T reguladoras y la polarización de macrófagos al fenotipo M2 protumorigénico. Asimismo, los eosinófilos pueden mediar el crecimiento tumoral al

facilitar la formación de metástasis, la migración tumoral, la angiogénesis y la cicatrización de heridas. (Gigon, L. et al. 2023)

1) Hipereosinofilia variante linfoide (HE-L)

En algunos casos puede existir una población de linfocitos T clonal (rearreglos en el gen del receptor de linfocitos T) o no clonal con fenotipo anormal (identificada por citometría de flujo) responsable de la HER. Estos casos en particular se clasifican como una HE variante linfoide. (Shomali & Gotlib, 2022) En estos casos suele haber una combinación de procesos clonales y reactivos: es clonal con respecto a la producción de linfocitos T anormales; sin embargo, la eosinofilia es reactiva o secundaria a las citocinas eosinofilopoyéticas elaboradas por estos linfocitos T. Estas células T tienen un perfil secretor de citoquinas Th2 promotor de eosinófilos con producción, principalmente de IL5, y en algunos casos IL4 e IL13. Este perfil secretor puede, en ocasiones, asociarse al aumento de IgE. (Shomali & Gotlib, 2024)

Los inmunofenotipos de estos linfocitos pueden incluir: la ausencia de CD3 (por ejemplo, CD3- CD4+, el más común), un componente normal del complejo de células T, o células T inmaduras doblemente negativas (p. ej., CD3+CD4-CD8-). Otras anomalías inmunofenotípicas adicionales incluyen expresión elevada de CD5 en linfocitos CD3-CD4+ y pérdida de CD7 de superficie y/o expresión de CD27. En general, el tamaño del clon T anormal suele ser pequeño y cambia con la actividad de la enfermedad. (Shomali & Gotlib, 2024)

Por el momento, no hay consenso para establecer criterios diagnósticos para la HE-L. Pero para establecer un diagnóstico de esta variante es necesario que se demuestren las anomalías inmunofenotípicas. No se considera suficiente la demostración de clonalidad de células T aisladas mediante PCR y/o NGS, o la demostración de producción de citoquinas Th2 de forma aislada. Si bien se ha demostrado que los rearreglos del gen del receptor de células T clonales están presentes en varios subtipos de SHE, incluyendo el SHE idiopático, no está claro si estas poblaciones T clonales son relevantes para el desarrollo de la enfermedad. Es decir, la demostración de clonalidad a través del rearreglo del receptor T no es esencial, pero podría apoyar el diagnóstico. (Shomali & Gotlib, 2024)

Los linfomas de células T incluyen una gran diversidad de enfermedades poco frecuentes que representan aproximadamente el 12% de todos los linfomas no Hodgkin.

Los signos y síntomas con los que se presentan pueden variar según el subtipo, pero en general suelen cursar con adenopatías y síntomas B. (Varghese & Alsubait, 2024) La última revisión en la clasificación de la OMS se realizó en el año 2016 e incluye neoplasias de células T y NK debido a la estrecha relación entre ambas. Esta clasificación divide los linfomas de células T/NK en neoplasias de células T precursoras y maduras, y a su vez, el subgrupo maduro se divide en leucémico, nodal, extranodal y cutáneo. (Swerdlow et al., 2016) La OMS también ha dividido los linfomas de células T en agresivo (de progresión rápida) y de bajo grado o indolente (de progresión lenta). (Swerdlow et al., 2016)

En general, dentro de las entidades asociadas a las células T pueden diferenciarse dos grupos: linfomas cutáneos de células T (CTCL) y linfomas periféricos de células T (PTCL). Los CTCL se originan en la piel y suelen ser de progresión lenta. El resto, los PTCL, se consideran agresivos y entre ellos pueden diferenciarse varios subtipos. (Varghese & Alsubait, 2024)

Un subtipo de PTCL es el “Linfoma T asociado a enteropatía” (EATL). El EATL comprende el 5% de los PTCL y entre el 10 % y 16 % de los linfomas intestinales. (Meeuwes et al., 2024). Aunque puede surgir “de novo”, el desarrollo de este linfoma está fuertemente asociado a la enfermedad celíaca (EC) y es considerado una complicación de esta enfermedad. Si bien la EC afecta predominantemente a mujeres, el EALT es más común en hombres y se caracteriza por tener un mal pronóstico (Martín-Masot et al., 2023) Su presentación clínica generalmente incluye dolor de estómago, pérdida de peso, síndrome de malabsorción, sangrado gastrointestinal y/o perforación del intestino. Deriva de la transformación neoplásica de linfocitos intraepiteliales intestinales aberrantes que surgen en pacientes con EC refractaria que no responden a la dieta libre de gluten. Estas células neoplásicas inmunohistoquímicamente suelen ser: CD3+, CD7+, CD103+, células TCRβ +/-, CD4-, CD8- y CD5-, expresando principalmente CD30 con negatividad para CD56, y demuestran un fenotipo citotóxico activado (perforina+, granzima B+ y TIA-1+). En la patogénesis del EATL parecen desempeñar un rol importante mutaciones que involucra la vía de señalización JAK/STAT y altos niveles de IL-15. Los factores de riesgo para la evolución maligna son la mala adherencia a una dieta libre de gluten, la homocigosidad HLA-DQ2, la edad y el diagnóstico tardío de EC. Algunos trabajos recientes han propuesto una relación entre el desarrollo de EALT y la infección por el EBV pero aún está en investigación.

(Abdullah et al., 2023). El tratamiento de primera línea actual para el EALT es ineficaz lo que evidencia la necesidad urgente de avanzar en el conocimiento de esta patología para poder optimizar e innovar en estrategias diagnósticas y terapéuticas. (Meeuwes et al., 2024)

4. HIPEREOSINOFILIA NEOPLÁSICA (PRIMARIA/CLONAL) HEN

La HE neoplásica o clonal se caracteriza por estar asociada a una neoplasia de células madre, mieloide o eosinofílica subyacente definida por la clasificación de la OMS y su Clasificación de Consenso Internacional (CCI) recientemente propuesta. Es decir, estas clasificaciones proporcionan la base para establecer las neoplasias hematopoyéticas acompañadas de HE clonal. En algunas neoplasias hematopoyéticas, como los linfomas de células B o T y los trastornos de células plasmáticas, la HE suele ser reactiva, mientras que la HER en neoplasias mieloides es muy rara. En estos casos los eosinófilos son considerados células neoplásicas ya que derivan de un clon maligno. (Miyagawa & Asada, 2021; Valent et al., 2023)

En general, cuando se sospecha de un caso de HEN, se puede estar en presencia de tres situaciones diferentes. En primer lugar, puede tratarse de una patología mieloide bien caracterizada con HE asociada. En segundo lugar, puede tratarse de una patología con reordenamientos de genes de tirosina quinasa (*PDFA, PDFRB, FGFR1, PCMI-JAK2*, etc) en la que la expansión clonal de eosinófilos domine el cuadro. Por último, puede tratarse de un caso de leucemia eosinofílica crónica (LEC) donde el origen clonal es muy probable, pero sin un criterio específico de certeza propuesto por la OMS. Distinguir entre estas entidades es importante por las implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas diferentes en cada caso. (Anthony et al., 2020)

Las neoplasias hematológicas mieloides subyacentes que pueden cursar con HEN y no cuentan con fusión de genes de tirosina quinasa son definidas por criterios morfológicos, inmunológicos e histomorfológicos definidos por la OMS y la ICOG-EO. Estas neoplasias definidas por la OMS se nombran con el apéndice “-eo” y pueden incluir SMD, LA, NMC, MS, entre otras. (Tabla 10) (Shomali & Gotlib, 2024)

Tabla 10. Neoplasias asociadas a eosinofilia/HE primaria/clonal/neoplásica

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusión de genes de tirosina quinasa |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y rearreglo <i>PDGFRA</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y rearreglo <i>PDGFRB</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y rearreglo <i>FGFR1</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y <i>PCM::JAK2</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y mutaciones puntuales <i>JAK2</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y mutaciones <i>FLT3</i> |
| Neoplasias hematopoyéticas con eosinofilia y genes de fusión <i>ABL1</i> (excepto <i>BCR::ABL1</i>) |
| Otras neoplasias definidas por la OMS asociadas con HE (ejemplos) |
| Leucemia eosinofílica crónica (actualmente definida por la OMS en la categoría de NMC) |
| Leucemia mieloide crónica (LMC-eo) - <i>BCR::ABL1</i> positiva |
| Mastocitosis sistémica con HE (MS-eo)* |
| Neoplasias mieloproliferativas con HE (NMP-eo) |
| Síndrome mielodisplásico con HE (SMD-eo) |
| Síndromes de superposición NMC/SMD con HE (NMC/SMD-eo; ej., LMMC-eo) |
| LMA con <i>CBFB::MYH11</i> y eosinofilia (LMA-eo) |

En estos trastornos, los eosinófilos suelen derivar del clon neoplásico.

* La eosinofilia, incluso la HE, se desarrolla de forma frecuente en los pacientes con MS avanzada. Es común en casos de MS agresiva (MSA) pero también puede presentarse en MS indolente (MSI) o MS latente (MSL).

LMA, Leucemia mieloide aguda; LMC, Leucemia mieloide crónica; LMMC, Leucemia mielomonocítica crónica; MS, Mastocitosis sistémica; NPC, Neoplasia mieloproliferativa crónica; SMD, Síndrome mielodisplásico. (Valent et al. 2023)

A partir de los avances en biología molecular han podido reconocerse y definirse molecularmente una variedad de eosinofilias primarias recurrentes que resultan de la fusión de genes de tirosina quinasa. Para especificar los cambios moleculares que originan estas neoplasias, la OMS y su CCI, en el año 2022, incorporaron en la clasificación de enfermedades eosinofílicas la categoría “Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusión de genes de tirosina quinasa” (MLN-eo-TK). Si bien la eosinofilia es una característica de MLN-eo-TK puede no estar siempre presente y, a veces, pueden cursar con neutrofilia o monocitosis. La detección de dichos genes de fusión suele realizarse mediante citogenética convencional, FISH y PCR o técnicas de secuenciación basadas en NGS para detectar la presencia de mutaciones y reordenamientos adicionales. La aplicación del conjunto de estas técnicas está destinada a cubrir la detección de las anomalías más comunes que involucran *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *ETV6* y *JAK2*, *BCR::ABL1*, genes de fusión específicos de LMA y reordenamientos *FLT3*, así como *JAK2* V617F y *KIT* D816V. En la Tabla 10 se muestran las mutaciones y los genes de fusión detectados de manera más frecuente en pacientes con HEN. (Shomali & Gotlib, 2024; Valent et al., 2023)

Si bien existe mayor frecuencia de asociación entre algunos genes involucrados en los reordenamientos de genes de tirosina quinasas, hay una gran diversidad de posibilidades de fusión documentadas para cada caso. (Tabla 11) Asimismo, si bien algunos aspectos clínicos se relacionan frecuentemente a determinados reordenamientos, cada cuadro clínico estará relacionado con el gen de fusión y con la proteína creada. (Anthony et al., 2020) La presentación clínica más frecuente es la de un proceso crónico similar a una NMC o trastorno de superposición SMD/NMC. En esta fase crónica, suele observarse un síndrome constitucional, ocasionalmente con hepatoesplenomegalia. Con menor frecuencia, las MLN-eo-TK se presenta con mayor agresividad y deterioro clínico, ya sea como manifestación inicial o como progresión de una fase crónica en forma de LMA, LLA-T con linfadenopatía y, más raramente, como LLA-B o leucemia aguda de linaje ambiguo. La eosinofilia periférica o tisular puede estar ausente o ser muy leve pero, en la mayoría de los pacientes, la eosinofilia suele ser moderada aunque puede alcanzar el nivel de HE con posible infiltración orgánica. Cuando se presenta como NMC o SMD/NMC se observa con frecuencia cierto grado de fibrosis en la médula ósea. La enfermedad puede presentarse en cualquier etapa de la vida y se ha visto que afecta, de manera significativa, mayormente a pacientes de sexo masculino. (Morales-Camacho, et al. 2024)

Estos reordenamientos de genes de tirosina quinasa producen mutaciones hiperactivadoras de varias cascadas críticas de señalización intracelular descendente implicadas en la reprogramación transcripcional que derivan en el crecimiento neoplásico de células mieloides y eosinófilos clonales. Las tirosina quinasas y sus receptores celulares son proteínas que están directamente relacionadas con la supervivencia, la división y proliferación celular. Por otro lado, la eosinofilia neoplásica que se encuentra en varias neoplasias hematológicas (de células madre y mieloides) también pueden presentarse con una variedad de mutaciones somáticas diferentes. (Figura 4) (Valent et al., 2023)

Algunas mutaciones que se han reportado recientemente en procesos linfoproliferativos y mieloproliferativos con eosinofilia involucran genes que codifican moléculas de señalización como, por ejemplo, *STAT5*, *JAK1* y *JAK2*. Estos eventos mutacionales promueven la actividad hiperactiva de la tirosina quinasa que evoca posteriormente altos niveles de STAT1, un supresor tumoral potencial, y STAT3, que

Tabla 11. Genes de tirosina quinasa y sus posibles asociaciones.

| Gen de tirosina quinasa | Gen de fusión asociado más común | Otros genes de fusión asociados y puntos de ruptura cromosómica | |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
| PDGFRA(4q12) | FIP1L1(4q12) | CR(22q11) | ETV6(12p13) |
| | | KIF5B(10p11) | STRN(2p24) |
| | | TNKS2(10q23) | FOXP1(3p14) |
| | | CDK5RAP2(9q33) | |
| PDGFRB(5q31 33) | ETV6(12p13) | SPTBN1(2p16) | TPM3(1q21) |
| | | PDE4DIP(1q22) | SPDR(2q32) |
| | | WDR48(3p22) | GOLGA4(3p22) |
| | | GOLGB1(3q12) | PRKG2(4q21) |
| | | DIAPH1(5q31) | TNIP1((5q33) |
| | | KANK1(9p24) | SART3((12q23) |
| | | CEP85L(6q22) | CCDC6(10q21) |
| | | GIT2(12q24) | NDEL1(17p13) |
| | | HIP1(7q11) | GPIAP1(11p13) |
| | | NIN(14q24) | SPECC1(17p11) |
| | | ERC1(12p13) | TRIP11(14q32) |
| | | DTD1(20p11) | RABEP1(17p13) |
| | | MYO18A(17q11) | MPRIP(17p11) |
| | | NDE1(16p13) | TP53BP1(15q22) |
| | | CPSF6(12q15) | BIN2(12q13) |
| | | CCDC88C(14q32) | |
| FGFR1(8p11) | ZMYM2(13q12) | FGFR1OP(6q27) | RANBP2(2q13) |
| | | LRRFIP1(2q37) | CUX1(7q22) |
| | | SQSTM1(5q35) | TPR1(1q25) |
| | | TRIM24(7q34) | FGFR1OP2(12p11) |
| | | HERV-K(19q13) | MYO18A(17q11) |
| | | BCR(22q11) | PCM1(8p21) |
| | | CPSF6(12q15) | TFG(3q12) |
| | | CNTRL(9q33) | |
| JAK2(9p24) | PCM1(8p21) | ETV6(12p13) | |
| | | BCR(22q11) | |
| FLT3 (13q12) | ETV6 (12p13) | SPTBN1 (2p16) | |
| | | TRIP11 (14q32) | |
| | | LYN (8q12) | |
| | | GOLGB1 (3q12) | |
| | | NTRK3 (15q25) | |
| ABL1 (9q34) | ETV6 (12p13) | SYK (9q22) | |
| | | | |

(Shomali & Gotlib, 2024)

está mutado en el síndrome de hiper-IgE. Las mutaciones hiperactivadoras de STAT5BN642H promueven una mayor fosforilación de tirosina de STAT5. La activación de STAT3/5 es oncogénica y esto conduce a una mayor sensibilidad a las citocinas o factores de crecimiento. (Figura 4) (Valent et al., 2023) Las enzimas JAK están asociadas con la porción citoplasmática de varios receptores de citocinas, fosforilando sus dominios intracelulares tras la activación y transmitiendo señales para inducir respuestas biológicas. Por ejemplo, JAK2 se asocia con IL-5Rα y es fundamental para la supervivencia de eosinófilos mediada por citocinas a través de la vía JAK2/STAT en humanos. (Gigon, L. et al. 2023)

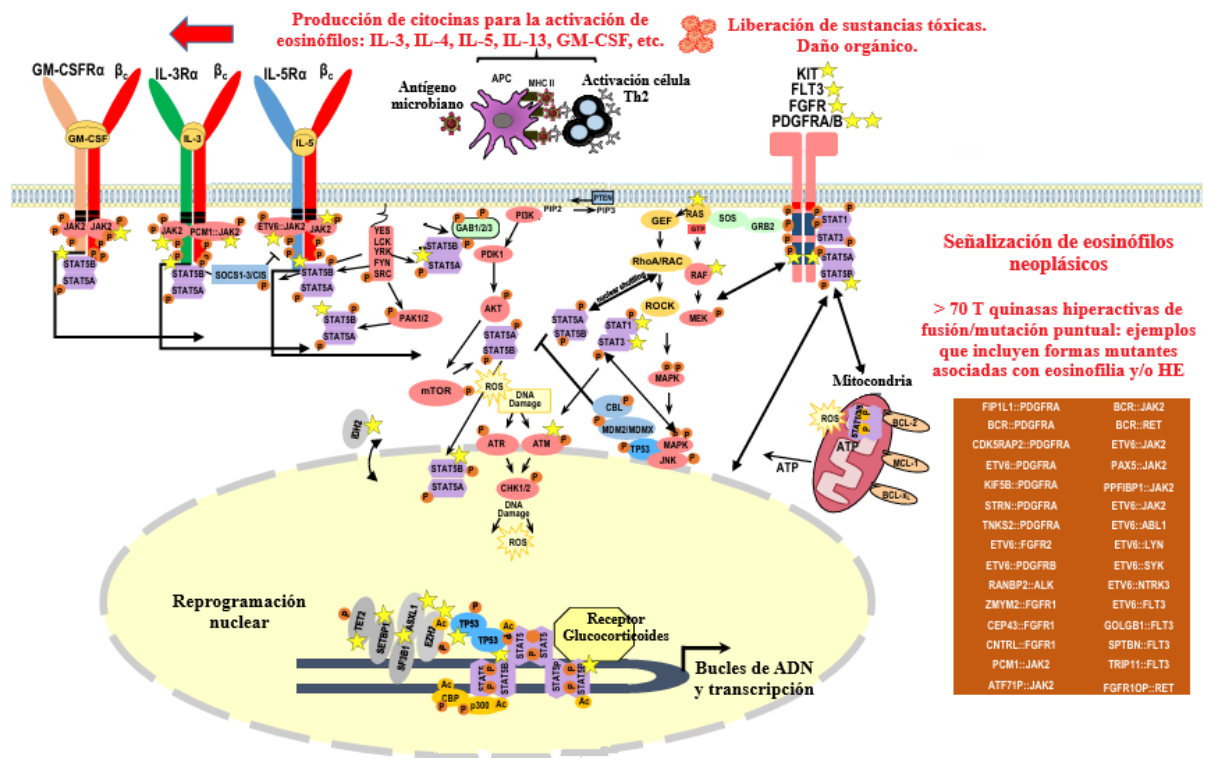


Figura 4. Paisaje mutacional y vías de señalización inducidas por receptores de citocinas (factores de crecimiento) que impulsan la eosinofilia y la activación de los eosinófilos en neoplasias de eosinófilos y estados reactivos. El esquema proporciona una descripción general de los genes mutados (reordenados) que actúan como eventos transformadores asociados con neoplasias hematológicas y eosinofilia concomitante. El recuadro naranja muestra una compilación de los productos de genes de fusión identificados con mayor frecuencia que pueden estar acompañados de eosinofilia. Se identifican con estrellas amarillas las mutaciones en varias moléculas de señalización que también se han asociado con la eosinofilia neoplásica. Las oncoproteínas mutadas inician varias cascadas de transducción de señales y, por lo tanto, contribuyen a la evolución y/o progresión de la enfermedad. La señalización de citocinas se mantiene a través de la cadena β común (mostrada en color rojo) de los receptores IL-5, GM-CSF e IL-3, que se une a la quinasa Janus 2 (JAK2). Una interacción importante de los miembros de la familia STAT se ilustra con el receptor de glucocorticoides que potencia la transcripción génica a través de la interacción con la proteína STAT.

GEF, factor de intercambio de guanina; SOS, hijo de sevenless; GTP, trifosfato de guanina; mTOR, diana mecanicista de la rapamicina; JAK, cinasa Janus; STAT, transductor de señales y activador de la transcripción; SOCS, supresor de la señalización de citocinas; CBL, ligasa de proteína ubiquitina E3 CBL-C; MDM2, minuto doble murino 2; MDMX, minuto doble murino X; TP53, proteína supresora de tumores 53; BCL-2, linfoma de células B 2; MCL-1, leucemia de células mieloides 1; MAPK1/2, proteína cinasa activada por mitógeno 1/2; MEK, proteína cinasa activada por mitógeno cinasa; PI3K, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-cinasa. (Valent et al., 2023)

Los miembros de la familia STAT tienen una interacción importante con otros receptores y proteínas que intervienen en la regulación y expresión génica. Una interacción importante se produce con el receptor de glucocorticoides que potencia la transcripción génica a través de la interacción con la proteína STAT. Este receptor, por ejemplo, está unido al dominio N de STAT5 y actúa como cofactor transcripcional, pero también puede reprimir o regular transcripcionalmente genes inflamatorios como las citocinas de forma independiente. Los corticosteroides ejercen múltiples efectos antiinflamatorios funcionalmente relevantes sobre las células T y los eosinófilos. El transporte nuclear y la transformación eficiente a través de la acción de STAT3/5 también requieren la señalización de RAS-RAF-MAPK y PI3K-AKT-mTOR que potencia la señalización de GTPasa a través de las vías RhoA/RAC-ROCK. La oligomerización de STAT, que implican la oligomerización de STAT1/3/5, y la formación de bucles de ADN indica una alta transcripción de oncogenes para promover la supervivencia de las células eosinofílicas, la proliferación, la activación y la liberación de sustancias tóxicas que pueden causar daño a los órganos y tejidos. (Figura 4) (Valent et al., 2023)

La expresión de reguladores negativos como las proteínas SOCS, de las ligasas de ubiquitina E3 (que degradan STAT u otras moléculas clave) o de la interacción de proteínas supresoras de tumores como la interacción de TP53 con STAT también están bajo la vigilancia o en relación con la vía JAK-STAT. A veces, los loci transcripcionales de los reguladores negativos pueden metilarse y su expresión suele ser baja o perderse. También puede ocurrir que la delección o mutación genética de los mismos altere su capacidad para bloquear la señalización hiperactiva de JAK-STAT o derive en la pérdida de capacidad para unirse a las tirosina quinasas hiperactivas, por ejemplo, se han detectado mutaciones con pérdida de función en la proteína supresora de tumores crítica TP53 en neoplasias hematopoyéticas asociadas con eosinofilia. Además, se ha descubierto que varias proteínas modificadoras epigenéticas están mutadas en dichas neoplasias, varias de las cuales interactúan con los factores de transcripción STAT1/3/5, TP53 o glucocorticoides, incluida la proteína histona metiltransferasa del complejo represor polycomb 2 (PRC2) EZH2, la metilcitosina dioxigenasa TET2, la proteína de unión a SET 1 (SETBP1), la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), la proteína del grupo polycomb Adicional Sex Comb Like 1 (ASXL1) y la subunidad 1 del factor de empalme pre ARNm 3b (SF3B). Además, las acetiltransferasas como la proteína de unión a CREB

(CBP) o la proteína de unión a E1A P300 (p300) son esenciales para facilitar la transcripción. (Figura 4) (Valent et al., 2023)

Un caso a destacar involucra a la LEC y sus criterios diagnósticos. Según la clasificación propuesta por la ICOG-EO, las leucemias eosinofílicas se pueden dividir en LEC y leucemia eosinofílica aguda (LEA). Las clasificaciones de la OMS y la ICC incluyen a la LEC entre las NMCC, pero no incluyen a la LEA. La OMS clasifica a la LEC con los siguientes criterios:

- 1) Hipereosinofilia sostenida (recuento de eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y $\geq 10\%$) por 4 semanas,
- 2) Presencia de una anormalidad clonal (por citogenética y/o mutación somática por NGS),
- 3) Morfología anormal de médula ósea (ej. Displasia megacariocítica y/o eritroide) o incremento de blastos ($\geq 5\%$ en médula ósea y/o $\geq 2\%$ en sangre periférica),
- 4) $< 20\%$ de blastos en sangre periférica o médula ósea,
- 5) Sin criterios de la OMS para otras neoplasias mieloides como LMC, NMC Ph negativo, LMMC, SM, MLN-eo-TK.

Según la propuesta de ICOG-EO, la LEC se diagnostica cuando el porcentaje de eosinófilos en sangre periférica y/o médula ósea es $\geq 30\%$ y el porcentaje de mieloblastos es $< 20\%$. Sus criterios para diagnosticar la LEA son un porcentaje de eosinófilos neoplásicos en sangre periférica y/o médula ósea $\geq 30\%$ y un porcentaje de mieloblastos $\geq 20\%$. Es así que, cuando hay HE y el porcentaje de eosinófilos es inferior al 30% en un paciente con una neoplasia mieloide o derivada de células madre, el diagnóstico final es el diagnóstico de la OMS. Es importante excluir otras neoplasias de células madre o mieloides como desencadenantes primarios de HE antes de que se pueda establecer un diagnóstico de LEC, a menos que se demuestre con certeza la coexistencia de dicha neoplasia con LEC en base a estudios histopatológicos y moleculares detallados. (Valent et al., 2023)

El impacto clínico de la LEA es incierto dada la rareza de esta enfermedad y el hecho de que el recuento de blastos es clínicamente más relevante que el impacto de la HE o la disfunción orgánica inducida por la HE en estos pacientes. Como se mencionó

anteriormente, las clasificaciones actuales de la OMS y la CCI no incluyen la LEA. (Valent et al., 2023)

En los casos de HEN es fundamental definir la complejidad molecular de la enfermedad subyacente y definir el diagnóstico final en estos términos en conjunto con parámetros histopatológicos y clínicos. Esto es importante porque en muchos pacientes pueden detectarse múltiples defectos moleculares, incluso en el mismo clon fundador (presencia de subclones), siendo difícil definir el impacto clínico de cada anomalía molecular individual. Por otro lado, la mayoría de los marcadores moleculares se han descrito en varias neoplasias que representan diversas patologías hematológicas, con cuadros clínicos distintos y diferentes respuestas al tratamiento. (Valent et al., 2023)

Otro aspecto a considerar es que la carga alélica mínima (frecuencia alélica de una variante, VAF) necesaria para definir algunas neoplasias no está bien clara. Es así que suele ser incierto el rol de una lesión expresada en VAF baja (menor a 2%) cuando se detectan múltiples mutaciones concomitantes en el mismo paciente. Por otro lado, cada vez son más el número de mutaciones somáticas que se detectan en pacientes con diferentes neoplasias y en pacientes sanos las cuales están relacionadas con la edad y no desempeñan un rol importante en la patogénesis. En general, la OMS considera que un VAF por debajo o igual al 2% suele considerarse como un subdiagnóstico en el contexto de una neoplasia de eosinófilos y el término HEN debe basarse en un VAF mínimo de 3%. En los casos en los que no se identifica ninguna anomalía genética relacionada con HE (variante del gen de fusión), los pacientes solo pueden clasificarse de acuerdo con parámetros histopatológicos, morfológicos e inmunológicos. (Valent et al., 2023)

D. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE SHE

Para definir al SHE se establecieron los siguientes criterios (Tabla 3):

- 1) HE en sangre periférica.
- 2) Daño y/o disfunción de un órgano atribuible a HE tisular.
- 3) Ausencia de una explicación alternativa para este daño orgánico.

El concepto de SHE fue propuesto por primera vez por William R. Hardy y Robert E. Anderson en 1968 en un artículo que informó tres casos. Los pacientes descritos tenían eosinofilia y daño orgánico y el diagnóstico de leucemia eosinofílica era dudoso. (Szymczyk, et al. 2024) La definición actual de SHE deriva de los criterios históricos propuestos por Chusid. et al. en 1975: recuento absoluto de eosinófilos mayor a $1,5 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ por más de seis meses y daño tisular. Estos criterios anteriores se utilizaron originalmente para seleccionar casos para una revisión retrospectiva en lugar de definir la enfermedad. Por otro lado, actualmente la eosinofilia persistente o sostenida puede demostrarse en menor tiempo (dos a cuatro semanas) y con mayor facilidad debido a que se cuenta con herramientas más sofisticadas, y a la necesidad de que algunos pacientes reciban tratamiento de forma inmediata para minimizar el daño orgánico. Asimismo, es importante destacar que el umbral de $1,5 \text{ células} \times 10^9/\text{L}$ es arbitrario y algunos pacientes pueden presentar daño tisular u orgánico con un recuento absoluto de eosinófilos inferior. (Shomali & Gotlib, 2024)

Al igual que la HE, el SHE se clasificará en distintas variantes según su etiología: SHE familiar (SHEFA), SHE idiopático (SHEI), SHE primario (clonal/neoplásico) (SHEN) y SHE secundario (reactivo) (SHER). (Tabla 12) En esta clasificación también se incluye la subvariante, dentro del SHER, de SHE variante linfóide (SHE-L). Por otra parte, se incluyen un grupo de síndromes o condiciones sistémicas bien definidas que se caracterizan por cursar con HE y potencial daño orgánico. Estos son el angioedema episódico y eosinofilia (Síndrome de Gleich), la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (Síndrome de Churg-Strauss), el síndrome eosinofilia-mialgia y enfermedad relacionada con IgG-4. Estos síndromes pueden cursar sin los criterios formales para SHE, sin embargo, el daño orgánico que se produce lo calificará como daño orgánico asociado a HE y, por lo tanto, como SHE. Cualquiera de estas condiciones debe ser diferenciada de cualquier causa de HE, SHE y SHE restringido a órgano. (Valent et al., 2023)

Tabla 12. Clasificación de Síndrome Hipereosinofílico.

| Variante | Abreviatura propuesta | Definición/Características |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SHE familiar | SHEFA | Agrupación familiar, muy rara, sin evidencia de errores innatos de la inmunidad con eosinofilia (EII-EO) ^a , sin evidencia de una causa reactiva o neoplásica subyacente de HE, daño en órgano terminal típico atribuible a la HE. |
| SHE idiopático | SHEI | No hay causa subyacente de HE, sin evidencia de causa reactiva o neoplásica subyacente de HE y daño orgánico atribuible a la HE. |
| SHE primario (neoplásico) | SHEN | Neoplasia subyacente de célula madre, mielóide o eosinófilos clasificada según criterios de la OMS ^b asociada con daño en órgano terminal atribuible a la HE. Los eosinófilos son células neoplásicas (clonales). En muchos pacientes se encuentran rearrreglos/fusión de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGR1</i> , <i>JAK2</i> , <i>STAT5</i> , <i>FLT3</i> , <i>ABL1</i> u otros genes. |
| SHE secundario (reactivo) | SHER | Enfermedad o condición subyacente en la cual los eosinófilos son considerados no clonales ya que la HE es generada por acción de un aumento de citoquinas, asociada a daño en órgano terminal atribuible a la HE. |
| Variantes especiales de SHER^c | | |
| SHE variante linfóide | SHE-L | Se detecta una población de células T clonal o no, con fenotipo anormal, relacionada con daño orgánico asociada al SHE. |
| Síndromes definidos: | | |
| Angioedema episódico y eosinofilia (Síndrome de Gleich) | | Presencia de una población de células T clonales anormales, angioedema, aumento de IgM policlonal. |
| Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Síndrome de Churg-Strauss) | GEPA | Poliangitis, angitis necrotizante, asma, infiltrados pulmonares; en un subconjunto de pacientes se detecta ANCA (forma ANCA+ de GEPA). |
| Síndrome eosinofilia-mialgia | SEM | Mialgia, debilidad muscular, calambres, erupción cutánea, disnea, fatiga. |
| Enfermedad relacionada con IgG-4 | ER-IgG4 | Cursa con niveles séricos elevados de IgG4, HE, y daño orgánico similar al SHE en el 30% de los casos. |

^a Los EII-EO pueden cursar con disfunción orgánica o daño orgánico pero, generalmente, no están relacionados con la HE. Es por esto que no se clasifican como SHE.

^b En estos casos, la clonalidad de los eosinófilos suele ser difícil de demostrar o no se estudia. Sin embargo, si se detecta una neoplasia de célula madre o mielóide que se presenta típicamente con HE clonal, por ejemplo, si se detecta una neoplasia mielóide con rearrreglos PDGFR o FGFR, la HE puede considerarse clonal.

^c Estos síndromes pueden presentarse sin cumplir los criterios formales para SHE. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la organopatía observada lo calificará como daño orgánico asociado a HE y, por lo tanto, como SHE.

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; EII-EO, errores innatos de la inmunidad con eosinofilia; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; HE, hipereosinofilia; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; SHE, síndrome hipereosinofílico. (Valent et al. 2023)

El síndrome de Gleich es una entidad rara y poco conocida. Suele aparecer en la segunda o tercera década de la vida con síntomas que se presentan episódicamente, en intervalos de 3 a 4 semanas y con un curso benigno con resolución espontánea en pocos días. Los pacientes presentan angioedema no alérgico episódico y recurrente que puede afectar el cuello, la zona periorbitaria y las extremidades, junto con un recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica. Además, estos pacientes pueden desarrollar fiebre, aumento de peso y linfadenopatía. En su fisiopatología están involucrados linfocitos T cooperadores productores de IL-5 e IL-6 que estimulan a los eosinófilos. La PCE secretada por estos, provoca una fuga vascular que deriva en el angioedema y aumento de peso. Las pruebas de laboratorio suelen caracterizarse por leucocitosis con eosinofilia/HE y niveles elevados de IgM sérica. En este caso, a diferencia del SHE, la eosinofilia es transitoria debido a elevaciones cíclicas de citocinas que preceden a la eosinofilia. (Poddar, et al. 2022)

La GEPA es una enfermedad sistémica poco frecuente de origen en gran medida desconocido. Se caracteriza por rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica y puede tener una presentación heterogénea. En algunos casos puede comenzar con una fase prodrómica, que típicamente incluye asma y/o rinosinusitis crónica (con/sin poliposis), con cierto grado de eosinofilia sanguínea. Algunos casos con HE e infiltrados tisulares (típicamente pulmonares, pero que pueden incluir otros órganos) anuncia la progresión de la enfermedad y, si no se trata, los pacientes pueden desarrollar vasculitis necrosante con complicaciones como mononeuritis múltiple o púrpura; también se pueden observar granulomas extravasculares ricos en eosinófilos. La progresión de esta enfermedad a casos graves puede llevar años. (Khoury, et al. 2023) Los eosinófilos desempeñarían un papel fundamental en la fisiopatología de GEPA, ya se ha encontrado PCE en el suero y los tejidos de pacientes con GEPA activa. (Ming, et al. 2022) Aproximadamente entre el 30% al 47% de los pacientes con GEPA son ANCA positivo. Es importante su adecuado diagnóstico ya que las presentaciones de GEPA ANCA positivo y ANCA negativo se asocian con polimorfismos genéticos distintos, con distintos mecanismos patogénicos subyacentes y, por lo tanto, con diferentes presentaciones clínicas. En general, los pacientes GEPA ANCA positivo parecen tener mayor riesgo de desarrollar un fenotipo vasculítico (vasculitis necrosante y glomerulonefritis necrosante), mientras que los pacientes con GEPA ANCA negativo parecen tener mayor probabilidad de desarrollar las consecuencias directas de la

infiltración eosinofílica de órganos (como la afectación endomiocárdica). (Khoury, et al. 2023)

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una afección inflamatoria inmunomediada heterogénea que puede afectar a casi cualquier órgano y se reconoció oficialmente como enfermedad unificada en el año 2003. La inflamación o masa tisular inexplicable, que puede afectar uno o varios órganos, suele ser el primer síntoma clínico de esta enfermedad. Las características histopatológicas distintivas de la ER-IgG4 son una densa infiltración linfoplasmocítica con un alto porcentaje de células plasmáticas IgG4+, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y eosinofilia tisular de leve a moderada. Alrededor del 20-40% de los pacientes con ER-IgG4 presentan eosinofilia periférica y del 51-86% se manifiestan como eosinofilia tisular. Los resultados de laboratorio que pueden proporcionar pistas iniciales para su diagnóstico incluyen la eosinofilia/HE periférica, la hipergammaglobulinemia, los niveles elevados de IgE sérica y la hipocomplementemia. La respuesta inmunitaria e inflamatoria persistente en los tejidos puede conducir a fibrosis irreversible y lesiones ocupantes de espacio siendo las principales causas de disfunción de los órganos afectados. (Ming, et al. 2022)

Como se mencionó anteriormente, también se establecieron los criterios diagnósticos para definir el SHE restringido a tejido (SHE restringido a órganos) el cuál es producido debido a HE tisular (Tabla 3). Este el caso de un conjunto de enfermedades o condiciones específicas en los que hay infiltración de eosinófilos en un único tejido u órgano produciéndose daño sólo en este y el rol de la HE (o eosinofilia) en sangre periférica en otros órganos es incierto, por ejemplo, la gastroenteritis eosinofílica y la neumonía eosinofílica (Figura 5). Es importante destacar que el daño orgánico en un solo tejido o sistema de órganos es suficiente para definir un SHE. La diferencia que existe con respecto al SHE restringido a tejido (SHE restringido a órganos) es, que, en este último caso la HE tisular es la responsable del daño a un único tejido u órgano y no hay HE en sangre periférica. (Valent et al., 2023)

En el SHE, la disfunción orgánica puede estar asociada a 1 o más de los siguientes síntomas (Tabla 13):

- 1) fibrosis (p. ej., pulmón, corazón, tracto digestivo, piel, y otros,
- 2) trombosis con o sin tromboembolismo,

- 3) eritema cutáneo (incluido el mucoso), edema/angioedema, ulceración o eczema,
- 4) neuropatía central o periférica con déficit neurológico crónico o recurrente,
- 5) otras manifestaciones orgánicas menos comunes del SHE (hígado, páncreas, riñón y otros)

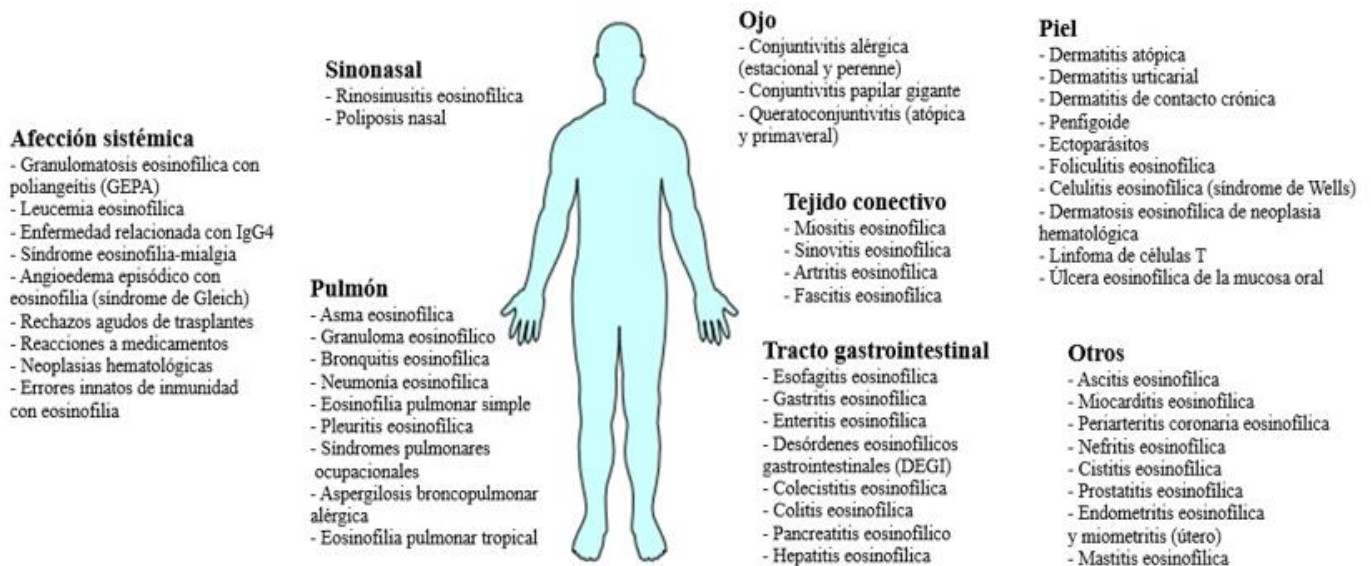


Figura 5. Órganos potencialmente afectados en pacientes con HE y daño orgánico relacionado con HE (SHE). Recopilación de trastornos que se acompañan de eosinofilia y afectan a distintos sistemas orgánicos. La afectación de órganos depende de la etiología subyacente (enfermedad), los desencadenantes exógenos (infecciosos), moleculares e inmunológicos, y el número y grado de activación de los eosinófilos infiltrantes. En pacientes con SHE, pueden estar afectados múltiples órganos, y lo mismo ocurre con pacientes con síndromes definidos, como el síndrome de Gleich o pacientes con GEPA. Sin embargo, también hay pacientes con SHE u otras afecciones acompañadas de HE en las que solo está afectado un único sistema orgánico. Algunos ejemplos son la colitis eosinofílica, la gastritis eosinofílica o la neumonía eosinofílica. En casos con SHE primario (neoplásico), el sistema cardiovascular suele verse afectado, pero pueden desarrollarse complicaciones cardiovasculares en cualquier forma de SHE. GEPA, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis; DEGI, desórdenes eosinofílicos gastrointestinales. (Valent et al., 2023)

En ocasiones, en estos pacientes puede ser difícil asociar la HE a las manifestaciones clínicas y, a veces, los pacientes pueden experimentar síntomas constitucionales inespecíficos como fiebre recurrente, malestar, fatiga o mialgia, que pueden ser graves pero no pueden relacionarse definitivamente con el daño orgánico inducido por eosinófilos. En algunos casos, la desaparición de las manifestaciones clínicas durante el tratamiento para controlar la HE puede proporcionar evidencia indirecta del papel de los eosinófilos en estos casos. (Valent et al., 2023)

Tabla 13. Ejemplos típicos de daño orgánico inducido por HE que conducen al diagnóstico de SHE*

| | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema cardiovascular | Trombosis venosa profunda Enfermedad oclusiva arterial Infarto de miocardio Tromboembolia cardíaca Fibrosis endomiocárdica Tromboembolia pulmonar Vasculitis, incluida la poliangiitis Accidente cerebrovascular vascular |
| Sistema respiratorio (pulmón) | Disnea (disminución de la saturación de oxígeno) Infiltraciones pulmonares en estudios de imagen Síntomas bronquiales graves (asma/tos) Derrame pleural (recurrente o persistente) |
| Sistema digestivo (tracto gastrointestinal) | Síntomas del tracto gastrointestinal que, entre ellos, provocan pérdida de peso: Dolor abdominal intenso y persistente Diarrea crónica intensa Náuseas y vómitos recurrentes (crónicos) Dispepsia o reflujo graves y recurrentes (crónicos) |
| Dermatológicos (piel/mucosas) | Formación de ampollas (recurrentes) Ulceraciones (persistentes o recurrentes) Eczema crónico grave Eritema grave recurrente Edema/angioedema grave recurrente |
| Sistema nervioso central y/o periférico | Cualquier déficit neurológico persistente o recurrente Paresia (hemiparesia, cuadriparesia) Deterioro mental persistente o recurrente Deterioro grave de la memoria Lesiones isquémicas locales o múltiples en estudios de imagen Infarto cortical cerebral (infarto hidrográfico)** |

*Los síntomas se han descrito como inducidos por HE en la literatura disponible. Los síntomas deben estar relacionados con HE y no tener otra etiología conocida para contar como característica (criterios) de SHE. La mayoría de los síntomas son recurrentes y graves o incluso incapacitantes. Sin embargo, algunas de las patologías son eventos únicos y aún cuentan como SHE (ejemplos: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). También vale la pena señalar que el daño orgánico inducido por HE puede o no ser reversible, y ambas formas deben calificar como SHE si el daño orgánico es clínicamente relevante (p. ej., persistente o recurrente). Fuentes: Kuang et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2718-2726.e2; Lee y Ahn, J Neurol Sci. 2014;347(1-2):281-287; Requena et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(8):2125-2134; Leiferman y Peters, J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6(5):1462-1482.e6.

**Recientemente, Tennenbaum et al. describieron los infartos corticales cerebrales de distribución hidrográfica como manifestación de SHE en pacientes con HE neoplásica. Stroke. 2021;52(10):e605-e609.

HE, hipereosinofilia; SHE, síndrome hipereosinofílico. (Valent et al. 2023)

El SHE-L es producido por la HE-L. El curso clínico de estos pacientes suele ser indolente sin signos de progresión clínica, aunque, por lo general, progresan a un linfoma T. (Valent et al., 2021) En la mayoría de estos casos los pacientes no tienen linfocitosis significativa y se estima que representan entre el 17% a 27% de los casos con eosinofilia o SHE inexplicable. En la mayoría de los casos suelen tener como manifestación primaria signos o síntomas cutáneos (prurito, urticaria, eccema, erupción maculopapular, eritrodermia, angioedema facial), aunque, en pacientes con fenotipo CD3- CD4+, prevalece la afectación de sistemas de órganos y pueden cursar con adenopatías, afección reumatológica, gastrointestinal, pulmonar, neurológica y cardiovascular. (Shomali & Gotlib, 2024)

El término SHE se aplicará siempre que haya HE en sangre periférica y esa HE se relacione directamente con el daño orgánico presente independientemente de si la causa que esté produciendo esa HE es reactiva, clonal o debida a una enfermedad subyacente desconocida. De igual manera, las manifestaciones clínicas pueden desarrollarse en todas las variantes de SHE independientemente de la etiología o enfermedad subyacente que esté produciendo la HE. Cuando la HE con daño orgánico está presente y no hay ningún síndrome, enfermedad o causa subyacente a la cual pueda atribuirse el término que se utiliza es SHE idiopático. (Valent et al., 2023).

A causa de la creciente identificación de nuevos marcadores clonales relacionados al desarrollo de eosinofilia, los casos de SHE idiopático han disminuido. Se debe considerar la presencia de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) cuando se detecta una mutación patogénica, especialmente si involucra *ASXL1*, *DNMT3A* o *TET2*, con una frecuencia de alelo variante baja (por ejemplo, $\leq 10\%$). (Shomali & Gotlib, 2024)

E. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la diversidad de causas por las cuales puede generarse la HE es importante poder establecer un algoritmo diagnóstico que contemple la frecuencia de las mismas y permita evaluar a cada paciente en particular. Asimismo, a través de este algoritmo, debe descartarse la posibilidad de que coexistan causas de forma simultánea ya que cambiaría el pronóstico y el tratamiento de dicho paciente, aunque es poco frecuente que suceda. Los pacientes con HE deben ser examinados no solo para detectar la etiología de esta condición o la presencia de la enfermedad subyacente, sino también, es importante evaluar la presencia de daño orgánico inducido por eosinófilos. (Figura 6) Esto se llevará a cabo a partir de la aplicación de diagnósticos clínicos, diagnósticos por imágenes, análisis moleculares, de laboratorio, inmunológicos, hematológicos, morfológicos e histopatológicos específicos, según corresponda. (Figura 7) (Shomali & Gotlib, 2024; Valent et al., 2023)

En primer lugar, es importante poder descartar cualquier causa secundaria o reactiva que pueda estar originando la HE ya que representan las causas más frecuentes. Es fundamental realizar una adecuada anamnesis y examen clínico al paciente para ver si posee algún signo o síntoma que pueda orientar el diagnóstico. En esta investigación inicial es importante incluir conjuntamente la historia familiar que pueda revelar una HEFA. La HE puede estar relacionada con otro tipo de enfermedad hereditaria como son los EII-EO. Estas enfermedades raras con base inmunológica pueden incluir síndrome de hiper IgE, síndrome de Omenn, entre otros. Puede ser de gran ayuda conocer si el paciente está o ha estado consumiendo algún medicamento o droga, así como también conocer su historial de viajes recientes y su alimentación. Esta última información es importante para poder sospechar de infecciones parasitarias y requerir exámenes de laboratorio más específicos cuando se requiera. También es importante descartar alergia/atopía o hipersensibilidad, enfermedades sistémicas o del tejido conectivo (síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, enfermedad relacionada con IgG4, síndrome de Gleich, síndrome de eosinofilia-mialgia, entre otros), enfermedades de órganos específicas relacionadas con eosinofilia (neumonía eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, etc.), neoplasias y afecciones metabólicas como insuficiencia suprarrenal. (Shomali & Gotlib, 2024)

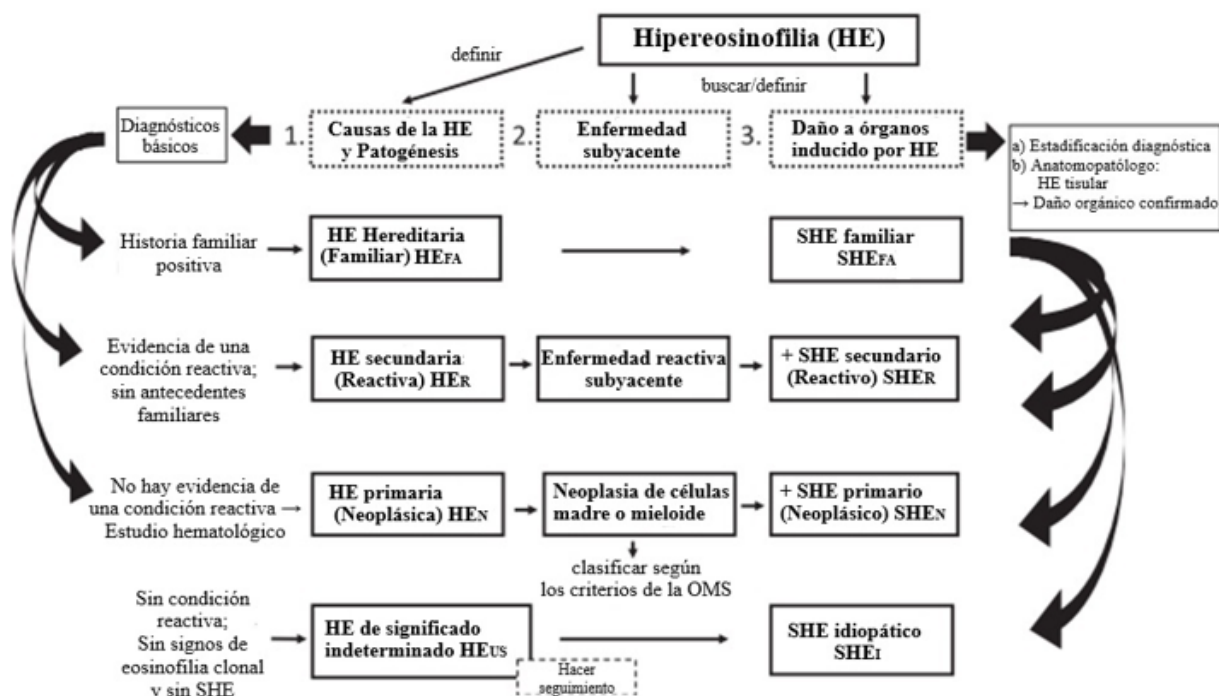


Figura 6. Algoritmo de diagnóstico para pacientes con HE. Los pacientes con HE documentada son examinados para detectar la presencia de una enfermedad subyacente (etiología) y la presencia de daño orgánico inducido por eosinófilos mediante la aplicación de diagnósticos básicos y estudios de estadificación específicos, así como investigaciones moleculares, de laboratorio, inmunológicas, hematológicas, morfológicas e histopatológicas específicas. La investigación básica inicial incluye una historia familiar que puede revelar HE familiar (HEFA). En un paso siguiente, se documentan o excluyen las características clínicas y de laboratorio de un proceso reactivo. En el caso de una HE reactiva o secundaria (HER), se debe definir el proceso patológico subyacente (inflamación, infección, tumor, otros). Cuando no se encuentra una condición reactiva subyacente, ningún signo de clonalidad (condición neoplásica) ni signos de daño orgánico evidente, el diagnóstico provisional es HE de significado indeterminado (HEUS). Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente a lo largo del tiempo. Cuando se detecta una HE neoplásica (HEN), el diagnóstico final de una neoplasia hematológica subyacente debe determinarse utilizando los criterios de la OMS y los criterios proporcionados por el grupo ICOG-EO. Cuando la HE se acompaña de daño (multi)orgánico específico (inducido por HE), se puede establecer el diagnóstico de SHE. El SHE puede presentarse en cualquier tipo de HE y puede presentarse como SHE secundario/reactivo (SHER), SHE primario/neoplásico (SHEN) o SHE idiopático (SHEI). (Valent et al., 2023)

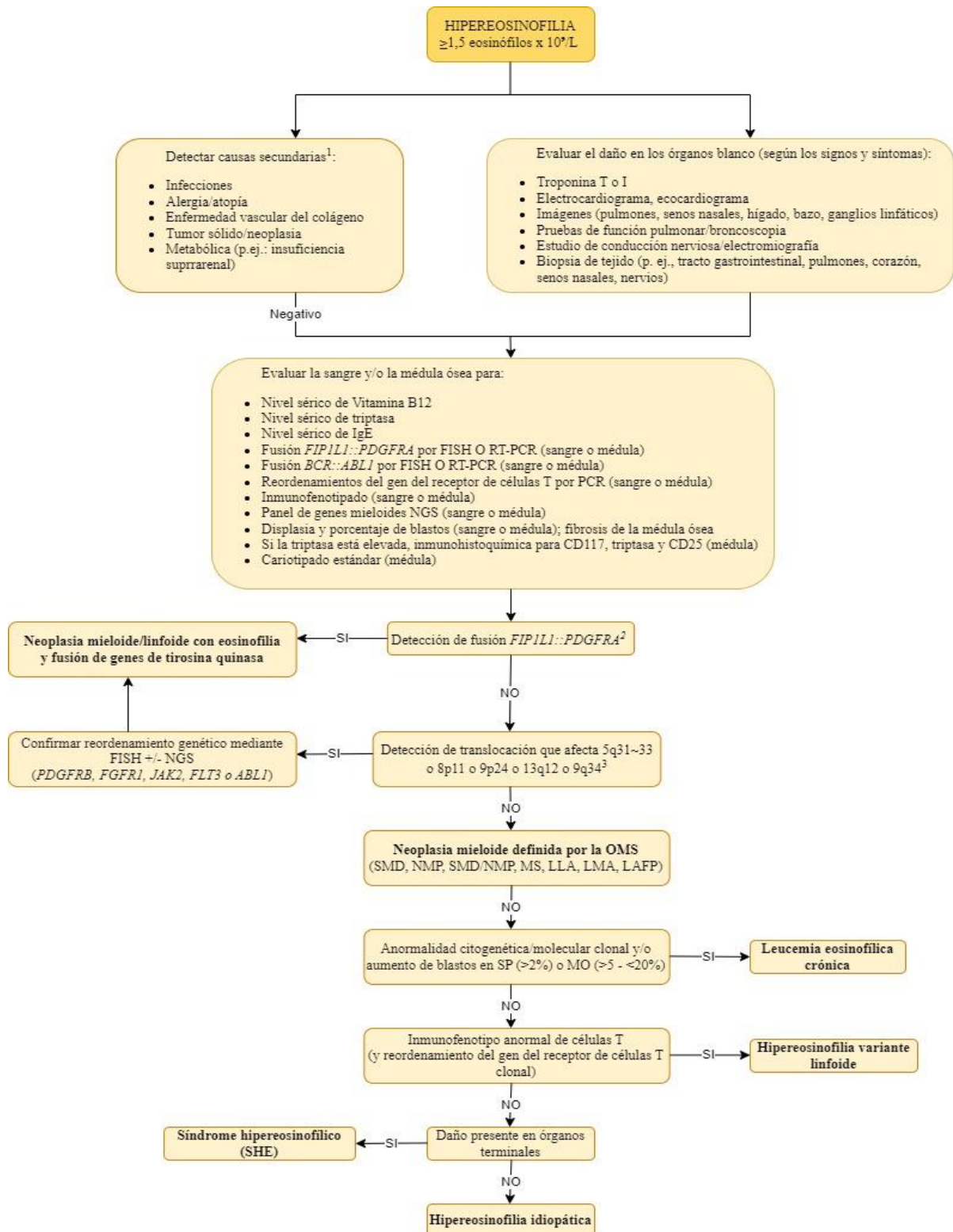


Figura 7. Algoritmo diagnóstico para pacientes con Hipereosinofilia.

¹Incluye enfermedades raras (p. ej., síndrome familiar de hiper IgE, síndrome de Omenn, angioedema episódico con eosinofilia, síndrome de eosinofilia-mialgia).

²Se pueden inferir genes de fusión PDGFR α alternativos mediante translocaciones citogenéticamente visibles que involucran 4q12.

³ETV6::ABL1 que involucra 9q34 (gen ABL1) es comúnmente críptico.

FISH, hibridación in situ con fluorescencia; LAPM, leucemia aguda de fenotipo mixto; LLA, leucemia/linfoma linfoblástico agudo; LMA, leucemia mieloide aguda; NGS: secuenciación de nueva generación; NMP: neoplasia mieloproliferativa; SMD: síndrome mielodisplásico; SP, sangre periférica; MO, médula ósea; MS: mastocitosis sistémica. (adaptada de Shomali & Gotlib, 2024)

Hay que tener presente que las poblaciones de linfocitos T con inmunofenotipo aberrante y las neoplasias malignas no mieloides como linfoma de Hodgkin, linfoma de células T o B, leucemias linfoblásticas agudas pueden desarrollar eosinofilia secundaria a través de la producción de citocinas eosinofilopoyéticas, como IL3, IL5 y GM-CSF. (Shomali & Gotlib, 2024)

Independientemente de la causa desencadenante de la HE, siempre serán necesarios exámenes de laboratorio y diagnóstico por imágenes para orientar y arribar al diagnóstico definitivo. Si se sospecha de una infección parasitaria podrán realizarse exámenes parasitológicos seriados de materia fecal en busca de quistes o huevos de parásitos, exámenes en fresco para visualizar larvas, PCR o dosaje de anticuerpos específicos (por ej. *Trichinella spiralis*). El aumento de IgE es un hallazgo inespecífico que puede detectarse en causas reactivas (infecciones, alergias, HE/SHE variante linfoide) pero su elevación es variable en pacientes con causas de eosinofilia primaria o clonal. Otras pruebas de laboratorio serán requeridas teniendo en cuenta la historia clínica y hallazgos clínicos del paciente (por ej. Troponina I o T, ANCA, ANA, etc). El diagnóstico por imágenes puede requerir de radiografía de tórax, tomografía computarizada, electrocardiograma, ecocardiograma, etc. (Shomali & Gotlib, 2024)

En segundo lugar, si se excluyen causas secundarias o reactivas de eosinofilia, es necesario descartar las causas primarias o clonales. En general, los resultados que se obtienen en el hemograma, suelen orientar sobre alguna patología clonal mieloide cuyo origen se relaciona con la médula ósea (recuentos de células elevados, presencia de elementos inmaduros, displasia o alteraciones morfológicas, presencia de blastos, basofilia, monocitosis, etc). Conjuntamente con análisis citogenéticos, inmunofenotípicos y moleculares permitirán arribar a un diagnóstico final que puede involucrar neoplasias mieloides bien definidas por la OMS/CCI como la MS, LMC, LMA, SMD, LMMC y fusión de genes de tirosina quinasa. En los casos de procesos mieloproliferativos (NMC), el aumento de Vitamina B12 sérica, puede orientar al diagnóstico. En estos casos hay un aumento de síntesis de haptocorrinas que se unen a la Vitamina B12 en el suero y los tejidos. En cualquier caso de HEN es fundamental poder identificar la anomalía genética que la está produciendo ya que aportará información sobre el pronóstico y los potenciales tratamientos dirigidos para ese caso en particular. (Shomali & Gotlib, 2024)

Cuando se sospecha de una eosinofilia primaria, la evaluación de la misma debe comenzar con la detección en sangre periférica de la fusión del gen *FIP1L1::PDGFRA* mediante RT-PCR o FISH, ya que es una mutación citogenéticamente oculta. Esta fusión se produce por la delección de 800 kb en 4q12 que como resultado elimina el gen *CHIC2* ubicado en este segmento (es por esto que la prueba se conoce como FISH para la eliminación de *CHIC2*). Es infrecuente que se obtengan resultados falsos negativos a través de FISH, pero esos casos pueden detectarse mediante RT-PCR o NGS. Una alternativa a la detección de *FIP1L1::PDGFRA* en estos pacientes podría ser la medición de triptasa sérica. Esta enzima se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes que presentan esta anomalía genética y en otros trastornos mieloproliferativos con HE y aumento de mastocitos en médula ósea, pudiendo contribuir al diagnóstico y también al seguimiento de los mismos durante su tratamiento. La elevación de los niveles de triptasa sérica también se produce en los casos de MS, pero en ese caso suele cursar con valores más elevados de la enzima. En la médula ósea de los pacientes con esta mutación suele encontrarse grupos de mastocitos sueltos, a diferencia de la MS clásica, en donde se pueden observar agregados densos de mastocitos que presenta la mutación *KIT* D816V. Independientemente de la etiología, pueden utilizarse los marcadores CD117 y CD25 para teñir los mastocitos y detectar la triptasa. Otra característica de estos procesos es que la médula ósea con frecuencia presenta un aumento de la fibrosis. La fusión *FIP1L1::PDGFRA* también se ha encontrado en casos de LMA y linfoma linfoblástico de células T asociado con eosinofilia. (Shomali & Gotlib, 2024)

Cuando no se detecta el gen de fusión *FIP1L1::PDGFRA* es necesario evaluar otras anomalías moleculares recurrentes que pueden estar asociadas al desarrollo de la eosinofilia primaria. El reordenamiento de *PDGFRB* sigue en orden de frecuencia al reordenamiento de *PDGFRA*. (Morales-Camacho, et al. 2024) Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, la presencia de estos genes de fusión se produce por translocaciones que se corresponde con su cariotipo anormal en el análisis citogenético, a menos que sea una anomalía críptica. Es así que la presencia de un gen de fusión *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2* o *FLT3* suelen estar asociados a translocaciones que involucran 4q12 (compañeros de fusión de *PDGFRA* además de *FIP1L1*), 5q31 ~ 33 (*PDGFRB*), 8p11 ~ 12 (*FGFR1*), 9p24 (*JAK2*) o 13q12 (*FLT3*). Si se detecta alguna de estas translocaciones en el cariotipo, se sugiere realizar FISH para confirmar el

reordenamiento genético. Con poca frecuencia, los reordenamientos de *PDGFRB* son crípticos mediante análisis citogenético convencional y pueden detectarse mediante análisis FISH, RT-PCR y/o ARNseq. El análisis citogenético convencional no suele ser útil para estudiar la fusión *ETV6 :: ABL1* ya que ésta acostumbra ser una alteración críptica o estar relacionada con translocaciones complejas que involucran 9p34. En estos casos suele ser necesario utilizar FISH, RT-PCR o NGS. Es importante destacar que, a diferencia de *FIP1L1::PDGFRA* y *ETV6 :: ABL1*, los reordenamientos *PDGFRB*, *FGFR1* o *JAK2* pueden presentarse sin eosinofilia. (Shomali & Gotlib, 2024)

Las neoplasias mieloides con eosinofilia que involucran el gen *FGFR1* suelen ser poco frecuentes, habiéndose descrito alrededor de 100 casos. Al igual que con los subtipos anteriores, la presentación es altamente heterogénea. (Morales-Camacho, et al. 2024) Se han informado aproximadamente 16 parejas de fusión con este gen, siendo *ZMYM2* y *BCR* las más comunes. También se informó un reordenamiento críptico que involucra a *FGFR2* el cual se presenta con un fenotipo similar. (Shomali & Gotlib, 2024)

En lo que respecta al gen *JAK2*, numerosas NMC Ph-negativas poseen la mutación somática específica V617F en este gen. Sin embargo, las translocaciones cromosómicas que involucran al gen *JAK2* son infrecuentes y pueden ocurrir en varias neoplasias hematológicas. En la última clasificación de la OMS y la ICC, este subtipo se redefinió como MLN-eo-TK con reordenamientos *de JAK2* (previamente definida como MLN-eo-TK con gen de fusión *PCMI::JAK2* como entidad provisional hasta que se demostraron otros genes de fusión). El gen de fusión *PCMI::JAK2* que surge de t(8;9)(p22;p24) es el más común. Este reordenamiento involucra numerosos linajes hematopoyéticos, dando lugar a neoplasias hematológicas crónicas o blásticas con diversos grados de eosinofilia. *JAK2* también puede reordenarse con *ETV6* o *BCR*, exhibiendo un comportamiento clínico similar. Se han descrito mutaciones somáticas en este grupo, pero son mucho menos frecuentes que en los casos con reordenamiento de *FGFR1* y más similares a los casos con reordenamiento de *PDGFRA* y *PDGFRB*. (Morales-Camacho, et al. 2024)

Las tirosina quinasas de fusión que involucran *FLT3* y *ABL1* (más comúnmente las fusiones *ETV6::FLT3* y *ETV6: ABL1*) generalmente se presentan con una NMC, sarcoma mieloide y/o leucemia/linfoma linfoblástico de células T con eosinofilia. (Shomali & Gotlib, 2024) Debido a que el reordenamiento *ETV6::ABL1* comparte la

activación constitutiva de la misma tirosina quinasa con el reordenamiento *BCR::ABL1*, tiene la peculiaridad de ser el que más se asemeja a la LMC. (Morales-Camacho, et al. 2024) Existen otras fusiones de genes de tirosina quinasa reportadas que afectan a otros genes de la tirosina quinasa que no están incluidos en las categorías anteriores, presentan plasticidad de linaje hematopoyético y eosinofilia, y se presentan de forma similar. Algunos de estos reordenamientos son *ETV6::FGFR2*, *ETV6::LYN*, *ETV6::NTRK3*, *RANBP2::ALK*, *BCR::RET* y *FGFR1OP::RET*. (Morales-Camacho, et al. 2024)

En cualquiera de estos casos de fusiones genéticas recurrentes asociados a eosinofilia, la NGS puede ayudar a identificar mutaciones somáticas adicionales (por ejemplo, *RUNX1*). Si bien el papel pronóstico de estas mutaciones no está muy claro, algunas se han relacionado con mayor frecuencia a determinadas fusiones genéticas y al desarrollo de determinados fenotipos. Por ejemplo, las mutaciones *RUNX1* asociadas a reordenamientos que involucran *PDGFRB*, se han asociado con la fase blástica de la enfermedad. (Shomali & Gotlib, 2024)

Cuando no se detectan rearrreglos relacionados a la fusión de genes de tirosina quinasas y no hay evidencia citogenética, molecular y/o morfológica de otra neoplasia mieloide asociada con HE, se debe considerar evaluar el diagnóstico de LEC. La LEC se diferencia del SHE por la presencia de displasia en MO (principalmente de la serie megacariocítica) y la detección de una anomalía citogenética o molecular clonal no específica (o aumento de blastos ($\geq 5\%$ en médula ósea y $\geq 2\%$ en sangre periférica, pero $< 20\%$ de blastos en ambos compartimentos, según la ICC). Debido a que no siempre está claro si las mutaciones específicas identificadas en los paneles de NGS están relacionadas con el desarrollo de la neoplasia asociada a eosinofilia (p. ej., CHIP), la presencia de estas mutaciones debe interpretarse con precaución. La médula ósea de los pacientes con LEC puede diferenciarse de los pacientes con SHE por la displasia marcada en megacariocitos, diseritropoyesis, disgranulopoyesis, o la presencia de al menos 2 de las siguientes características: hiper celularidad, fibrosis MF2 o MF3, eosinófilos anormales, mutaciones mieloides, relación M:E > 10 y marcada disminución o ausencia de megacariocitos. Todas estas alteraciones morfológicas se relacionan con mayor frecuencia a cariotipos anormales, mutaciones mieloides y menor sobrevida en comparación con el SHE idiopático. La morfología de los eosinófilos en forma aislada carece de especificidad para definir una neoplasia mieloide. (Shomali & Gotlib, 2024)

En los casos en los que no se encuentran alteraciones clonales es importante poder descartar la opción de una HE-L. Cuando se descartan todas las causas anteriores, se realiza un diagnóstico de HEus cuando no hay compromiso orgánico o SHEI si hay daño orgánico. Actualmente, con la mayor disponibilidad de paneles de NGS, se espera que sea más común la identificación de mutaciones adicionales en estos casos. Esto resultará en un mejor diagnóstico y relegará muchos de estos casos al de una LEC. Estudios recientes han demostrado que los genes mutados con mayor frecuencia son: *ASXL1* (43%), *TET2* (36%), *EZH2* (29%), *SETBP1* (22%), *CBL* (14%) y *NOTCH1* (14%). También se evidenció que estos pacientes con SHEI que finalmente tuvieron resultados de secuenciación positivos mostraron un pronóstico inferior al de los pacientes con SHEI sin hallazgos de mutación, pero similar al de los pacientes con LEC. Otras mutaciones que se han reportado recientemente en procesos linfoproliferativos y mieloproliferativos con eosinofilia involucran los genes *STAT5*, *JAK1* y *JAK2*. (Shomali & Gotlib, 2024)

F. TRATAMIENTO

Existen diversos agentes terapéuticos para el tratamiento de la HE. El enfoque y esquema terapéutico dependerán, en primer lugar, de la etiología. Las causas reactivas o secundarias son las que primero deben abordarse en el diagnóstico diferencial ya que suelen ser las más frecuentes, abarcan un amplio espectro de posibilidades y suelen requerir enfoques terapéuticos distintos y específicos. Por otro lado, si se trata de una HEN (primaria o neoplásica) también es importante su temprana detección ya que poseen implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes. Por ejemplo, el tratamiento para una infección parasitaria es muy distinto al de una patología en la que existen eosinófilos de origen clonal. En segundo lugar, la evaluación de la presencia y la gravedad de manifestaciones clínicas y/o daño orgánico también será importante en la elección de la naturaleza y la urgencia de instauración del tratamiento. Hay que tener en cuenta que la monitorización sin tratamiento es la modalidad de elección de algunos pacientes con HE asintomática (HEus). (Klion, 2022)

La base de la terapia de primera línea en los procesos agudos con manifestaciones clínicas graves son los glucocorticoides, principalmente prednisona. (Klion, 2022) Los mecanismos de acción propuestos para la reducción de eosinófilos circulantes y de localización tisular es la inhibición de la síntesis de citocinas

eosinofilopoyéticas (IL-3, IL-5, GM-CSF), la inducción directa de la apoptosis de eosinófilos y el aclaramiento de los mismos por células fagocíticas. (Gigon, L. et al. 2023) Inicialmente la mayoría de los pacientes responden de manera favorable (con excepción de algunos pacientes con SHE de origen mieloide), pero la toxicidad por sus efectos pleiotrópicos y la resistencia suelen ser limitantes a largo plazo. Su uso puede ser suficiente en trastornos eosinofílicos de un solo órgano como, por ejemplo, la esofagitis eosinofílica o dermatitis eosinofílica. (Klion, 2022)

La terapia convencional de segunda línea incluye agentes citotóxicos (hidroxiurea, metotrexato, ciclofosfamida) e inmunomoduladores (interferón α , ciclosporina). Los citotóxicos suelen ser de elección en SHEi o SHE de origen mieloide y pueden utilizarse en altas dosis para generar rápido descenso en los recuentos celulares. Se caracterizan por ser una opción terapéutica de menor costo, pero su mecanismo de acción inespecífico hace que tengan una toxicidad significativa. Estos agentes suelen ser utilizados en el tratamiento de GEPA y otros trastornos reumatológicos. Los inmunomoduladores suelen ser de elección en el tratamiento de SHE-L y algunos casos de SHEi. Su principal desventaja es la potencial toxicidad renal que pueden generar. (Klion, 2022)

Actualmente también existen algunos agentes biológicos, anticuerpos monoclonales, cuya acción está dirigida contra las principales citocinas o sus receptores implicados en el desarrollo, diferenciación y/o supervivencia de los eosinófilos. Entre ellos pueden destacarse mepolizumab y relizumab (dirigidos selectivamente contra la IL-5), benralizumab (dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-5), dupilumab (bloquea la subunidad alfa del receptor de IL-4) o lirentelimab (dirigido contra el receptor Siglec-8). Su acción radica principalmente en el control de la eosinofilia tisular y suelen ser indicados en conjunto con agentes de primera o segunda línea. La aplicación de la mayoría se ha aprobado en trastornos eosinofílicos específicos como asma grave eosinofílica, rinosinusitis eosinofílica, dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, entre otros. (Klion, 2022) El tezepelumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la TSLP, también ha demostrado eficacia en el tratamiento de asma alérgica y eosinofílica. (Caminati, et al. 2024) Otro tipo de terapia dirigida que puede utilizarse en algunos casos son los inhibidores de tirosina quinasa. Imatinib o ruxolitinib pueden ser de gran utilidad en SHE de origen mieloide (principalmente en neoplasias mieloides asociadas a *PDGFR*) o SHE-L asociados a mutaciones de *JAK2*. (Klion, 2022) Si bien el trasplante

alogénico de células madre en SHE ha sido reportado en casos seleccionados, su indicación no está bien establecida y no es una herramienta terapéutica ampliamente utilizada en estos casos. (Shomali & Gotlib, 2024)

Por último, se encuentra en fase de desarrollo clínico la aplicación de un nuevo fármaco; el dextramipexol. Este es el enantiómero R(1) no dopaminérgico del pramipexol (fármaco aprobado, enantiómero S(2) agonista de la dopamina). (Siddiqui et al., 2023) El dextramipexol no tiene actividad agonista de la dopamina, y por mecanismos aún desconocidos, provoca un arresto madurativo en la etapa de promielocito eosinófilo. En ensayos clínicos, se ha demostrado que su acción disminuye tanto la eosinofilia periférica como la tisular por lo que hay una gran expectativa en su potencial aplicación en trastornos relacionados con los eosinófilos. (Klion, 2022) (Siddiqui et al., 2023)

Independientemente de la diversidad de agentes que existen para el tratamiento de la HE, siempre será prioritario poder arribar de manera precoz a un correcto diagnóstico etiológico. Esto permitirá seleccionar el esquema terapéutico más adecuado para cada situación y el abordaje de la patología de base responsable de la HE de manera ágil y exitosa.

G. CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 47 años con HE documentada por análisis realizados de forma ambulatoria (recuento absoluto de eosinófilos de $16,9 \times 10^9/L$ y $20,3 \times 10^9/L$ con tres meses de diferencia), ingresa en la guardia de un hospital de mediana complejidad con un diagnóstico de síndrome consuntivo. Al ingreso, el paciente consulta por pérdida de peso de aproximadamente 30 kilos, sudoración nocturna, dolor abdominal epigástrico y prurito nocturno de 6 meses de evolución. Al examen físico se observan máculas pruriginosas en tórax anterior y abdomen sin otros datos a destacar. Se decide la internación del paciente para su estudio. Durante la estadía en este nosocomio se realizan los siguientes estudios complementarios:

- Hemograma: glóbulos blancos $40,4 \times 10^9/L$, recuento absoluto de eosinófilos $18,5 \times 10^9/L$, hematocrito 39%, hemoglobina 12,8 g/dL, plaquetas $551 \times 10^9/L$
- Eritrosedimentación: 41 mm
- Proteína C reactiva: 74,3 mg/dL

- Química: Albúmina 1,56 g/dL, Proteínas totales 4,06 g/dL, Hepatograma, CPK y el resto de determinaciones dentro de valores normales.
- Metabolismo de hierro: ferremia 53,1 ug/dL, transferrina 124 mg/dL, % saturación de transferrina 42,82%, ferritina 460,01 ng/mL
- Vitamina B12: 301 pg/mL
- Perfil inmunológico: IgA, IgE, C3, C4 dentro de valores normales
- Perfil autoinmune: anti-RO, anti-LA, ANCA C, ANCA P negativos; FAN positivo
- Parasitológico seriado y test de Graham negativos
- Serología para triquinosis, toxocariasis, distomatosis, cisticercosis, estrongiloidiasis: negativo
- Electrocardiograma y ecocardiograma normales
- Radiografía y TC de tórax normales
- TC de cerebro normal
- TC abdomen con contraste endovenoso: ganglios adenomegálicos en raíz mesentérica asociado a engrosamiento de aspecto edematoso generalizado de yeyuno, íleon yeyunizado, compatible con enfermedad celíaca severa.
- Videoendoscopía digestiva alta: se evidencia atrofia vellositaria compatible con enfermedad celíaca.
- Marcadores serológicos para celiaquía: positivos

Durante su estadía hospitalaria el paciente fue diagnosticado con enfermedad celíaca. Se realizó algoritmo diagnóstico para evaluar la HE persistente sin hallar causa infecciosa, medicamentosa o alérgica desencadenante. Asimismo, se sometió a un tratamiento empírico con metronidazol sin resultados favorables. Debido a que el paciente se mantuvo estable y en buenas condiciones generales se da el alta con indicaciones de dieta para celíaco y un diagnóstico provisional de HEUS. Se establecen controles posteriores con los servicios de clínica médica, infectología y hematología.

Al cabo de un mes, el paciente vuelve a ingresar al mismo hospital, en el servicio de terapia intensiva por shock séptico por translocación bacteriana por incumplimiento de dieta para celíaco. Asimismo, el paciente no había regresado a los controles indicados para seguir evaluando la HE. Una vez estabilizado y con cumplimiento de tratamiento antibiótico es enviado al servicio de clínica médica para continuar con marcha diagnóstica por HE. Se estudió nuevamente realizando exámenes complementarios sin

obtener resultados. Se decide derivación a Servicio de Hematología de un hospital de mayor complejidad por sospecha de enfermedad oncohematológica.

En el nuevo nosocomio se realiza nuevamente marcha diagnóstica con realización de nuevos estudios:

- ESTUDIO CITOGENÉTICO: Se realizó hibridación in situ fluorescente (FISH) siendo negativo para delección CHIC2, fusión FIP1L1/PDGFR α y translocación PDGFR β .
- PAMO: Se evidenció un franco aumento relativo de los eosinófilos sin otras observaciones destacables.
- GANGLIO MESENTÉRICO: Al realizar PET de abdomen y pelvis y, comparándolo con estudio previo, se evidencia leve mayor tamaño de algunas adenomegalias descritas, así como aparición de nuevos conglomerados adenopáticos, y aumento de tamaño de ganglios retroperitoneales (previamente no adenomegálicos). Debido a esto se realiza biopsia de ganglio mesentérico en la cual se observó tejido fibro-adiposo infiltrado por densa proliferación linfoide acompañados por numerosos eosinófilos. Los signos histopatológicos y hallazgos de inmunomarcación se correspondieron con Linfoproliferativo T nodal probablemente asociado a enteropatía. Este ganglio también fue estudiado por citometría de flujo con el hallazgo de dos poblaciones linfoides T: una con inmunofenotipo normal y otra con inmunofenotipo alterado. (Figura 8)

El resultado del estudio del ganglio mesentérico por citometría de flujo evidenció la presencia de una población de linfocitos T con inmunofenotipo anormal, lo que permitió diagnosticar al paciente con un EATL. Teniendo en cuenta la condición de paciente celíaco, dicho linfoma apareció como una complicación de esta enfermedad. Se concluyó que la HE es reactiva, secundaria al Linfoma T. Por lo tanto, es un caso de HE-L. Debido a que el paciente no desarrolló daño orgánico relacionado a la HE, no evolucionó a un SHE-L.

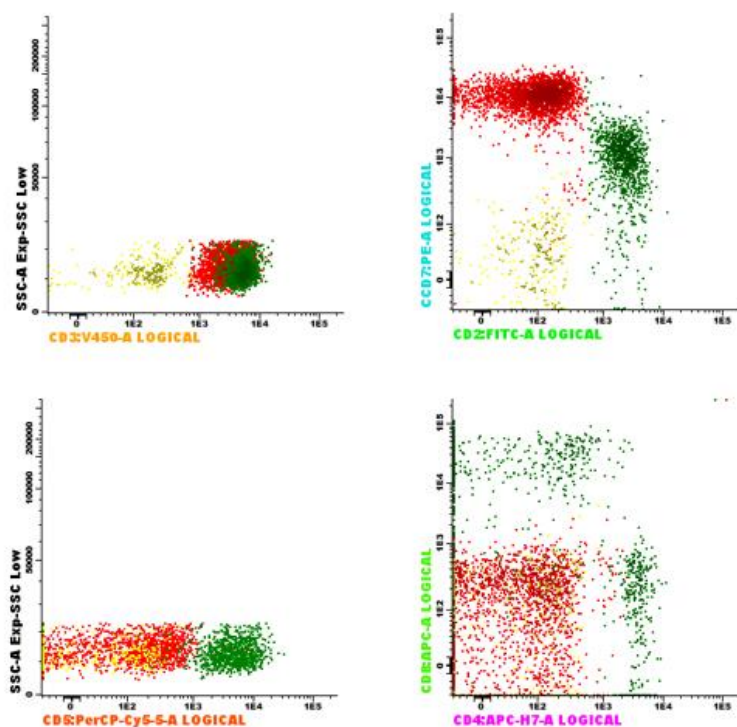


Figura 8. Estudio inmunofenotípico de población linfocitaria en ganglio mesentérico por citometría de flujo. En estos gráficos de puntos (dot plot) puede observarse la población de linfocitos B con color amarillo, la población de linfocitos T normal en color verde y la población de linfocitos T con inmunofenotipo alterado en color rojo. La población de linfocitos T con inmunofenotipo alterado representa el 74% de la población linfocitaria analizada. El fenotipo obtenido es el siguiente: supCD3+débil, CD7+, CD5-/débil, CD2-, CD4-, CD8-, TCR $\gamma\delta$ -.

En el transcurso de su internación el paciente fue tratado con prednisona e hidroxiurea para intentar controlar la HE. Si bien se implementó una fase de inducción con mini CHOP, el desenlace del paciente no fue favorable ya que el Linfoma T fue refractario al tratamiento. Las lesiones intestinales producto del linfoma generaron hemorragias activas con necesidad de múltiples transfusiones sanguíneas y complicaciones graves con imposibilidad de estabilizar al paciente para implementar otras alternativas terapéuticas.

H. DISCUSIÓN

Las causas potenciales por las cuales puede generarse la HE pueden ser muy diversas y, en ocasiones, pueden producirse por causas aún desconocidas lo que deriva en un diagnóstico idiopático por exclusión. Independientemente del factor desencadenante, como primera medida, es fundamental poder identificar la HE en el laboratorio ya que a partir de esto se pondrá en marcha un algoritmo diagnóstico para poder hallar la causa desencadenante. Actualmente se cuenta con métodos diagnósticos más rápidos y eficientes para poder demostrarlo y, en muchos casos, suele ser muy importante para correlacionarlo con signos o síntomas clínicos y poder evaluar o tratar a estos pacientes evitando que esta condición derive en un daño orgánico irreversible.

En lo que respecta al caso clínico, fue de gran importancia conocer que el paciente cursaba con una HE persistente al momento de su internación. Esto permitió poner en marcha un algoritmo diagnóstico para estudiarlo. El paciente inicialmente no refirió ningún antecedente familiar de HE o proceso alérgico, no estaba bajo el tratamiento de ningún medicamento y no había realizado viajes recientes. En los primeros resultados de laboratorio la elevación de parámetros como la PCR, eritrosedimentación y ferritina mostraron la presencia de un proceso inflamatorio activo. En el hemograma los datos relevantes fueron la marcada leucocitosis con HE pero no se evidenciaron elementos inmaduros, displasia o alteraciones morfológicas que hagan sospechar de algún proceso neoplásico o de origen medular. El valor de vitamina B12 también era normal. Si bien presentaba anemia leve y la ferremia se encontraba en el límite inferior de referencia, los valores de transferrina, albúmina y proteínas totales disminuidos indicaban un estado de malnutrición o síndrome de malabsorción. Estos datos junto con la presentación clínica del paciente llevaron a investigar la presencia de marcadores serológicos para celiaquía los cuales dieron positivos y junto con estudios de diagnóstico por imágenes contribuyeron a diagnosticarlo con EC.

Independientemente del diagnóstico de EC se continuó estudiando la HE. Al paciente también se le realizaron exámenes de parasitológico seriado, test de Graham y marcadores serológicos para la mayoría de los parásitos descartando esta potencial causa. Asimismo, con estudios de laboratorio pudieron descartarse causas de origen inmunológico, autoinmune, u otro síndrome definido que curse con HE. En este aspecto, el único marcador que se presentó positivo fue el FAN, probablemente debido a la EC.

Otro punto importante a destacar es que el paciente no presentó daño orgánico relacionado con la HE por lo que su diagnóstico presuntivo derivó inicialmente en una HEUS.

Desafortunadamente, el paciente luego de su mejoría clínica y dejar el nosocomio en su primera internación, no adhirió a las recomendaciones médicas de los profesionales y no concurrió nuevamente al establecimiento para seguir con el estudio del origen de la HE. Esto no solo demoró el diagnóstico, sino que agravó su situación siendo necesario su reingreso con un cuadro de mayor complejidad derivado de una complicación.

El traslado del paciente a un centro de mayor complejidad por sospecha de enfermedad oncohematológica fue fundamental para poder arribar a un diagnóstico certero. La realización de estudios más específicos de médula ósea, citometría de flujo y citogenética permitieron desestimar la presencia de una neoplasia mieloide y la clonalidad asociada a genes de tirosina quinasa como potenciales causas de la HE. Por otro lado, la identificación por PET de los ganglios mesentéricos y su estudio por citometría de flujo, permitió identificar la población de linfocitos T con inmunofenotipo aberrante estableciendo el diagnóstico de EATL y asociándolo como responsable de la HE-L.

Es conveniente destacar que este paciente celíaco cumplía con factores de riesgo para la evolución maligna a EATL. Su diagnóstico de EC fue tardío y siempre tuvo mala adherencia a una dieta libre de gluten. Asimismo, presentaba HE documentada un período de tiempo anterior a su internación. Si bien el EALT en pacientes celíacos es una complicación infrecuente y de baja incidencia, por las características y presentación clínica, hubiese sido importante correlacionar y sospechar inicialmente de esta patología. Probablemente, esto hubiera permitido arribar al diagnóstico de forma más rápida y disponer de opciones terapéuticas cuando las condiciones y progresión del linfoma todavía no generaban un cuadro clínico de gravedad en el paciente.

Los sistemas de clasificación de HE y SHE pudieron aplicarse correctamente al seguimiento del caso clínico permitiendo definir y acompañar el estudio del paciente, estableciendo un diagnóstico provisional hasta tanto se pudo arribar a un diagnóstico definitivo.

IV. CONCLUSIONES

Los nuevos criterios para definir la HE y el SHE han permitido crear un sistema de clasificación para los trastornos relacionados con los eosinófilos que contribuye a facilitar su diagnóstico diferencial.

La HE es una condición que puede ser muy agresiva con capacidad de producir daño orgánico (incluso irreversible de no tratarse) y derivar en un SHE. Es por esto que la rapidez en la detección de la misma juega un rol fundamental. Actualmente, con la aparición de nuevos marcadores clonales asociados a la eosinofilia, han disminuido los casos de HE idiopática. La gran diversidad de causas que puede generar la HE hace que sea importante establecer un algoritmo diagnóstico para poder establecer la etiología y brindar al paciente un tratamiento temprano y adecuado para poder controlarla.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abdullah, S. A. A. [et al]. Update on the Pathogenesis of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023, 13(16), 2629. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162629>
- Anthony Bonnin [et al]. Démarche diagnostique devant une hyperéosinophilie en 2020. *Annales de Biologie Clinique*. 2020;78(4):399-409. doi:10.1684/abc.2020.1556
- Caminati, M. [et al]. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy*. 2024, 79(5), 1134–1145. <https://doi.org/10.1111/all.15986>
- Cerutti, L. Síndrome Hipereosinofílico. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2018, vol 49(1), 24-42. DOI: 15600240042_1093/pdf/15600240042.pdf
- Chou, A. y Serpa, J. A. Eosinophilia in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Current HIV/AIDS Reports*. 2015, vol. 12, Issue 3, pp. 313–316). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0272-x>
- Gigon, L. [et al]. Eosinophils from A to Z. 2023, *Allergy*, 78(7), 1810–1846. <https://doi.org/10.1111/all.15751>
- Khoury, P. [et al]. HES and EGPA: Two Sides of the Same Coin. *Mayo Clinic proceedings*. 2023, 98(7), 1054–1070. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.02.013>
- Klion, A. D. Ackerman, S. J.; Bochner, B. S. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annual review of pathology*. 2020, 15, 179–209. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis>
- Klion A. D. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2022(1), 47–54. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000367>

- Ko, S. M. [et al]. Safety concerns regarding impurities in L-Tryptophan associated with eosinophilia myalgia syndrome. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2023, 179, 113946. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113946>
- Martín-Masot, R. [et al]. Celiac Disease Is a Risk Factor for Mature T and NK Cell Lymphoma: A Mendelian Randomization Study. *International journal of molecular sciences*. 2023, 24(8), 7216. <https://doi.org/10.3390/ijms24087216>
- Meeuwes, F. O. [et al]. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: A population-based cohort study on incidence, treatment, and outcome in the Netherlands. *EJHaem*. 2024, 5(6), 1215–1222. <https://doi.org/10.1002/jha2.1049>
- Mejia, R. y Nutman, T. B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent Eosinophilia. *Seminars in Hematology*. 2012, 49(2), 149–159. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.006>
- Ming, B., Zhong, J., & Dong, L. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2022, 40(5), 1038–1044. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/17se2n>
- Miyagawa, F. y Asada, H. Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DISH/DRESS). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, vol. 22, Issue 4, pp. 1–13). MDPI AG. DOI 10.3390/ijms22042147
- Morales-Camacho, R. M. [et al]. Hematological Neoplasms with Eosinophilia. *Cancers*. 2024, 16(2), 337. <https://doi.org/10.3390/cancers16020337>
- Okamoto, K. y Morio, T. Inborn errors of immunity with eosinophilia. *Allergology International*. 2021, vol. 70, Issue 4, pp. 415–420. Japanese Society of Allergology. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.08.008>
- O'Sullivan, J. A. [et al]. Eosinophil and mast cell Siglecs: From biology to drug target. *Journal of leukocyte biology*. 2020, 108(1), 73–81. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0120-352RR>

- Poddar, S., Bandyopadhyay, A., & Podder, I. Gleich. Syndrome: Rare or Under-Recognized?. *Indian dermatology online journal*. 2022, 13(3), 411–413. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_350_21
- Rodak, B. F. y Carr, J. H. Atlas de hematología clínica. Editorial Médica Panamericana, España, 2017
- Shomali, W. y Gotlib, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2022, vol. 97, no. 1, ISSN 10968652. DOI 10.1002/ajh.26352.
- Shomali, W. y Gotlib, J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2024, vol. 99, no. 5, ISSN 10968652. DOI 10.1002/ajh.27287.
- Siddiqui, S. [et al]. Safety and Efficacy of Dexamipexole in Eosinophilic Asthma (EXHALE): A randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinicalimmunology*.2023, 152(5),1121–1130.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.014>
- Swerdlow, S. [et al]. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016, 127(20), 2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- Szymczyk, A., Jaworski, J., & Podhorecka, M. The challenge of diagnosing and classifying eosinophilia and eosinophil disorders: A review. *Central-European journal of immunology*. 2024, 49(1), 60–69. <https://doi.org/10.5114/ceji.2024.136512>
- Van Balkum, P. [et al]. Hypereosinophilia: a diagnostic challenge. *The Netherlands journal of medicine*. 2018, 76(10), 431–436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569889/>
- Valent, P. [et al]. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. *Seminars in Immunopathology*. 2021, vol. 43, 423-438. DOI 10.1007/s00281-021-00863-y/Published. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00863-y>.

- Valent, P. [et al]. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012, vol. 130, 607-612. DOI 10.1016/j.jaci.2012.02.019.
- Valent, P. [et al]. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023, vol. 7, 47 - 59. doi: 10.1111/all.15544.
- Varghese MT, Alsubait S. Linfoma de células T. En: *StatPearls*. 2024, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564354/>

