

# Eosinófilos: su rol en la patología dermatológica severa

## Segunda parte

Evangelia Kouris, Adriana Calebotta, Francisco González

Médico residente del postgrado de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. E-mail: evako2002@gmail.com

### Resumen

El eosinófilo es un granulocito pequeño derivado de la médula ósea, tiene un núcleo bilobulado característico y gránulos citoplasmáticos responsables de muchas de sus funciones pro inflamatorias; estas células interactúan con otras por la expresión de múltiples receptores en su superficie, lo que la convierte en una célula efectora de la respuesta inmune con importante tropismo hacia los tejidos. La producción y acumulación de eosinófilos implica la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, la interacción con las células endoteliales, la quimiotaxis, activación celular y el balance entre la supervivencia y apoptosis del eosinófilo.

La eosinofilia persistente en sangre periférica puede ocurrir en un gran número de enfermedades y en algunas el eosinófilo es la principal célula efectora. La eosinofilia ocurre en una variedad de enfermedades severas en las que destacan las enfermedades alérgicas, infecciones parasitarias y neoplasias. Las enfermedades cutáneas en las que existe una infiltración tisular por eosinófilos constituyen un grupo aparentemente heterogéneo, que se ha denominado dermatosis eosinofílica. Existe un grupo de desórdenes donde no se conoce el origen de la eosinofilia que se ha denominado «síndrome hipereosinofílico», en el cual la piel también es un órgano blanco de estas células. Es importante conocer la función efectora del eosinófilo en las reacciones inflamatorias cutáneas y de otros órganos, su papel modulador y las circunstancias donde predominan sus efectos citotóxicos generadores de enfermedad.

**Palabras clave:** eosinófilo, dermatosis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico.

### Eosinophils: the role in severe dermatologic disease

#### Second part

### Abstract

The eosinophil is a small type of white blood cells derived from the bone marrow, it is characteristic nucleus is bilobed and its content of cytoplasmic granules is distinctive, these proteins are responsible for many of the proinflammatory functions. The eosinophils interact with other cells by the expression of many different surface receptors which turns it a effectors cell of the immune response with important tropism towards weaves. The production and accumulation of eosinophils imply the proliferation and differentiation of cells hematopoyéticas, the interaction with the endoteliales cells, quimiotaxis, cellular activation and the balance between survives and apoptosis of eosinophil. A marked accumulation of eosinophils occurs in several important disorders, such as allergic diseases, parasitic infections and cancer. Skin diseases characterized by a dermal infiltration of eosinophils constitute an apparently heterogeneous group., know as eosinophilic dermatoses.

A group exists of you disorder where not it knows the origin eosinophilia that has denominated hypereosinophilic syndrome, in which the skin also is a white organ of these cells. It is as well as it is important to know the effectors function eosinophil in the cutaneous inflammatory reactions and of other organs, their modulator paper and the circumstances where their generating cytotoxic effects predominate of disease.

**Key words:** eosinophil, eosinophilic dermatoses, hypereosinophilic syndrome.

## Dermatología y eosinofilia tisular

### Penfigoide

A menudo se asocia a una eosinofilia periférica que va correlacionada con la gravedad del cuadro clínico.

Los primeros autores que detallaron el papel de los eosinófilos en esta enfermedad fueron Dubertret y cols<sup>33</sup>.

Describieron el acúmulo de eosinófilos en la unión dermoepidérmica, con emigración epidérmica ocasional. Parece ser que los eosinófilos, por liberación de su contenido citotóxico, inducirían la separación dermoepidérmica. La IL-5 participaría en el reclutamiento y activación de los eosinófilos como lo sugiere la presencia de tasas elevadas en el líquido de las ampollas. La activación de los eosinófilos en el lugar de la inflamación podría estar igualmente unido a un fenómeno de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, ya que en los pacientes afectados de penfigoide se ha encontrado elevada la IgE sérica, acompañándose, en más de la mitad de los casos, por la presencia de auto anticuerpos clase IgE dirigidos específicamente contra el extremo terminal C del antígeno de 230 kDa<sup>1</sup>.

### Otras:

La variable eosinofilia que puede aparecer en las erupciones por fármacos en los que se incluyen el DRESS, y el eritema multiforme reflejan la multiplicidad de agentes etiológicos implicados en esta afección<sup>27,34</sup>.

Otras patologías ampollares acompañadas de eosinofilia: dermatitis herpetiforme, herpes *gestationis*, muestran cada vez más pruebas de inmunocomplejos asociados y de fenómeno de autoinmunidad<sup>1</sup>.

### Dermatosis eosinofílica (DE)

Se encuentran eosinófilos cutáneos en circunstancias tan diversas que resulta difícil establecer una clasificación exhaustiva y lógica de todas las posibles dermatosis implicadas.

En la Tabla 4 se recoge la clasificación que proponemos. Se consideran cinco DE primarias mayores: la foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE), la celulitis eosinofílica (CE), la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (HALE), el granuloma facial (GF) y la úlcera eosinofílica de la mucosa oral (UE)

### Foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE)

Isé y Ofuji<sup>37</sup> describieron en 1965 una dermatosis que, inicialmente, interpretaron como una variante folicular de la dermatosis pustulosa subcórnea, si bien la reinterpretaron poco después como una dermatosis individualizada. Desde 1974 se viene empleando la denominación de enfermedad de Ofuji<sup>38</sup>.

Tres variantes de este desorden se han descrito: FPE clásico (según lo descrito originalmente por Ofuji), FPE VIH-ASOCIADO, y FPE infantil. Algunos investigadores prefieren considerar estos tres desórdenes como distintos. Estas condiciones comparten una característica patológica común, que es la infiltración eosinofílica de los folículos del pelo<sup>39</sup>.

**Tabla 4. Clasificación de la dermatitis eosinofílica**

Foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji)  
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)  
Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia  
Granuloma facial

#### Dermatosis eosinofílicas mucocutáneas autoinvolutivas

Úlcera eosinofílica de la mucosa oral  
Granuloma eosinofílico pseudotumoral de la piel de Kuske  
Nodulosis eosinofílica transitoria

Papuloeritrodermia  
Dermatitis eosinofílica paquidérmica

#### Dermatosis eosinofílicas de la edad pediátrica

Eritema tóxico del recién nacido  
Foliculitis eosinofílica infantil  
Acropustulosis infantil  
Eritema anular eosinofílico de la infancia

#### Infiltrados eosinofílicos de hipodermis, vasos y músculos

Paniculitis eosinofílica  
Vasculitis eosinofílica  
Arteritis eosinofílica del cuero cabelludo  
Miositis-perimiositis eosinofílica

#### Enfermedades eosinofílicas asociadas con fibrosis

Fascitis eosinofílica de Shulman  
Síndrome eosinofilia-mialgia  
Síndrome del aceite tóxico

#### Otras dermatosis con eosinofilia tisular (eosinofilia secundaria)

Dermatosis eosinofílica de las enfermedades mieloproliferativas  
Erupción eosinofílica polimorfa asociada a radioterapia  
Erupción polimorfa del embarazo  
Foliculitis eosinofílica asociada a la infección por HIV  
Dermatosis parasitarias y picaduras  
Reacciones a drogas  
Pustulosis exantemática aguda generalizada, variante eosinofílica  
Enfermedades ampollas (espongiosis eosinofílica)  
Urticaria  
Dermatitis atópica  
Linfomas  
Histiocitosis X: granuloma eosinofílico  
Genodermatosis: incontinencia pigmenti

#### Enfermedades asociadas a eosinofilia periférica

Angioedema cíclico con eosinofilia (síndrome de Gleich)  
Síndrome hipereosinofílico

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Es una dermatosis crónica que evoluciona con brotes, caracterizada por la aparición de placas eritematosas pruriginosas, con papulopústulas estériles, foliculares, localizadas preferentemente en áreas seboreicas.

Estas lesiones crecen centrífugamente con curación central y pueden dejar una pigmentación residual.

En más de la mitad de los casos existe eosinofilia.

La histología, esencial, muestra una foliculitis superficial situada entre el ostium y la salida de la glándula sebácea. El infiltrado inflamatorio está compuesto principalmente por eosinófilos y se sitúa alrededor de los vasos sanguíneos y de los folículos pilosos<sup>40</sup>.

Para muchos autores, la FPO podría representar un fenómeno de hipersensibilidad a distintos estímulos<sup>41</sup>. Se apoya además la hipótesis de un desequilibrio en las citoquinas presente en esta enfermedad, donde existe un aumento de la IL-4.

Teraki y col<sup>42</sup> desarrollaron un estudio inmuohistoquímico muy interesante, que puso en evidencia la expresión a nivel de las células endoteliales de los vasos dérmicos situados alrededor de los folículos pilosebáceos afectados, moléculas de adhesión ELA-1 y VCAM-1. Asimismo los queratinocitos del epitelio folicular mostraban ICAM-1, permitiendo de este modo una migración de los linfocitos en el epitelio folicular y de los eosinófilos del infiltrado, que eran LFA-1.

### Hiperplasia angioloide con eosinofilia

La hiperplasia angioloide con eosinofilia (HALE) es una enfermedad poco frecuente, descrita por primera vez por Wells y Whimster en 1969<sup>25</sup>. Se trata de una entidad que Requena y col<sup>25</sup> incluyen en el grupo de las hiperplasias vasculares cutáneas.

Desde el punto de vista clínico, la HALE se manifiesta como lesiones papulosas o nodulares, únicas o múltiples, agrupadas, eritematosas y de aspecto angiomatoso<sup>43</sup>.

Existe un predominio femenino y las localizaciones más frecuentes son cabeza y cuello<sup>43</sup>. La presencia de adenopatías periféricas, así como eosinofilia y aumento de la IgE en sangre periférica son datos poco frecuentes, siendo, por el contrario, casi constantes en la enfermedad de Kimura<sup>44</sup>, entidad con la que la HALE se había identificado durante mucho tiempo<sup>44</sup>.

El estudio histopatológico se caracteriza por el hallazgo en la dermis y tejido celular subcutáneo de numerosas luces vasculares y un infiltrado linfocitocitario con abundantes eosinófilos. Las luces vasculares están tapizadas por células endoteliales tumefactas que protruyen hacia la luz con un típico aspecto "en tachuela" y adoptan, en ocasiones, un aspecto epitelioide o histiocitoide<sup>44</sup>. El componente inflamatorio que rodea los vasos está constituido por eosinófilos y linfocitos monomorfos que sólo en un 10% de los casos constituyen folículos linfoides.

Se desconoce la etiología de la HALE. Se han propuesto múltiples hipótesis, como picaduras por insectos o parásitos, causas infecciosas, mecanismos inmunológicos o estados de hiperestrogenismo en relación con la toma de anticonceptivos orales y el embarazo<sup>44</sup>.

### Granuloma facial

El GF, también denominado granuloma facial eosinofílico o granuloma facial con eosinofilia, fue descrito por primera vez en 1945 por Wigley<sup>45</sup>.

El GF es considerado actualmente como una variedad de vasculitis leucocitoclástica localizada, crónica y benigna, no

asociada a enfermedad sistémica, y en la que predominan los eosinófilos<sup>45</sup>.

La frecuencia del GF es baja y tiene predilección por afectar a hombres de edad media y raza blanca<sup>46</sup>. Clínicamente se caracteriza por la presencia de una o, con menos frecuencia, varias pápulas o placas eritematosas bien delimitadas, de color rojo-pardo o violáceo, de tamaño variable y que en ocasiones pueden presentar telangiectasias y descamación en superficie. Los orificios foliculares son prominentes, lo cual provoca aspecto de "piel de naranja" en la superficie. Las lesiones pueden ser blandas o estar algo infiltradas a la palpación y no tienen tendencia a ulcerarse. Habitualmente son asintomáticas, aunque algunos pacientes refieren picor o sensación de quemazón. En el 10% de los casos pueden acompañarse de una discreta eosinofilia en sangre periférica<sup>46</sup>. Como su nombre indica, el GF afecta fundamentalmente a la cara (frente, nariz, mejillas) pero puede afectar áreas extrafaciales<sup>47</sup>.

La etiología es desconocida. Se ha involucrado directamente al eosinófilo en la patogenia de esta enfermedad y se ha propuesto la hipótesis de una vasculitis leucocitoclástica crónica inducida por un fenómeno inmunoalérgico similar a la reacción de Arthus y desencadenado por un antígeno desconocido.

La liberación de proteínas tóxicas de los gránulos de los eosinófilos desencadenaría la respuesta inflamatoria<sup>48</sup>.

### Síndrome de Gleich (angioedema episódico con eosinofilia)

El angioedema episódico con eosinofilia fue descrito por primera vez en 1984 por Gleich y col<sup>49</sup> y se caracteriza por la asociación de angioedema recurrente con eosinofilia, urticaria, fiebre y concentraciones séricas elevadas de IgM. Durante los ataques de esta enfermedad se produce un aumento del peso corporal y una leucocitosis importante (de hasta 100.000/ $\mu$ l) correspondiendo incluso más del 50 % de estos leucocitos a eosinófilos<sup>50,51</sup>.

Presenta evolución benigna, sin afectación visceral. Se trata de una enfermedad muy rara, de etiología desconocida, pero en la que se sugiere una participación de los eosinófilos.

El angioedema puede acompañarse de urticaria y de signos generales como fiebre. La eosinofilia corre paralela a la sintomatología, pero puede persistir entre los episodios. Se puede encontrar además un nivel siempre aumentado de IgM y de IgE total en la mitad de los casos. La activación de los linfocitos T por un estímulo desconocido parece ser el origen de esta eosinofilia periférica y tisular. La IL-2 producida por los linfocitos activados explicaría una parte de los signos clínicos, ya que la fiebre, malestar, aumento de peso, prurito y eritema son efectos secundarios observados en pacientes tratados con IL-2 recombinante<sup>35</sup>.

Kawano y col han señalado que los eosinófilos del angioedema cíclico con eosinofilia no expresan el marcador CD-69 en la superficie celular (un marcador de actividad celular) y han propuesto que su ausencia podría explicar el carácter benigno de esta enfermedad, a diferencia de lo que sucede en el síndrome hipereosinofílico<sup>52</sup>.

### **Celulitis y paniculitis eosinofílica (Wells)**

El síndrome de Wells o celulitis eosinofílica fue descrito por Wells en 1971 como dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia<sup>53</sup>. Se trata de una rara dermatosis inflamatoria, de carácter recidivante y etiología desconocida<sup>54</sup>.

La celulitis eosinofílica es una rara dermatosis que se presenta en forma de grandes placas eritemato-edematosas de bordes netos, a menudo múltiples, de aparición brusca localizadas en el tronco y extremidades. No suele acompañarse de sintomatología general y se recupera íntegramente y de manera espontánea, en un mes.

La enfermedad presenta dos fases: una precoz denominada celulitis eosinofílica que se autolimita en pocos días y una tardía denominada dermatitis granulomatosa con eosinofilia que persiste varias semanas. Puede recidivar, aunque hayan pasado meses o años<sup>55</sup>.

La forma de paniculitis eosinofílica de Wells, es similar pero más profunda<sup>56</sup>.

En la mitad de los pacientes existe una eosinofilia periférica. Se observan histológicamente infiltrados perivasculares y perianexiales formados por eosinófilos y neutrófilos, sin evidencia de vasculitis, localizados en la dermis y en el tejido celular subcutáneo. En el tejido conectivo dérmico existen áreas circunscritas de necrosis fibrinoide entremezcladas con detritus nucleares (citoclasia eosinofílica) formando unas "figuras en llamarada".

Su patogenia parece ser resultante de una hipersensibilidad a diferentes antígenos, relatándose como factores desencadenantes picaduras de insectos o artrópodos, medicamentos, infecciones de origen bacteriano o parasitario, sin conocerse la respuesta eosinofílica. A pesar de este desconocimiento patogénico, está perfectamente demostrado el papel del eosinófilo, confirmado por estudios en microscopía electrónica<sup>54,55</sup>.

### **Úlcera eosinofílica de la mucosa oral (UE)**

La UE es una lesión poco frecuente que se localiza generalmente en la lengua. La descripción clínica inicial fue realizada por Riga en 1881, e histológicamente fue caracterizada por Fede en 1890. Se ha publicado en la literatura con distintos nombres, como enfermedad de Riga-Fede en niños<sup>57</sup>, granuloma traumático de la lengua<sup>58</sup> y granuloma eosinofílico de la lengua<sup>59</sup>, entre otros.

Generalmente es una lesión única, pero hay casos múlti-

ples y recurrentes<sup>60</sup>. Clínicamente se trata de una úlcera de 1 a 2 cm de diámetro con los bordes indurados, asintomática o extremadamente dolorosa<sup>60</sup>, de días o escasas semanas de evolución. Más raramente puede manifestarse como una simple induración mucosa<sup>61</sup>.

La etiopatogenia de la UE es desconocida. Se ha demostrado mediante tinciones inmunohistoquímicas<sup>62</sup> que el infiltrado linfocítico de la UE está compuesto predominantemente por células T y que son abundantes las células T antígenoespecíficas. Estos hallazgos sugieren que la inmunidad celular desempeña un papel importante en la patogenia de la UE. Los linfocitos T activados producen linfocinas como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que favorecen la adhesión de los eosinófilos al endotelio vascular y actúan como agentes quimiotácticos para los mismos. Hay trabajos recientes que describen la UE en aparente relación con la toma de medicamentos<sup>63</sup>, lo cual sugiere posibles etiologías diferentes al traumatismo local.

### **Síndrome de Churg-Strauss**

La granulomatosa o angitis alérgica es un desorden sistémico caracterizado por asma, infiltrados pulmonares transitorios, hipereosinofilia y vasculitis sistémica. Fue descrito por primera vez en 1951<sup>64</sup>.

En 1990, el American College of Reumatología desarrolla los criterios por epidemiología y estudios terapéuticos. Estos son: asma, eosinofilia mayor del 10%, mononeuropatía o polineuropatía, infiltrado pulmonar no fijo, anomalías paranasales y granulomas extravasculares en las biopsias. Encontrar 4 de los 6 criterios tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad 99,7%<sup>65</sup>.

La enfermedad tiene tres fases sin un orden en particular: alérgica, eosinofílica y de vasculitis. Los síntomas dependen de la fase y del órgano o sistema comprometido

La fase alérgica: Rinitis, cefaleas y dolor sinusal. Tos.

Fase eosinofílica:

- General: pérdida de peso, fiebre y sudoración.
- Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea.
- Pulmonar: tos.

Fase vasculitis:

- General - Malestar, astenia, fiebre.
- Cardíaco: dolor torácico, disnea.
- Pulmonar - tos, hemoptisis.
- Reumatológicos: artralgia, artritis, mialgia.
- Neurológicos: -convulsiones.

Cutáneo: maculas eritema tosas y pápulas que recuerdan eritema multiforme, lesiones hemorrágicas con petequias equimosis y nódulos cutáneos y subcutáneos, edema facial, livedo reticulares, urticaria, vesículas (Diferente morfología puede ocurrir simultáneamente. Muestran remisiones y exacerbaciones. Con frecuencia pueden observarse nódulos sobre el cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades<sup>65</sup>.

### Patología maligna

En la enfermedad maligna aproximadamente en el 60% de los casos está acompañado de un aumento moderado en la cuenta del eosinófilo, y la mayoría de los pacientes con este hallazgo tienen enfermedad metastásica con pobre pronóstico<sup>66</sup>. La eosinofilia asociada con la neoplasia raramente es marcada pero puede estar en ocasiones en los pacientes con cáncer pulmonar o enfermedades hematológicas (por ej., la enfermedad de Hodgkin, linfoma de non-Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda)<sup>66</sup>. Eosinofilia que ocurre con la enfermedad maligna puede seguir la evolución de la condición subyacente con momentos de descenso o ascensos. En los tumores linfoides la eosinofilia ha precedido al diagnóstico del tumor hasta en un año<sup>66</sup>. Después de la terapia exitosa, la eosinofilia puede aparecer semanas antes de la recaída perceptible del tumor.

En cuanto al **linfoma cutáneo primario de células T (LCCTP)** existen diferentes reportes del valor pronóstico de la eosinofilia plasmática en el LCCTP. Esto se corresponde con que existe un aumento demostrado de la respuesta TH2 en las células neoplásicas lo que aumenta la producción de IL 4-5 y 10<sup>67</sup>.

Se plantea la hipótesis de que la eosinofilia en los pacientes con LCCTP podría estar relacionada con un incremento de la carga tumoral y conduce a la producción excesiva de IL-5. Se ha relacionado con peor pronóstico independientemente de la progresión de la enfermedad. En otros estudios recientes se ha evaluado la activación *in situ* en el tejido de los pacientes con LCCTP. El estado de activación de los tejidos en el LCCTP con eosinofilia plasmática puede reflejar activación del proceso inflamatorio con la agresividad del linfoma, si bien se plantea que son necesarios otros estudios para confirmar el valor de la densidad de la eosinofilia tisular relacionada con la progresión del LCCTP<sup>68</sup>.

### Síndrome hipereosinofílico idiopático

La hipereosinofilia es un hallazgo frecuente en diversas situaciones clínicas.

En países en los cuales las infecciones parasitarias son frecuentes, ésta es la principal causa de elevación del recuento de eosinófilos. De lo contrario, la atopía y las reacciones de alergia a drogas son los factores etiológicos más comunes. Cuando no se identifica ninguna de estas entidades corresponde el diagnóstico de síndrome hipereosinofílico idiopático (SHE), es decir un diagnóstico de exclusión que define un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas. En el año 1975 Chusid y col<sup>69</sup> establecieron empíricamente los criterios diagnósticos del SHE, los cuales son utilizados actualmente y que deben estar presentes en su totalidad para establecer su diagnóstico:

1. Eosinofilia persistente por encima de 1500/milímetro cúbico por más de 6 meses.

2. Ausencia de evidencia para otras causas conocidas de hipereosinofilia secundaria (SH): parasitosis, alérgicas, eosinofilia asociada a neoplasias.

3. Compromiso de múltiples órganos.

En la disfunción orgánica, las localizaciones más frecuentes incluyen piel, corazón y sistema nervioso<sup>70</sup>.

El compromiso cutáneo habitualmente consiste en angioedema y lesiones urticarianas, eritema, pápulas pruriginosas y nódulos. El compromiso cardíaco incluye tres etapas. La primera de ellas necrótica, seguida por la fase trombótica y, por último, el estadio final, con fibrosis endomiocárdica y daño de las válvulas auriculoventriculares que culminan en insuficiencia cardíaca congestiva. Los sistemas nerviosos central y periférico pueden estar afectados.

Existe una gran heterogeneidad clínica y el pronóstico es sumamente variable, desde una evolución asintomática hasta una enfermedad fatal.

La acumulación tisular de eosinófilos puede obedecer a una alteración adquirida de los precursores hematopoyéticos mieloides (eosinofilia primaria) o a la producción de diversas interleuquinas por células no eosinofílicas (eosinofilia secundaria).

En el primer caso, el trastorno puede ocurrir en las últimas etapas del proceso de diferenciación celular, en cuyo caso puede hablarse de leucemia eosinofílica. Cuando se afectan etapas más tempranas de la diferenciación celular, suele haber expansión de otras células de linaje mieloides, por lo que el cuadro semeja un verdadero trastorno mieloproliferativo (MP). En este caso, los eosinófilos parecen ser parte de un clon maligno.

En la hipereosinofilia secundaria, el linaje mieloides es normal y la acumulación obedece a la mayor producción de diversas IL: IL-3, IL-5 y GM-CSF. La IL-5 está específicamente involucrada en la diferenciación de precursores eosinofílicos, mientras que la IL-3 y el GM-CSF favorecen también el crecimiento de otras células<sup>71</sup>.

### Las dos variantes principales de HES

Los estudios más recientes identificaron al menos dos trastornos hematológicos distintos con compromiso de las series mieloides y linfoides, respectivamente<sup>72</sup>.

### Variante mieloides

Ciertos hallazgos que simulan los observados en la leucemia mielógena crónica y otros síndromes mieloproliferativos (MP) parecen revelar una forma de enfermedad más agresiva. Se observa incremento de los niveles de vitamina B12 en suero, un índice anormal de fosfatasa alcalina leucocitaria, alteraciones cromosómicas, anemia o trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y precursores leucocitarios circulantes. Esta variante suele asociarse con pronóstico desfavorable por la aparición de compromiso cardiológico, resistencia a los esteroides

y por el mayor riesgo a evolucionar hacia una neoplasia mielóide. La clonalidad eosinofílica detectada en algunos pacientes avala la existencia de un trastorno MP de bajo grado caracterizado por la expansión clonal de eosinófilos bien diferenciados en un subgrupo de enfermos con HES. En algunos, la enfermedad sigue un curso benigno mientras que en otros evoluciona a una neoplasia franca. Sin embargo, en ausencia de alteraciones cromosómicas, la demostración de clonalidad es difícil, particularmente en pacientes de sexo masculino.

En la variante mielóide se ha encontrado la mutación del receptor del factor de crecimiento de cadena alfa Fip1-like1-plaqueta-derivada (FIP1L1-PDGFR) se ha descrito en los pacientes adultos con SHE. Específicamente, una nueva mutación del oncogen (FIP1L1-PDGFR) trae como resultado un receptor activado (PDGFR), esto ha sido invariablemente asociado con un trastorno de eosinofilia primaria.

La presencia del gen FIP1L1PDGFR favorece la transformación maligna y se observa cuando hay compromiso cardiológico. Este gen se forma como consecuencia una deleción intersticial de cromosoma banda 4q12. Mantiene los receptores PDGFR alfa Tirosina quinasa activados, lo que favorece la transformación de las células hematopoyéticas. Se ha encontrado que pacientes con niveles elevados de triptasa son FIP1L1-PDGFR positivo. Esto es resaltante en el pronóstico y en la reapuesta a la terapia con mesilato de imatinib (Gleevec®) al bloquear la actividad de esta quinasa<sup>73,74</sup>.

### Variante linfocítica

Los estudios mostraron que los clones de células T derivados de células periféricas de pacientes con HES tienen actividad eosinofiloipoyética en presencia de células precursoras de individuos normales. En 1994 un amplio estudio de poblaciones linfocitarias en un enfermo con HES, con elevación de IgE e IgM en suero, reveló un trastorno subyacente de células T. De hecho, se demostró expansión clonal de una población celular CD3-CD4+ (CD2+TCRALFA/BETA), productora de IL-4 e IL-5. A partir de ese momento se identificaron subpoblaciones de linfocitos T liberadores de IL-5 en unos 30 pacientes con HES. Los estudios más complejos confirmaron un fenotipo Th2: producción de IL-4, IL-5 e IL-13 con incapacidad para producir interferón ALFA<sup>75</sup>.

### Presentación clínica

Si bien existe considerable heterogeneidad clínica en pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de HES, aquellos en quienes la patología obedece a la expansión de un clon aberrante productor de IL-5 tienen, llamativamente, un patrón clínico y bioquímico bastante homogéneo. Las manifestaciones cutáneas -prurito, eccema, eritrodermia, urticaria y angioedema- se observan en casi todos los pacientes. De hecho, la piel es el órgano más frecuentemente involucrado en sujetos con la variante linfocítica de HES. Estos

enfermos tienen también elevación de la concentración de IgE e hipergammaglobulinemia policlonal por mayor nivel de IgG e IgM en suero.

Sobre la base de la evidencia disponible a la fecha, la variante linfocítica es un trastorno linfóide primitivo con expansión no maligna de una población productora de IL-5. Se estima que una cuarta parte de los enfermos tienen esta variante, de acuerdo con el estudio fenotípico de linfocitos circulantes de 60 pacientes con HES. Sin embargo, es probable que esta cifra esté subestimada, ya que habitualmente los pacientes son reclutados a partir de servicios de dermatología por el compromiso muy frecuente de la piel<sup>76</sup>.

### Tratamiento de las variantes de HES

Antes de decidir el tratamiento es importante definir la variedad del síndrome. El predominio de lesiones cutáneas, la elevación de la IgE en suero y la hipergammaglobulinemia policlonal orientan hacia la variante linfocítica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere un estudio fenotípico y genotípico para comprobar clonalidad de células T. Estos estudios deberían ser sistemáticamente solicitados en estos enfermos. No obstante, los resultados siempre deben ser analizados en forma cautelosa. Si bien la aberración fenotípica puede ser obvia, en ciertas ocasiones es muy sutil y puede no detectarse con los anticuerpos monoclonales que se utilizan rutinariamente en el estudio de subpoblaciones linfocitarias. Cuando la citometría de flujo no revela un patrón fenotípico sugestivo, la clonalidad T puede identificarse con amplificación genética (PCR) y Southern blot, pruebas que pueden poner de manifiesto la presencia de un clon productor de IL-5<sup>75,76</sup>.

Finalmente, la evidencia final puede ser aportada por la demostración de mayor producción de IL-5 en células en cultivo.

Estudios recientes mostraron niveles altos de la citoquina regulada por el timo y por activación (TARC) en sujetos con dermatitis atópica, un trastorno clásico Th2. Algunas investigaciones sugirieron un aumento de los niveles de TARC en pacientes con la variante linfocítica del HES. Esta determinación podría ser de gran ayuda en la discriminación de los enfermos.

Las estrategias de tratamiento de HES han variado significativamente desde 1975. Los corticoides y la hidroxiurea son los fármacos primarios en la terapia de pacientes con hipereosinofilia. Más recientemente se sugirió que el interferón alfa (IFN) también podría ser útil, al igual que lo es en la leucemia mielógena crónica. El mesilato de imatinib (Gleevec®) podría ser de gran ayuda en sujetos con la variante mieloproliferativa<sup>77,78</sup>.

En la forma linfocítica, los objetivos del tratamiento incluyen la supresión de las interlequinas que estimulan los eosinófilos y el control de la expansión para evitar la transformación maligna.

En teoría, los glucocorticoides podrían cumplir ambos propósitos, ya que inhiben la producción de citoquinas Th2 e interfieren con la expansión clonal de células T, dependiente de IL-2. A pesar de que la población fenotípicamente aberrante puede persistir, los pacientes muestran mejoría clínica significativa, probablemente como consecuencia del efecto propio de los corticoides sobre los eosinófilos<sup>71</sup>.

La hidroxiurea es un agente quimioterápico que se utiliza en el tratamiento de los trastornos MP indolentes y se ha sugerido como terapia de segunda línea para pacientes con HES. Por su parte, el IFN-ALFA también podría ser útil, ya que antagoniza las respuestas Th2. *In vitro* disminuye los niveles de síntesis de IL-5 por las células CD3-CD4+. Sin embargo, también se observó que la citoquina es capaz de prolongar la supervivencia de los clones CD3-CD4+ al inhibir la apoptosis espontánea<sup>79</sup>.

Ciertas moléculas inmunomoduladoras -ciclosporina A y antirreceptor de IL-2, entre otras- podrían ser beneficiosas en estos enfermos<sup>79</sup>.

Un abordaje distinto está representado por la fotoquimioterapia extracorpórea que suprime los clones T responsables de ciertas patologías: linfoma cutáneo a células T, dermatitis atópica y enfermedad de injerto versus huésped. Esta modalidad de terapia induce apoptosis de células T y modulación del perfil de citoquinas a favor de aquellas que caracterizan el fenotipo Th1. Debido a que los clones T responsables de la variante linfocítica del HES se limitan esencialmente al compartimiento intravascular, la irradiación extracorpórea surge como una interesante propuesta<sup>75</sup>.

Una vez que surge el linfoma de células T en enfermos con HES, el tratamiento consiste en quimioterapia estándar con diversos agentes. El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos sería la última opción<sup>27,75,76</sup>.

## Conclusión

El eosinófilo tiene un rol importante en la patología dermatológica y en la inmunopatología destaca la importancia de un grupo heterogéneo de entidades donde la piel es el órgano blanco. Las dermatosis eosinofílicas, por lo tanto, reflejan fenómenos de reactividad inmunitaria, local o sistémica, frente a conocidos antígenos externos (helmintos, proteínas de artrópodos, medicamentos) o autoantígenos (penfigoide, neoplasias), si bien en la mayoría de las enfermedades clásicas el agente causal sigue siendo desconocido o formas más severas como el síndrome hipereosinofílico. Para comprender adecuadamente la etiopatogenia de cada una de estas enfermedades será fundamental conocer tanto los antígenos implicados, como entender mejor la función efectora del eosinófilo en las reacciones inflamatorias cutáneas, su papel modulador y las circunstancias en que, por el contrario, predominan sus efectos citotóxicos generadores de enfermedad.

## Referencias

- Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1101-12.
- Hoffman HM, Broide DH. Eosinophilia in children's. *Immunol Clin North Am* 1997; 17(2):25-53.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *The Practical Peer-Reviewed Journal for Primary Care Physicians* on line. 1999.
- Holgate ST. *Allergy*. Second ed. Textbook 2001.
- Rothemberg ME. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998; 388:1592-600.
- Brito F, Yamazaki M, Espinosa S, Vasquez O, Huerta J. Eosinófilos: Revisión de la literatura. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica* 2003; 12(2):56-62.
- Wolfe MS. Eosinophilia in the returning traveler. *Med Clin North Am* 1999; 83:1019-32.
- Gillespie SH, Bidwell D, Voller A, Robertson BD, Maizels RM. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Pathol* 1993; 46:551-4.
- Tuneu. El eosinófilo. Estructura, función y su participación en patología cutánea. *Piel* 1987; 2:233-240.
- Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea-pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1998; 42:35-40.
- Zucker-Franklin D. Eosinophil function related to cutaneous disorders. *J Invest Dermatol* 1998; 71:100-105.
- Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994; 70(826):536-52.
- Spry CJ. Eosinophilia Practitioner. 1982; 226(1363):119-27.
- Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324(16):1110-8.
- De Vries JE. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:165-9.
- Horie S, Okubo Y, Hossain M, Sato E, Nomura H, Koyama S, et al. Interleukin-13 but not interleukin-4 prolongs eosinophil survival and induces eosinophil chemotaxis. *Intern Med* 1997; 36:179-85.
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258-61.
- Milke S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 111:704-13.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, Kay AB, Denburg J. Anti-IL-5 therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:714-9.
- Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin-5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998; 188:1621-32.
- Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81:2844-53.
- Foster PS, Hogan SP, Yang M, Young IG, Matthaei KI, Kumar RK. Interleukin-5 and eosinophils as therapeutic targets for asthma. *Trends Mol Med* 2002; 8:162-7.
- Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophil-associated diseases. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. *Samter's Immunologic diseases*. Boston: Little, Brown and Co. 1995; 1:501-527.
- Lee T, Lenihan DJ, Malone B, Roddy LL, Wasserman SI. Increased biosyntheses of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem* 1984; 259:5526-30.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4):523-49.
- Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. *Postgrad Med* 1999; 105(3):193-210.
- Perez-Arellano J, Pardo J, Hernandez-Cabrera M, Carranza C, Moreno A, Muro A. Eosinophilia: a practical approach. *An Med Interna* 2004; 21(5):244-252.
- Novak N, Beiber T, Leung D. Immune mechanisms leading to DA. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:5128-39.
- Lenig D, Bogunuwiz M, Howell M, Nomuro I, Hamid Q. New insights into atopic dermatitis. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 113(5):651-57.

30. Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:264-66.
31. Peters MS, Winkelmann RK, Greaves MW. Extracellular deposition of eosinophil granule major. Basic protein in pressure urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 16:513-7.
32. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001; 144(1):169-74.
33. Dubertret L, Bertaux B, Fosse M, Touraine R. Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1980; 104:615-24.
34. Maidment I, Willian C. Drug- induced eosinophilia *Pharmac J* 2000; 264:71-6.
35. Abouzahir A, Chaurin P, Countant G, Garcin JM. Gleich syndrome. A case report and review of the literature. *Rev Med Interne* 2005; 26(2):137-40.
36. Kerstan A, Rose C, Simon D, Simon HU, Brocker EB, Trautmann A, Leverkus M. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role for eosinophilic granulocytes? *Br J Dermatol* 2005; 153:435-9.
37. Ise S, Ofuji S. Subcorneal pustular dermatosis: a follicular variant? *Arch Dermatol* 1965; 92:169-71.
38. Ishibashi A, Nishiyama Y, Miyata C, Chujo T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji) *Dermatologica* 1974; 149:240-7.
39. Buezo GF, Fraga J, Abajo P, et al: HIV-Associated eosinophilic folliculitis and follicular mucinosis. *Dermatology* 1998; 197(2):178-80.
40. Basarab T, Jones RR, Ofuji S. Diseases with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:67-71.
41. Andrano JM, Kantor GR, Bergfeld WF, Tuthill RJ, Taylor JS. Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:934-6.
42. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T, Nagashima M, Nishikawa T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). Immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol* 1993; 129:1015-9.
43. Soo Il Chun, Hye Goo Ji. Kimure's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:954-8.
44. Rodríguez E, Alvarez C, Blanco S, Galache C, Requena C. Dermatitis eosinofílica *Actas Dermosifilogr* 2003; 94:65-79.
45. Puig L, Vidal D, Gilaberte M, Taberner R, Alomar A. Vasculitis. *Actas Dermosifilogr* 2000; 91:249-64.
46. Perrin C, Lacour JP, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119:509-16.
47. Inanir I, Alvrur Y. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Br J Dermatol* 2001; 145:360-2.
48. Selvaag E, Roald B. Immunohistochemical findings in granuloma faciale. The role of eosinophilic granulocytes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:517-8.
49. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux P, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310:1621-6.
50. Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolf K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:21-7.
51. Emonet S, Kaya G, Hauser C. Gleich's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:616-8.
52. Kawano M, Muramoto H, Tsunoda S, Koni I, Mabuchi H, Miyawaki T. Absence of CD69 expression on peripheral eosinophils in episodic angioedema and eosinophilia. *Am J Hematol* 1996; 53:43-5.
53. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57:46-56.
54. Garty B, Feinmesser M, David M, Gayer S, Danon YL. Congenital Wells Syndrome. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:312-5.
55. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, Prendiville JS. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:857-64.
56. Oliveira M, Mattos M, Cursi T, Pirmez C. Paniculitis eosinofílica. *An Bras Der* 2004; 70:56-60.
57. Eichenfield LF, Honig PJ, Nelson L. Traumatic granuloma of the tongue (Riga-Fede disease): association with familial dysautonomia. *J Pediatrics* 1990; 116:742-4.
58. Bhaskar SN, Lilly GE. Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg Med Oral Pathol* 1964; 18:206-18.
59. Welborn JF. Eosinophilic granuloma of the tongue: report of a case. *J Oral Surg* 1966; 24:176-9.
60. Vélez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:154-6.
61. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:734-40.
62. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS, et al. Oral traumatic granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:723-7.
63. Laveau F, Chapuis H, Dandurand M, Guillot B. Eosinophilic ulceration of the tongue. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127:716-8.
64. Abril A, Calamia KT, Cohen MD: The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33(2):106-14.
65. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, et al. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:199-203.
66. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer *Histol Histopathol* 1997; 12:807-12.
67. Tancredo-Bohin E, Ionescu MA, De la Salmonieiere P, Dupuy A, Rivet J, y col. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas *Arch Dermatol* 2004; 140:1156-60.
68. Inoescu M, Rivet J, Daneshpou M, Briere J, Morel P, et al. In situ eosinophil activation in 26 primary cutaneous T cell-lymphomas with blood eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:32-9.
69. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolf SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature *Medicine* 1975; 54:1-27.
70. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome *Blood* 1994; 83:2759-2779.
71. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annual Review of medicine* 2003; 54:169-184.
72. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1201-14.
73. Cools J, Stover EH, Wlodarska I, Marynen P, Gilliland DG. The FIP1L1-PDGFR alfa kinasa in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leucemia. *Curr Opin Hematol* 2004; 11:51-57.
74. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59:673-689.
75. Kristin M, Leiferman MD, Gleich G. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy clin Immunol* 2004; 113:50-8.
76. Pottier P, Planchon B, Grossi O. Complete remission with imatinib mesylate (Glivec) of an idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with a cutaneous mastocytosis after failure of interferon-alfa. *Rev Med Interne* 2003; 24:542-6.
77. Borbenyi Z. Disorders with eosinophilia, treatment of hypereosinophilic syndrome. *Orv Hetil* 2005; 146(18Suppl1):911-6.
78. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annual Review of Medicine* 2003; 54:169-184.
79. Garrett JK, Jameson SC, Thonson B, Collins MH, Wagoner LE, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumb) therapy for hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:115-9.