Síndrome Hipereosinofílico Idiopático

Drs. Carmen Salgado,¹ Ramiro González,³ Arnoldo Quezada,^{1,2} Mario Andreis²

Idiopathic Hypereosinophilia

Eosinophilia is a common finding in clinical practice. The presence of increased number of circulating eosinophils will alert the clinician to the presence of common diseases in which eosinophilia is a marker (v. gr. parasitic, atopic, hypersensitivity diseases).

Persistent high percentage of eosinophils specially associated with leukocytosis in absence of other associated conditions will suggest the diagnosis of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome.

This paper presents five patients with the condition. Clinical findings as well as etiopathogenic considerations are discussed.

La eosinofilia es un hallazgo común en la práctica clínica.¹ En la mayoría de los pacientes representa un evento transitorio. Su presencia determina la orientación hacia algunos grupos de enfermedades en las cuales la eosinofilia es un hallazgo habitual.² Las causas más frecuentes de eosinofilia son las enfermedades por hipersensibilidad (Asma bronquial, Reacciones a drogas, Poliarteritis Nodosa, etc.), las parasitosis con fase tisular (Ascaridiasis, Triquinosis, Distomatosis, Larva migrans, etc.) y algunos cuadros neoplásicos. En estos casos los valores que alcanza el recuento de eosinófilos en sangre periférica están leve o moderadamente elevados. Menos frecuentemente estos valores alcanzan cifras superiores a 1.500 eosinófilos por mm.³ Cuando se encuentran estos niveles, la eosinofilia puede constituir un problema diagnóstico. Puede aparecer como un hecho aislado en un paciente por lo demás sano, o ser una de muchas anomalías en un paciente con una enfermedad multisistémica. Dentro de este último rubro existe un cuadro que desde el punto de vista anátomo-patológico, se caracteriza por la infiltración de eosinófilos en múltiples órganos, acompañada de elevada eosinofilia en sangre y médula ósea. Esta entidad ha sido descrita bajo distintas denominaciones entre las que se cuentan: Colagenopatía Eosinofílica Diseminada,³ Leucemia Eosinófila,⁴ Endocarditis Fibroplástica de Loeffler,⁵ etc. Clínicamente se manifiesta por cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva,

infiltrados pulmonares, derrames pleurales, hepatoesplenomegalia, erupciones cutáneas, compromiso locomotor y signos de compromiso del Sistema Nervioso Central. En ausencia de una enfermedad básica a la cual atribuir este conjunto sindrómico y sin una clara interpretación etiopatogénica, se ha reservado para este cuadro clínico la denominación de Síndrome Hipereosinofílico Idiopático (SHEI). En este Síndrome, existe una amplia gama de variaciones en cuanto a gravedad y manifestaciones que posiblemente obedezcan a mecanismos etiopatogénicos distintos.⁶ Aún cuando existen comunicaciones episódicas en la literatura pediátrica,^{7,8} el SHEI ha sido clásicamente considerado como una enfermedad de la edad media de la vida. En los últimos tres años los autores han logrado estudiar 5 casos de SHEI de los cuales 4 correspondieron a niños menores de 12 años. La presente comunicación tiene por objeto destacar la presencia de este cuadro clínico en la patología pediátrica y analizar las características descritas para el SHEI, a la luz de la revisión de la literatura correspondiente.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

V.M., niño de 11 años, que ingresa para estudio de tos de un mes de duración, compromiso del estado general y hepatoesplenomegalia. El hemograma reveló una leucocitosis de 45.000 con 70% de eosinófilos y en la radiografía de tórax se apreciaban discretas imágenes de condensación e intersticiales. El mielograma mostró hiperplasia eosinófila. La protrombinemia fue de 51% y las fosfatasas alcalinas estuvieron moderadamente elevadas. El C₃ era de 280 mg% y la electroforesis de proteínas mostraba hipergamaglobulinemia

¹ Depto. de Pediatría y Cirugía Infantil Sur. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Depto. de Medicina Experimental. Laboratorio de Inmunología. Facultad de Medicina. División Ciencias Médicas Sur Universidad de Chile.

³ Becario Servicio de Pediatría. Hospital Exequiel González Cortés.

difusa. Los exámenes parasitológicos, tanto serológicos como en deposiciones, fueron negativos. No hubo evidencia de enfermedades neoplásicas ni autoinmunes. En el cintigrama hepático se apreció hepatomegalia y múltiples zonas nodulares hiporradiactivas. En la biopsia, este órgano presentaba gran infiltración eosinofílica de los espacios porta. En el curso de la hospitalización, aparece un soplo sistólico poco significativo. El ECG resulta normal y el Ecocardiograma demuestra engrosamiento de septo y pared posterior de ventrículo izquierdo. El paciente desarrolla clínica y radiológicamente extensas condensaciones y derrames pleurales marginales bilaterales, proceso que alcanza su máximo en el plazo de un mes, fecha en la que el compromiso general se ha hecho muy importante y se ha agregado una marcada tendencia al sopor y cefalea intensa. En este momento se inicia tratamiento con Prednisona 2 mg/kg/día. En el lapso de una semana el estado general mejora notablemente, ha desaparecido el sopor y la cefalea y la eosinofilia en el hemograma se reduce a la mitad. A los quince días de iniciada la terapia, el hemograma es normal y en la radiografía de tórax no se aprecian imágenes patológicas. El tratamiento se suspende gradualmente al mes de iniciado. En un control hecho un mes después del alta no se encuentran evidencias de reactivación del cuadro.

Caso 2:

Niño de 8 años. Ingresa con insuficiencia cardíaca congestiva. Al examen físico habían crépitos en ambos pulmones, hepatoesplenomegalia y lesiones de tipo urticarial en piel. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y sombras de congestión pulmonar bilaterales, que desaparecen luego del tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca. Un hemograma revela leucocitosis de 20.000 con 68% de eosinófilos, algunos de ellos inmaduros. El ECG tomado luego de recuperado de la descompensación cardíaca resulta normal. El mielograma demuestra hiperplasia eosinófila. El estudio funcional hepático mostró un aumento leve de las transaminasas y moderado de las fosfatasa alcalinas. La protrombinemia fue de 50%. El complemento estuvo normal y se encontró hiperaglobulinemia en la electroforesis de proteínas. Los exámenes parasitológicos para Ascaridiasis, Triquinosis, Distomatosis, Toxoplasmosis y enfermedad de Chagas, al igual que los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoideo y las cé-

lulas LE fueron negativos. Evoluciona con descompensaciones de su insuficiencia cardíaca congestiva. Luego de un tercer episodio aparece un soplo holosistólico de mesocardio grado 4/6 y presenta disnea de esfuerzo progresiva. El ECG muestra inicialmente reacción de cavidades izquierdas y posteriormente al igual que el ecocardiograma crecimiento de las cuatro cavidades. Los hemogramas no variaron respecto del de ingreso.

Pese al tratamiento, que incluyó digitálicos, diuréticos y Tiabendazole, fallece a los cinco meses de iniciado el cuadro por el progresivo compromiso de la función cardiorrespiratoria. En la necropsia, el corazón pesó 2,5 veces lo normal para la edad. La aurícula derecha estaba totalmente ocupada por un trombo. Las paredes de las cuatro cavidades estaban engrosadas, con zonas de cicatrices fibrosas en el endocardio. Histológicamente había fibrosis subendocárdica, que se extendía al miocardio adyacente, donde además había zonas de necrosis e infiltrado predominantemente eosinofílico intersticial. Este tipo de infiltrado también se encontró en los espacios porta y en el intersticio pulmonar.

Caso 3:

Niña de 1 año 7 meses, que consulta por cuadros bronquiales a repetición desde los 11 meses. Al examen físico de ingreso destaca: regulares condiciones generales y nutritivas; escasa signología bronquial obstructiva; examen cardíaco normal; hepatomegalia de 3 cms. bajo el reborde, bazo 1 cm. bajo el reborde costal. Los exámenes revelaron anemia discreta, leucocitosis de 79.000 con 53% de eosinófilos, con 17% de formas inmaduras, plaquetas normales. Radiografía de tórax: infiltración pulmonar moderada en ambos campos. Cardiomegalia moderada. Mielograma: Hiperplasia eosinófila, con 76% de eosinófilos en distintas etapas de maduración, sin presencia de blastos. Pruebas hepáticas: fosfatasa alcalinas aumentadas, resto normal.

Evoluciona con aumento progresivo de la visceromegalia y persistencia de eosinofilia en el hemograma. Los exámenes practicados para descartar parasitosis fueron negativos. Una nueva radiografía de tórax tomada a los 2 meses después de la anterior reveló persistencia de las imágenes de infiltración pulmonar. El ECG estuvo dentro de límites normales y un Ecocardiograma reveló dudoso crecimiento de ventrículo derecho. La elec-

troforesis de proteínas fue normal. La determinación de inmunoglobulinas reveló: IgG, IgM, IgA normales; una IgE muy aumentada 2.400 ng/ml (valor normal para la edad: 3-118). Por su evolución clínica ya descrita se inicia tratamiento con prednisona en dosis de 2 mg/kg/día, notándose una rápida respuesta clínica, con disminución progresiva de la visceromegalia hasta su normalidad y desaparición de la eosinofilia en los exámenes de control hasta un año después del comienzo de la enfermedad.

Caso 4:

Niña de 3 meses de edad que ingresa por un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por lesiones pruriginosas en piel generalizadas, compromiso progresivo del estado general, dificultad respiratoria y fiebre.

Al examen físico de ingreso destaca una lactante en regulares condiciones generales y nutritivas, polipnea leve, lesiones de piel de tipo papulo eritematoso pruriginosas generalizadas, algunas impetiginizadas, con zonas de descamación. Aumento de volumen rojo, caliente, doloroso en extremo distal del pulgar derecho. Examen pulmonar: escasa signología bronquial; examen cardíaco: normal. Hepatomegalia de 3 cms. bajo el reborde costal. Se inicia tratamiento con antihistamínicos y PNC sódica. Evoluciona con compromiso progresivo del estado general, persistencia de lesiones de piel y aparición de esplenomegalia de 2 cms. bajo el reborde costal. Los exámenes revelaron: Leucocitosis de 32.400 con 75% de eosinófilos. VHS aumentada; cultivo de absceso de pulgar y hemocultivos: *Staphylococcus Aureus*. La radiografía de tórax mostró: imágenes intersticiales escasas, silueta cardíaca normal. Mielograma: Hiper celularidad medular a expensas de serie granulocítica, principalmente eosinófilos, presencia de megacariocitos y eritroblastos normales, sin existir la presencia de blastos. Inmunoglobulinas: IgA, IgG, IgM normales, IgE aumentada: 600 ng/ml (valor normal: 0.7-8) C₃ normal; ECG normal; eosinófilos secreción bronquial y nasal normales. Electroforesis de proteínas: hipoalbuminemia, hipogamaglobulinemia. Pruebas hepáticas: fosfatasas alcalinas aumentadas. Se trata con cloxacilina con buena respuesta clínica, con resolución del compromiso cutáneo y disminución progresiva de la eosinofilia en el hemograma hasta su normalización, en un plazo de 6 meses.

Caso 5:

L.L.L., paciente en el cual se demostró por primera vez una hipereosinofilia a la edad de 48 años. La historia previa se caracterizó desde los 33 años por múltiples molestias digestivas, principalmente con alteraciones del tránsito intestinal con numerosas exploraciones radiológicas y endoscópicas normales. Los múltiples exámenes coproparasitarios demostraron en repetidas oportunidades, *Entamoeba Histolytica*, *Giardia Lamblia* y en una oportunidad *Ascaris Lumbricoides*. Se hicieron varios tratamientos antiparasitarios. A los 44 años le fue diagnosticada hernia hiatal radiológica que posteriormente la manometría esofágica demostró asociada a reflujo, lo que determinó por la aparición concomitante de cuadros bronquiales a repetición, su reparación quirúrgica. El hallazgo hematológico que inició el estudio de un síndrome hipereosinofílico a los 48 años fue un hemograma con 43.200 glóbulos blancos x mm³ con 74% de eosinófilos segmentados y 7% de eosinófilos baciliformes, la serie roja era normal y la velocidad de sedimentación de 45 mm. Simultáneamente el enfermo comienza a presentar bronquitis a repetición con caracteres obstructivos. Con el diagnóstico de asma bronquial se hizo tratamiento broncodilatador y de desensibilización. El mielograma correspondiente a esa fecha sólo reveló un aumento importante de la serie granulocítica eosinofílica. La cuantificación de complemento e inmunoglobulinas fue normal. Desde esa fecha el paciente presenta compromiso cíclico progresivo de su estado general. Decaimiento, fatigabilidad fácil, episodios febriles y múltiples hemogramas con leucocitosis entre 10 y 20.000 glóbulos blancos, siempre con porcentajes de eosinófilos superiores a 50. La confirmación radiológica de colelitiasis determina una colecistectomía durante la cual se extraen ganglios del hilio hepático que demuestran una linfadenitis crónica. Una biopsia hepática simultánea demuestra una colangitis crónica, el cintigrama hepático resulta normal y los sucesivos hemogramas muestran la persistente eosinofilia con porcentaje progresivo de formas juveniles eosinófilas. Un nuevo mielograma dos años después del primero sólo muestra hiperplasia eosinófila. El deterioro sintomático del enfermo se hizo cada vez más rápido apareciendo dolores osteoarticulares y musculares difusos. Una aortografía abdominal resultó normal y la biopsia de piel y músculo demostró signos compatibles con el diagnóstico de esclerodermatomiositis,

concordantes con las alteraciones miopáticas difusas demostradas en la electromiografía. El paciente fue sometido a tratamiento con dosis progresivas entre 1 y 2 mg. de prednisona por kilo de peso, pese a lo cual el deterioro clínico fue en aumento. Esfuerzos clínicos, radiológicos y de laboratorio no lograron demostrar la existencia de neoplasia asociada, salvo la aparición de un nódulo solitario pulmonar en el hemitórax izquierdo. Durante la evaluación de este nódulo pulmonar y aparentemente en relación a un trastorno progresivo del ritmo cardíaco el enfermo fallece súbitamente. No se obtuvo estudio necrópsico.

COMENTARIO

La etiología del SHEI aún no ha sido precisada. En los últimos años se han planteado varias teorías que postulan la existencia de una reacción de hipersensibilidad frente a sustancias antigénicas de naturaleza desconocida. La posibilidad de que existan diversos estímulos antigénicos capaces de inducir una reacción de hipersensibilidad del tipo descrito en estos enfermos, así como los múltiples niveles de posible falla de la regulación de la respuesta inmune, también responsables de fenómenos de hipersensibilidad, serían la explicación para las variadas formas clínicas de presentación del SHEI. Tanto en la casuística presentada como en los casos revisados en la literatura se aprecian rasgos clínicos y de laboratorio comunes, que han permitido su agrupación y diferencias que van desde la evolución benigna hasta el desenlace fatal.

Analizadas las características básicas del SHEI a la luz de los mecanismos normales de producción y circulación de eosinófilos, estos enfermos se caracterizan por una producción exagerada a nivel medular de estas células. Siguiendo las características normales de su distribución esta mayor producción se traduce en una mayor infiltración tisular proporcional. Los estímulos que determinan la mayor producción medular de eosinófilos pueden ser directos o indirectos. Entre los primeros están los productos moleculares derivados de células estimuladas inmunológicamente (Citokinas). El mejor ejemplo de este tipo lo constituye el factor Promotor de eosinófilos producido por linfocitos estimulados por antígenos específicos.⁹ La producción de sustancias con propiedades quimiotácticas específicas para los eosinófilos constituye un mecanismo indirecto a través del

cual la remoción de eosinófilos circulantes determina un estímulo para el aumento de su producción medular. Ejemplos de esta situación son las eosinofalias asociadas a tumores¹⁰ y los productos eosinofilotácticos derivados de basófilos y mastocitos activados por la reacción Antígeno-Anticuerpo a nivel de su membrana celular.^{11, 12} En la casuística presentada es probable que en el caso 4 el estímulo que desencadenó la reacción hipereosinofílica estuviera relacionado con la infección estafilocócica. En el caso 5 el síndrome hipereosinofílico apareció en un enfermo con una larga historia de enfermedades parasitarias de las cuales el SHEI pareció evolucionar independientemente y seguir un curso clínico propio más allá de la existencia de parasitosis.

En circunstancias normales el eosinófilo cumple funciones de regulación de la respuesta inmune principalmente y a través de la inactivación de algunos mediadores de hipersensibilidad inmediata.¹³ Así también participa en forma preferencial en la defensa antiparasitaria siendo determinantes en esta acción su respuesta a la quimiotaxis y la destrucción de larvas probablemente mediada por la liberación de enzimas lisosómicas.¹⁴ Corolario de estas funciones biológicas es la característica infiltración eosinofílica de las lesiones inflamatorias de naturaleza inmunológica así como de los tejidos invadidos por parásitos. La presencia de eosinófilos en los distintos tejidos puede ser causante de daño por exageración de los mecanismos de acción de esta célula que en condiciones normales sirven de regulación y protección. Probablemente una clave para interpretar la patogenia del SHEI sea el mejor conocimiento de los mecanismos que determinan la migración masiva de eosinófilos a los tejidos, la que sería uno de los estímulos centrales para la estimulación medular de la mayor producción de eosinófilos. La infiltración tisular eosinofílica podría responder a estímulos quimiotácticos determinados por sustancias venidas del exterior o componentes propios modificados. Esta migración podría también corresponder a fenómenos inmunológicamente mediados cuyo mecanismo principal sería la producción de factores eosinofilotácticos y eosinofilopoyéticos. La naturaleza del estímulo quimiotáctico en la primera situación, o antigénica en la última, puede localizarse preferencialmente en un órgano o bien estar presente en todos los tejidos del organismo. Esta interpretación nos podría facilitar la comprensión del SHEI como un extremo

de la gama de los cuadros clínicos, comenzando por eosinofilias transitorias con infiltraciones específicas en tejidos antigenizados (parásitos, alérgenos, etc.). Se incluirán a continuación aquellos cuadros clínicos de etiología desconocida también con eosinofilia transitoria o permanente, en los cuales la anatomía patológica así como el cuadro clínico se relacionarían con la infiltración eosinofílica de tejidos específicos (Fascitis eosinofílica, Gastroenteritis eosinofílica, Nefritis intersticial, etc.). Finalmente el cuadro de eosinofilia permanente masiva, que incluye formas inmaduras circulantes, en la cual la infiltración tisular tiende a ser generalizada: Síndrome Hipereosinofílico Idiopático. Las bases del diagnóstico del SHEI estarían dadas por eosinofilia importante y mantenida con frecuencia con elementos inmaduros en la circulación. Esta eosinofilia se traduce en la médula ósea por una hiperplasia granulocítica a expensas de eosinófilos con poca repercusión sobre el resto de las series. Estos hallazgos estuvieron presentes en todos nuestros casos como se expresa en la Tabla 1. A nivel tisular es característica la infiltración por eosinófilos. Estos signos de laboratorio se dan en un contexto clínico polisintomático como el observado en esta serie y expresados en la Tabla 2. A los signos de compromiso general con fiebre, astenia, adinamia, baja de peso, se suman síntomas dependientes del compromiso multisistémico destacándose la hepatoesplenomegalia, los síntomas broncopulmonares, las manifestaciones cardíaca y el diferente compromiso semiológico de piel como se observó en nuestros casos resumidos en la Tabla 3.

El compromiso polisistémico con frecuencia puede ser preferencial y afectar a algunos tejidos más que a otros. Esta parece ser la razón de las múltiples descripciones episódicas de SHEI ba-

sadas en el compromiso preferente que han presentado algunos enfermos (cardiopatía eosinofílica, colagenopatía eosinofílica, neumonía eosinofílica).¹⁵

Los casos presentados resultan representativos de los síntomas, grados de severidad y formas de evolución, que puede presentar el SHEI, así como de los problemas diagnósticos que debe resolver el clínico que enfrenta un paciente con las características señaladas. En presencia del complejo sintomático descrito hay algunos elementos de importancia práctica para el diagnóstico, pronóstico y evolución. Los niveles de IgE aumentada en algunos de estos pacientes han constituido uno de los marcadores de buen pronóstico, en particular cuando están asociados a elementos urticariales.¹⁶ Otro de los elementos presentes en los casos de evolución benigna ha sido la ausencia de blastos eosinófilos circulantes. En general la benignidad parece ser inversamente proporcional al porcentaje de formas inmaduras de eosinófilos circulantes. Entre los marcadores de mal pronóstico que con frecuencia se asocian a resistencia al tratamiento y muerte de los enfermos se señalan basofilia mayor de 3%, aumento de vitamina B¹², disminución de folato, fosfatasas alcalinas leucocitarias bajas, anomalías cromosómicas e infiltración eosinoblástica con evidencia de falla medular progresiva.¹⁷ Este conjunto de signos determinó la consagración del nombre de Leucemia Eosinofílica.

En esta casuística hubo 2 pacientes que fallecieron de causa directamente relacionada con el SHEI, en particular con el compromiso cardíaco que esta afección conlleva. En un caso se hizo tratamiento con Prednisona que no logró yugular la progresión fatal de la enfermedad. El otro caso fallecido no recibió tratamiento esteroide. Dos

Tabla 1

Síndrome Hipereosinofílico Idiopático características hematológicas

Caso N.º	Rto. Leucocitos 1 x 10 ³	% Eosinófilos	Plaquetas	Médula Ósea	
				Celularidad	Distribución
1	45	70 (+)	Normales	Normal	Aum. Gr. Eos.
2	20	68 (+)	Normales	Normal	Aum. Gr. Eos.
3	79	53	Normales	Normal	Aum. Gr. Eos.
4	32	57	Normales	Aumentada	Aum. Gr. Eos.
5	32	75 (+)	Normales	Normal	Aum. Gr. Eos.

(+) Presencia de Eosinófilos inmaduros en el hemograma

Tabla 2

Síndrome Hipereosinofílico Idiopático
Características Clínicas

Caso N.º	Edad	Sexo	Presentación Clínica	Tratamiento	Evolución
1	11 años	M	Compromiso progresivo Gral. Hepato-esplenomegalia. Broncopulmonar-cardiovasc.	Prednisona	Recup.
2	8 años	M	Insuf. Cardíaca congestiva, eritema maculopapular. Hepato-esplenomegalia	-----	Fallece
3	11 meses	F	Broncopulmonar-cardiovasc. Hepato-esplenomegalia. Hiper IgE	Prednisona	Recup.
4	3 meses	F	Compromiso Progresivo Gral. Eritema Maculovesiculoso. Sepsis Estafilocócica. Hepato-esplenomeg. Broncopulmonar. Hiper IgE	Antibióticos	Recup.
5	48 años	M	Antec. Parasitosis a repetición. Compromiso progresivo general. Esclerodermatomiositis, Hepato-esplenomegalia. Broncopulmonar-Cardiovasc.	Prednisona	Fallece

Tabla 3

Síndrome Hipereosinofílico Idiopático
Compromiso sistémico

Compromiso	N.º casos positivos Total
Pulmón	5/5
Hígado	5/5
Bazo	5/5
Corazón	4/5
Piel	3/5
Músculo Esquelético	1/5
Sistema Nervioso	1/5
Ganglios Linfáticos	1/5

de los tres casos sobrevivientes fueron tratados exitosamente con corticosteroides y el tercer caso, cuyo SHEI coincidió con una Sepsis estafilocócica, mejoró de su hipereosinofilia, seis meses des-

pués de resuelta su infección. De estas observaciones clínicas más los elementos recogidos de la literatura podrían establecerse algunas sugerencias terapéuticas.¹⁸ En primer lugar parece perentorio la remoción de toda sustancia que estimule crónicamente la producción de eosinófilos. En este sentido debe insistirse en el tratamiento de parasitosis, la suspensión precoz de drogas hipersensibilizantes y la eliminación de sustancias inmunogénicas del medio ambiente de los pacientes. Establecido el SHEI y mientras no existan medidas específicas para influir sobre la regulación de la serie eosinofílica, la administración de corticoides en dosis adecuadas (0.5-1 mg por kg-peso de Prednisona o su equivalente) parece ser la recomendación más útil. Cuando ésta fracasa, como sucedió en el caso 5, podría considerarse el uso de drogas citotóxicas como medida heroica y con los cuidados correspondientes.

REFERENCIAS

- ¹ Andreis M., Núñez A. y Quezada A.: "Biología del Eosinófilo", (Manuscrito en preparación).
- ² Majerus P.: "Hypereosinophilic Syndrome with Pulmonary Hypertensión". *Am. J. Med.* 60: 239, 1976.
- ³ Engfeldt B. y Zetterstrom R.: "Disseminated Eosinophilic Collagen Disease". *Acta Med. Scand.* 153: 337, 1956.
- ⁴ Odeberg B.: "Eosinophilic Leukemia and Disseminated Eosinophilic Collagen Disease - A Disease Entity?". *Acta Med. Scand.* 177: 129, 1965.
- ⁵ Brink A.J. y Weber H.W.: "Fibroplastic parietal Endocarditis with eosinophilia". *Am. J. Med.* 34: 52, 1963.
- ⁶ Beeson P.B. y Bass D.A.: "The Eosinophil". Filadelfia. W.B. Saunders. 1977.
- ⁷ Rickles F.R. y Miller D.R.: "Eosinophilic leukemoid reaction. Report of a case, its relationship to eosinophilic leukemia, and review of the pediatric literature". *J. Pediat.* 80: 418, 1972.
- ⁸ Lukens J.N.: "Eosinophilia in childrens". *Ped. Clin. N. Amer.* 1972.
- ⁹ Greene B.M. y Cooley D.G.: "Eosinophils and immune mechanisms. III. Production of the lymphokine eosinophil stimulation promoter". *J. Immunol.* 116: 1078, 1976.
- ¹⁰ Lowe D., Jorizzo J. y Hutt M.: "Tumour - associated eosinophilia: a review". *J. Clin. Pathol.* 34: 1343, 1981.
- ¹¹ Lewis R.A., Goetzl E.J. y cols.: "The release of four mediators immediate hypersensitivity from human leukemic basophils". *J. Immunol.* 114: 87, 1975.
- ¹² Wasserman S.I., Goetzl E.J. y cols.: "Modulation of the immunologic release of the eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis from human lung". *Immunology* 26: 667, 1974.
- ¹³ Weller P.F. y Goetzl E.J.: "The Human Eosinophil. Roles in Host Defense and Tissue Injury". *Am. J. Med.* 100: 793, 1990.
- ¹⁴ Butterworth A.E., Wassom, D.L. y cols.: "Damage to schistosomula of *S. mansoni* induced directly by eosinophil major basic protein". *J. Immunol.* 122: 221, 1979.
- ¹⁵ Chusid M.J., Dale D.C. y cols.: "The Hypereosinophilic Syndrome. Analysis of Fourteen Cases with Review of the Literature". *Medicine* 54: 1, 1975.
- ¹⁶ Parrillo J.E., Lawley T.J. y cols.: "Immunologic reactivity in the hypereosinophilic Syndrome". *J. Allergy Clin. Immunol.* 64: 113, 1979.
- ¹⁷ Rush R.K., Geller M. y cols.: "Response to corticosteroids in the Hypereosinophilic Syndrome. Association with Increased Serum IgE Levels". *Arch. Intern. Med.* 138: 1244, 1978.
- ¹⁸ Parrillo J.E., Fauci A.S. y Wolff S.M.: "Therapy of the Hypereosinophilic Syndrome". *Ann. Intern. Med.* 89: 167, 1978.