

Revisão / Review

## Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome hipereosinofílica idiopática

*Reactive eosinophilia, chronic eosinophilic leukemia and idiopathic hypereosinophilic syndrome*

Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille

*A eosinofilia é freqüente na prática clínica, principalmente quando os valores estão entre 500 e 1000 eosinófilos/uL e indica a presença de doença parasitária, alérgica ou reação a medicamentos. Afora essas situações, a eosinofilia pode ser devida a doenças do tecido conjuntivo, infecções e, mais raramente, a doença hematológica maligna ou a tumores sólidos. Os critérios estabelecidos na década de 70 para a definição para a definição da síndrome hipereosinofílica idiopática se tornaram insuficientes para caracterizar todas as entidades albergadas sob o termo eosinofilia e, hoje, melhor compreendidas graças aos avanços na biologia celular e molecular, que proporcionaram a caracterização de doenças distintas e que envolvem células das linhagens mieloide e linfóide. Nesse contexto, as eosinofílias sanguíneas são categorizadas como reacionais, clonais e idiopáticas (SHE). O advento de terapia anti-tirosinoquinase (a exemplo do mesilato de imatinibe), eficaz para os casos com o rearranjo gênico FIP1L1/PDGFR, também abriu novas perspectivas para o controle ideal da leucemia eosinofílica crônica. Daí a importância do diagnóstico preciso e rápido para a indicação terapêutica ideal, antes que se instalem as complicações orgânicas, em especial cardíacas, que são irreversíveis. O presente manuscrito objetiva rever as situações de eosinofilia sanguínea e oferecer uma atualização da investigação diagnóstica e terapêutica.*

**Descritores:** Leucemia eosinofílica aguda; Receptor tipo alfa para fator de crescimento derivado de plaquetas; Receptor tipo beta para fator de crescimento derivado de plaquetas; Receptores de fator de crescimento de fibroblastos; Proteínas de fusão *bcr-abl*; Síndrome hipereosinofílica

### Introdução

O eosinófilo é célula com 8 a 15µm de diâmetro, com núcleo geralmente bilobado e caracterizado pela presença de grânulos intracitoplasmáticos com alta afinidade por eosina. Esses grânulos contêm peroxidase eosinofílica, proteínas catiônicas e proteína eosinofílica básica maior (MBP). A MBP constitui a maior proporção dos grânulos proteicos e lesa diversos parasitas assim como células do epitélio respiratório.<sup>(1,2)</sup> O eosinófilo perfaz cerca de 3% das células da

medula óssea de indivíduos normais e varia de 50 a 500/µl no sangue periférico.<sup>(3)</sup> A contagem periférica apresenta variação diurna em humanos, com valores mais baixos pela manhã e mais altos à tarde, conforme diminui o nível de estrogênos no decorrer do dia.<sup>(4)</sup>

O eosinófilo é originado a partir de células precursoras hematopoéticas da medula óssea CD34 positivas, após estímulo de citocinas, tais como: interleucina-3 (IL3), IL5 e fator estimulador de crescimento granulocítico-macrofágico (GM-CSF). Estas citocinas são fatores imunorreguladores

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP), Brasil; Assessora médica, Fleury Medicina e Saúde – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

**Correspondência:** Maria de Lourdes L. F. Chauffaille  
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia – Unifesp  
Rua Botucatu 740, 3º andar  
04023-900 – São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: chauffaill@hemato.epm.br

solúveis liberados por linfócitos T da medula óssea após estímulo apropriado, mas podem também ser liberadas por linfócitos CD4+ e CD8+ do sangue periférico assim como por tecidos inflamados.<sup>(3)</sup>

Os eosinófilos são considerados células predominantemente teciduais, pois os órgãos-alvo para a sua localização são aqueles do trato gastrointestinal, pulmões e pele. Uma vez adentrados os tecidos, os eosinófilos não mais retornam à circulação. O número de eosinófilos nos tecidos pode permanecer elevado mesmo quando baixo no sangue periférico.<sup>(4)</sup>

A meia vida do eosinófilo na circulação é de 18 horas e tal período pode ser estendido em condições anômalas devido à ação de citocinas ativadoras de eosinófilos.<sup>(3)</sup> Uma vez ativado, o eosinófilo adquire características morfológicas, fenotípicas e funcionais distintas da célula quiescente. Dentre as modificações que sofre estão: diminuição da densidade, aumento das funções citotóxicas dependentes de anticorpos; aumento da meia-vida, que passa de algumas horas para dias; aumento da síntese de mediadores, como leucotriene (LCT4); aumento da produção de citocinas, IL3, IL4, IL5, IL 10, IL13, GM-CSF e IFN $\gamma$ , com efeitos de natureza autócrina e parácrina, e que têm ação reguladora sobre os linfócitos T-auxiliar (Th2) presentes no sítio de inflamação; aumento das propriedades de adesão ao endotélio vascular e aumento da capacidade de migração para os tecidos. A presença de mais de dois lobos nucleares no eosinófilo sugere sua ativação celular.<sup>(1)</sup>

Assim, a ativação do eosinófilo é um fenômeno dinâmico e contínuo no curso do qual a célula sofre de maneira simultânea ou sequencial uma série de modificações para sair do estado de célula circulante e infiltrar tecidos.<sup>(3)</sup> Com a ativação, o eosinófilo se torna célula multifuncional complexa, pois tanto atua na inflamação com funções citotóxicas ligadas à sua capacidade de liberar mediadores inflamatórios proteicos e lipídicos, como tem ação regulatória da resposta inflamatória tissular por meio da secreção de citocinas e interação direta entre as moléculas de membrana com outros tipos celulares, em especial de imunidade.<sup>(3)</sup>

Reconhece-se que o eosinófilo tem função benéfica, efetora ao destruir parasitas e intermediar reação inflamatória na asma e na alergia, mas nefasta ao liberar enzimas catiônicas ou mediadores pró-inflamatórios em consequência à ativação.<sup>(4,5)</sup> Com efeito, a função precisa desta célula na inflamação alérgica e na asma permanece controversa. Entretanto, não é um único tipo de célula o responsável pelos aspectos da imunopatologia da inflamação na asma, estando também implicados, além do eosinófilo, linfócito T, mastócito e neutrófilo, dentre outras.<sup>(4)</sup>

## Eosinofilia

Eosinofilia leve é considerada quando há mais de 500/ $\mu$ l no sangue periférico, moderada de 500 a 1500/ $\mu$ l e grave quando > 5000/ $\mu$ l.<sup>(4)</sup> O termo síndrome hipereosinofílica

foi cunhado por Hardy, Anderson, em 1968, para definir situação patológica de eosinofilia severa, prolongada e de etiologia desconhecida.<sup>(2,6)</sup>

O aumento significativo (>5%) e duradouro dos eosinófilos em circulação é geralmente devido a doenças parasitárias (eosinofilia severa), alérgicas (eosinofilia leve a moderada) e inflamatórias ou a situações mais raras, clonais ou idiopáticas, que cursam com danos severos aos tecidos em consequência da infiltração eosinofílica.<sup>(3)</sup>

Os critérios estabelecidos na década de 70 por Chusid et al.<sup>(7)</sup> para a definição da síndrome hipereosinofílica idiopática, que incluíam eosinofilia no sangue periférico  $\geq 1500/\mu$ l por mais de seis meses consecutivos, morte antes de seis meses associada a sinais e sintomas de doença hipereosinofílica, falta de evidência de parasitose, alergia ou outras causas de eosinofilia e sinais e sintomas de doença orgânica relacionada à hipereosinofilia tornaram-se insuficientes para caracterizar todas as entidades albergadas sob o termo eosinofilia e hoje melhor compreendidas graças aos avanços na biologia celular e molecular que porporcionam a caracterização de doenças distintas e que envolvem células das linhagens mieloide e linfoide.

### Eosinofilia reacional

A eosinofilia reacional é a mais frequente e é devida principalmente a reação inflamatória contra infestação parasitária, fenômenos alérgicos, lesões de pele ou mesmo condições malignas não hematológicas. O Quadro 1 lista algumas das diferentes doenças que podem cursar com eosinofilia reacional. Nessas situações, a eosinofilia não é clonal e é produzida pelo aumento de citocinas, conforme já descrito.

A eosinofilia secundária à parasitose é geralmente devida ao ciclo biológico intratissular de helmintos.<sup>(5)</sup> A reação eosinofílica é resultante de contato entre o parasita e as células do organismo. Quanto mais complexo for o ciclo do parasita dentro do organismo, passando pelo fígado (fasciola hepática), pulmão (áscaris) e músculos (trichinos) maior a taxa de eosinofilia.<sup>(5)</sup> Quando os parasitas se limitam ao tubo digestivo (tricocéfalos, tênia), a eosinofilia é fugaz. Ectoparasitas, a exemplo das miíases, também podem causar eosinofilia.

A eosinofilia sanguínea varia conforme o estágio evolutivo do parasita. Na ascariíase, a eosinofilia ascende nas primeiras três semanas, atingindo níveis de 1.000 a 5.000 eosinófilos/ $\mu$ l, e depois decresce lentamente nas semanas subsequentes. Na infestação por filaria e *larva migrans* visceral, a eosinofilia persiste em taxas elevadas por tempo prolongado.<sup>(5)</sup> No caso de estrogiloidíase, a cada ciclo de autoinfestação a eosinofilia recrudescer.<sup>(5)</sup>

A associação entre eosinófilo e doença alérgica é bastante importante. Em relação à asma há correlação entre hiperresponsividade brônquica e eosinofilia periférica.

Diversas drogas podem desencadear eosinofilia ou induzir manifestações, tais como, síndrome DRESS, Stevens-

Quadro 1. Algumas causas de eosinofilia reacional

Agentes infecciosos	
Parasitários	
Não parasitários	
Toxocara	Coccidiodomicose
Filaria	Clamídia
Oncocercos	Escarlatina
Esquistossomose	Pneumococos
Estrongiloides	Febre da arranhadura do gato
Triquinosis	Criptococose
Amebíase	
Áscaris	
Equinococos	
W. brancofti	
Doenças alérgicas	
Asma	Dermatite atópica
Rinite alérgica	Aspergilose broncopulmonar alérgica
Urticária	Hipersensibilidade aguda a droga.
Medicamento	
Betalactâmicos	Imipramina
Amfotericina B	Antiepilépticos
Isoniazida	Disulone
Alopurinol	
Doenças do trato respiratório	
Síndrome de Löeffler	Pneumonia por hipersensibilidade
Eosinofilia tropical pulmonar	Pneumonia hipereosinofílica
Bronquiectasia	Infiltrado pulmonar com eosinofilia
Fibrose cística	
Doença endócrina	
Doença de Addison	
Doenças gastrintestinais	
Gastroenterite alérgica	Doença celíaca
Gastroenterite eosinofílica	Doença inflamatória intestinal
Reações tóxicas a agentes ingeridos	
Síndrome do óleo tóxico	Síndrome mialgia eosinofílica (1-triptofano)
Reações a terapia com citocinas	
IL2, LAK, GM-CSF	
Doenças cutâneas	
Herpes gestacional	Dermatite granulomatosa recorrente
Dermatite atópica	Doença imunológica dérmica
Escabiose	Angiodema episódico com eosinofilia
Pênfigo bolhoso	Urticária crônica idiopática
Síndromes de imunodeficiência	
Wiskott Aldrich	Deficiência seletiva de IgA com atopia
Síndrome Nezelof	Síndrome de infecção recorrente com hiper IgE
GVHD	
HIV	Imunodeficiência combinada tipo suíço
Doenças do tecido conjuntivo	
Doença vascular do colágeno	Vasculite hipersensível
Doença do soro	Granulomatose alérgica com aneurisma
Fasciíte eosinofílica	Síndrome Sjögren
Artrite reumatoide severa	
Doenças neoplásicas	
Carcinoma de ovário	Tumores sólidos secretores de IL-5
	Linfadenopatia angioimunoblástica
Causas raras	
Hepatite crônica ativa	Dialise crônica
Pancreatite aguda	

Johnson ou reação de necrólise tóxica epidérmica. A síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) caracteriza-se por febre elevada, erupção eritematopapulosa e edema facial, podendo haver concomitância de adenopatias periféricas e risco de morte quando associada a hepatite fulminante ou a nefropatia intersticial imunoalérgica e é devida a antibióticos, neurolépticos ou anti-hipertensivos, dentre outros medicamentos.<sup>(2)</sup>

A eosinofilia pulmonar caracterizada por lesões histologicamente compostas por infiltrados de eosinófilos pode ser devida a aspergilose broncopulmonar.

Doenças dermatológicas, como eczema de contato ou dermatite atópica, quando muito extensas e pênfigo bolhoso, podem cursar com eosinofilia.<sup>(8)</sup>

Doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa e esclerodermia, podem causar eosinofilia moderada, assim como condições inflamatórias crônicas, a exemplo de colite ulcerativa e doença de Crohn.<sup>(2)</sup>

Eosinofilia paraneoplásica é fenômeno igualmente conhecido e concomitante a processo metastático. Radioterapia pode também desencadear eosinofilia temporária.

### Eosinofilia clonal

A eosinofilia clonal é aquela na qual se detecta a presença de alteração clonal. A demonstração de clonalidade do eosinófilo propriamente dito é difícil, sendo, portanto, aceitas evidências de que o mesmo faça parte da doença medular clonal.<sup>(9,10)</sup>

Segundo a Classificação da Organização Mundial da Saúde,<sup>(11)</sup> a eosinofilia clonal pode ser definida de acordo com as características fisiopatológicas ou com as alterações genético-moleculares associadas como: neoplasias mielóide e linfóide com eosinofilia e anormalidades do receptor tipo alfa para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR alfa) e receptor tipo beta para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR beta) ou receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1), onde se inclui a leucemia eosinofílica crônica – LEC – com FIP1L1/PDGFR alfa. Caracterizam-se por mielo ou linfoproliferação, isto é, podem ter manifestação de LEC, de leucemia mielóide aguda ou mesmo de linfoma, com eosinofilia persistente, em geral >1500/ $\mu$ l; infiltração orgânica pelos eosinófilos ou mastócitos; presença de rearranjos envolvendo PDGFRalfa, PDGFRbeta ou FGFR1, ausência de cromossomo Philadelphia ou rearranjo de proteínas de fusão BCR/ABL1 e <20% de blastos na medula óssea. A LEC é mais comum em homens, com pico de incidência ao redor dos 40 anos. Há ainda elevação da triptase sérica e dos níveis de vitamina B12.

Rearranjos PDGFR $\alpha$ : O mais frequente é a deleção do gene CHIC2, localizado no cromossomo 4q12 [del(4)(q12q12)], que resulta na justaposição do FLIP1 (FIP1-like-1) ao PDGFR $\alpha$  (receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaqueta). Essa mutação ocorre em célula precursora multipotente e os

pacientes que apresentam preenchem critérios para leucemia eosinofílica crônica (LEC) ou para a mastocitose sistêmica com eosinofilia. A microdeleção intersticial é melhor detectada por hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), mas também observada por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR). Esta fusão codifica a proteína FIP1L1/PDGFR $\alpha$  com atividade tirosinoquinase constitutiva e altamente suscetível à ação de inibidores, tal como o mesilato de imatinibe.<sup>(11)</sup>

Na LEC há a proliferação autônoma e clonal de precursores eosinofílicos, resultando em mielo ou linfoproliferação persistente na medula óssea, sangue periférico e tecidos. A lesão orgânica é resultante de infiltração leucêmica e liberação de citocinas.

Cerca de 10% dos pacientes são diagnosticados ao acaso, pois são assintomáticos. Nos demais, sintomas como febre, fadiga, tosse, angioedema, dores musculares, prurido e diarreia são frequentes.<sup>(11)</sup> A anemia, trombocitopenia, ulceração de mucosas, fibrose endomiocárdica e esplenomegalia também são comuns.

O achado clínico mais importante se relaciona à endomiocardiofibrose com cardiomegalia restritiva, que é irreversível. A doença cardíaca desencadeada pela infiltração de eosinófilos no endocárdio tem um estágio necrótico inicial, com duração média de cinco semanas. Nessa fase, a doença não é reconhecida clinicamente e, em geral, passa despercebida na ecocardiografia e na angiografia porque ainda não ocorreu espessamento ventricular. Por vezes, apenas a biópsia endomiocárdica do ventrículo direito permite o diagnóstico nessa fase. Segue-se um segundo estágio, o trombótico, com duração média de 10 meses, com formação de trombo mural com potencial embolização para o cérebro. Por fim, o terceiro estágio, fibrótico tardio, após dois anos, com endomiocardiofibrose, que resulta em regurgitação mitral e/ou tricúspide, no qual a substituição valvar pode ser necessária. A clínica de dispneia, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegalia é evidente assim como a inversão da onda T no eletrocardiograma.

Neuropatia periférica, disfunção de sistema nervoso central e sintomas pulmonares também podem estar presentes.

A maioria dos pacientes com rearranjo PDGFR $\alpha$  responde ao uso de mesilato de imatinibe na dose de 100 mg/dia. Entretanto, cerca de 1/3 dos casos de hipereosinofilia que respondem a imatinibe não apresentam o rearranjo FIP1L1/PDGFR $\alpha$ , indicando a existência de outros ainda não identificados.<sup>(12)</sup> Com efeito, além do FIP1L1, outros três genes parceiros fundem-se ao PDGFR $\alpha$  para codificar a tirosinoquinase constitutivamente ativa que dirige a proliferação eosinofílica clonal: BCR/PDGFR $\alpha$ , KIF5B/PDGFR $\alpha$  e DK5AP2/PDGFR $\alpha$ .<sup>(10)</sup>

O cariótipo convencional por banda G, em amostra de medula óssea, deve ser realizado sistematicamente na suspeita clínica de LEC, pois permite a detecção de alterações

clonais observadas nessa doença ou outras anomalias que direcionam para o diagnóstico, como, por exemplo, a presença de cromossomo Philadelphia, que indica tratar-se de leucemia mieloide crônica (LMC) com componente de eosinofilia.

Graças à realização do estudo citogenético, o rearranjo BCR/PDGFR $\alpha$  originado pela translocação t(14;22)(q12;q11) foi descrito em dois pacientes com LEC,<sup>(13)</sup> enquanto o KIF5B/PDGFR $\alpha$  foi observado em um único caso com cariótipo complexo envolvendo cromossomos 3, 4, 10 e, talvez, o 13<sup>(14)</sup> e o CDK5AP2/PDGFR $\alpha$  em paciente com LEC com ins(9;4)(q33;q12q25).<sup>(15)</sup> Outra inserção parecida, a ins(9;4)(q34;q12q31), com pontos de quebra ligeiramente diferentes, também foi descrita por Bacher et al<sup>(16)</sup> assim como a t(8;9)(p21;p24) ou rearranjo PCM1/JAK2.<sup>(16)</sup>

Translocações entre 4q12 com outros cromossomos também foram encontradas, como t(3;4)(p13;q12), t(4;7)(q11;q32) e t(4;7)(q11;p13), mas os genes envolvidos ainda não foram identificados.<sup>(17)</sup>

A detecção de trissomia 8 ou de i(17q) pode confirmar o diagnóstico de LEC, ainda que sejam anomalias observáveis em diversas outras doenças hematopoéticas, devendo, portanto, ser cuidadosamente investigadas quanto ao diagnóstico diferencial.

Neoplasias mieloides com rearranjos envolvendo o PDGFR $\beta$  também são observadas, porém em menor proporção que os PDGFR $\alpha$ . O PDGFR $\beta$  localiza-se no 5q33 e rearranjos que incluem essa região são observados mais frequentemente em leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) ou em doenças mieloproliferativas crônicas que cursam com eosinofilia, tal como a t(5;12)(q33;p13) ou o rearranjo ETV6/PDGFR $\beta$ .

Rearranjos acometendo o braço curto do cromossomo 8, 8p11, gene receptor de fator de crescimento de fibroblasto (*FGFR1*), denominados de síndrome 8p11, tais como t(8;13)(p11;q12), t(8;9)(p11;q32-q34) e t(6;8)(q27;p11), caracterizam-se por acometer célula-tronco multipotente linfóide/mieloide, e ainda que a eosinofilia seja uma manifestação da fase crônica, geralmente de curta duração, a doença evolui para leucemia mieloide aguda, leucemia/linfoma linfoblástico de célula T ou ocasionalmente B, em 12 a 24 meses do diagnóstico.<sup>(2,10)</sup> Translocações envolvendo t(1;4)(q44;q12), t(5;11)(p15;q13), t(8;9)(p22;p23) ou t(5;9)(q32;q33) também foram descritas.<sup>(18)</sup>

Alguns pacientes podem apresentar mastocitose sistêmica com mutação KIT<sup>D816V</sup> e nesse caso a doença difere daquela FIP1L1/PDGFR $\alpha$  positiva por nem sempre ser responsiva a mesilato de imatinibe. A mastocitose sistêmica pode ter componente de eosinofilia. Mutação envolvendo JAK2 foi descrita em pacientes portadores de doenças mieloproliferativas crônicas que podem cursar com eosinofilia. A t(9;11)(p24;p13) com rearranjo dos genes JAK2/ETV6 também caracteriza doença hematológica com eosinofilia.<sup>(10)</sup>

### Eosinofilia que cursa com neoplasias hematológicas

Há que se distinguir a LEC de outras doenças clonais hematopoéticas nas quais a eosinofilia faz parte do clone neoplásico, como leucemia mieloide crônica, doenças mieloproliferativas crônicas (policitemia vera, mielofibrose e trombocitemia essencial), síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda, em especial, mielomonocítica com inv(16) ou rearranjo CBF $\beta$ /MYH11 e com maturação com t(8;21) ou rearranjo ETO/AML1 (RUNX1/RUNXT1).<sup>(19)</sup>

Leucemia eosinofílica crônica não especificada, que se caracteriza por eosinofilia persistente, >1500/ $\mu$ l, lesão orgânica como endomiocardiofibrose, presença de blastos no sangue periférico ou na medula óssea (<20%), ausência de evidência de outras neoplasias mieloproliferativas crônicas ou mielodisplasia, ausência de cromossomo Philadelphia (BCR/ABL1), PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, inv(16), t(16;16) ou t(5;12)

Síndrome hipereosinofílica idiopática (SHE), que é semelhante à anterior, mas sem a presença de blastos, sem clonalidade e com mais de seis meses de eosinofilia.<sup>(11)</sup>

### Investigação de eosinofilia

A investigação de paciente com hipereosinofilia deve seguir uma linha de raciocínio lógica, pois a detecção precisa de LEC pode abreviar o diagnóstico e antecipar o início da terapia, antes que a lesão cardíaca se instale. A história clínica cuidadosa é o primeiro passo para direcionar a investigação.

#### Investigação de eosinofilia reacional

A investigação de eosinofilia parasitária se inicia com questionário epidemiológico quanto a viagens, se os locais frequentados são zonas endêmicas ou não, banho em rios ou lagoas, contato com areia, hábitos alimentares, *hobbies*, contato com animais domésticos ou não, picadas de insetos, etc.

Conforme o parasita procurado, a pesquisa é feita no meio biológico no qual é mais provável o seu encontro, como fezes, urina, sangue ou pele. O exame parasitológico de fezes é o mais fácil de ser feito e devem ser solicitadas três amostras para aumentar a chance de detecção de ovos ou larvas. Por vezes é necessária a pesquisa de anticorpos séricos.<sup>(5)</sup> Outras investigações laboratoriais podem incluir sorologia para esquistossomose, filariose, estrogiloidíase ou toxocaríase. Além disso, achados focais podem demandar exames específicos, tais como, líquor urina ou biópsia de tecido.<sup>(2)</sup>

Histórico detalhado do uso de drogas, mesmo as denominadas alternativas, pode direcionar na definição da causa etiológica medicamentosa.

#### Investigação de eosinofilia clonal

Sintomas ou sinais clínicos sugestivos de lesão tecidual mediada por eosinófilos requer cuidadoso exame físico à procura de lesões dermatológicas, linfonodomegalias, hepato-

esplenomegalia, alterações nos sistemas cardiovascular e pulmonar.

Na hipótese de doença cardiopulmonar, raio X de tórax, ecocardiografia, teste função pulmonar e troponina T são necessários.

A análise do esfregaço de sangue periférico pode auxiliar até certo ponto, pois não permite a diferenciação entre eosinófilo clonal e reacional. Entretanto, a presença de blastos pode direcionar a investigação para LEC, LMA ou LLA; a observação de aumento no número de linfócitos ou linfócitos de aspecto anômalo suscita investigação para linfoma ou população de célula T aberrante; a monocitose exige investigação de rearranjo PDGFR $\alpha$ ; trombocitopenia e/ou anemia podem indicar a presença de doença hematopoética, enquanto a displasia pode sugerir síndrome mielodisplásica.<sup>(2,10,19)</sup> Dosagem de vitamina B12 e de triptase séricas, se aumentadas, sugerem doença mieloproliferativa, embora os níveis de triptase são maiores em mastocitose sistêmica.<sup>(2,10)</sup> A dosagem de IgE é necessária e, quando aumentada, o paciente pode se beneficiar de corticosteroide.

A imunofenotipagem dos linfócitos pode revelar a presença de população de célula T anormal, assim como pode demonstrar clonalidade.

A avaliação da medula óssea deve ser feita tão logo tenha sido afastada causa reacional ou haja a suspeita de doença hematopoética.

São importantes tanto a pesquisa do rearranjo gênico FIP1L1/PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  e BCR/ABL, em sangue periférico, como a pesquisa de anomalias citogenéticas, realizada em amostra de medula óssea. O cariótipo oferece a possibilidade de detecção de alteração clonal, a qual é observada em porcentagem dos casos de LEC<sup>(16)</sup> além de direcionar outros diagnósticos. O Quadro 2 resume os exames necessários.

### Tratamento

As eosinofílicas reacionais desaparecem com o tratamento da doença de base.

A instituição de mesilato de imatinibe para os casos com presença do rearranjo FIP1L1/PDGFR $\alpha$  deve ser imediata. Inicia-se com dose de 100 mg/dia. A dose será aumentada para 400 mg/dia se não houver resposta ou se houver presença de doença residual. Em geral, os pacientes alcançam remissão hematológica com completo desaparecimento dos sintomas e sinais em cerca de trinta dias. Embora a droga seja facilmente tolerada, alguns pacientes apresentaram choque cardiogênico na primeira semana de tratamento com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Assim, para pacientes que apresentem troponina T ou ecocardiograma alterados sugere-se a associação de prednisona, 1mg/kg/dia, que deve ser iniciado antes do imatinibe. Hoje, considera-se que o imatinibe deva ser usado indefinidamente com dose de manutenção baixa se a remissão molecular for alcançada.<sup>(10,19)</sup> Oligospermia pode ser efeito

Quadro 2. Exames para investigação de eosinofilia

Exames gerais
Hemograma completo
Bioquímica
Dosagem de imunoglobinas, inclusive IgE
Proteína C reativa
Fibrinogênio
Triptase sérica
Dosagem de Vitamina B12
Parasitológico de fezes
Raio X de tórax
Eletrocardiograma
Ecocardiograma
Ultrassom de abdomen
Pesquisa de doenças autoimunes
Sorologias
HIV
Exames específicos
Mielograma
Imunofenotipagem
Cariótipo
FISH para pesquisa de FIP1L1/PDGFRalfa
FISH para pesquisa de rearranjo PDGFRbeta
Pesquisa da mutação JAK2
Pesquisa da mutação KIT D816V
Pesquisa de rearranjo BCR/ABL

colateral do tratamento.<sup>(2)</sup> Casos com rearranjo PDGFR $\alpha$  também podem se beneficiar de mesilato de imatinibe na dose de 400 mg/dia.

Poucos pacientes com SHE assintomáticos poderão ficar sob observação, mas deverão ser regularmente avaliados quanto ao ecocardiograma e à troponina T. Já aqueles com lesão orgânica deverão receber corticosteroide 1mg/kg/dia. Na falta de resposta, quimioterapia com hidroxycarbamida (antiga hidroxiureia) deve ser iniciada. Como segunda linha podem ser usados: vincristina, clorambucil, ciclofosfamida, etoposide, ciclosporina e 2-clorodeoxiadenosina (2CDA). Alfa-interferon pode induzir resposta hematológica e citogenética por longo período. Remissão tem sido considerada na melhora dos sintomas e diminuição da esplenomegalia, desaparecimento das lesões de pele, complicações cardíacas e tromboembólicas.<sup>(17,19)</sup>

Como opção final, o uso do mesilato de imatinibe em casos sem evidência de rearranjos PDGFR $\alpha$  e PDGFR $\beta$  pode eventualmente surtir resultado ainda que parciais e com doses maiores.<sup>(10)</sup>

O papel do transplante de medula óssea alogênico ainda não está bem estabelecido, pois, apesar do sucesso em casos selecionados, as complicações agudas e tardias são frequentes.<sup>(10,19)</sup>

Os avanços na cirurgia cardíaca promovem o prolongamento de sobrevida dos pacientes em estágio final da doença cardíaca manifesta pela endomiocardiofibrose, trombo mural e insuficiência valvar. Substituição das válvulas mitral e/ou tricúspide e endomiocardectomia para a doença no terceiro estágio podem melhorar a função cardíaca.<sup>(17)</sup>

Leucaférese pode oferecer redução temporária da contagem elevada de eosinófilos, sem qualquer efeito a longo prazo.

O uso de anticoagulação e de agentes antiplaquetários mostram sucesso variável na prevenção de tromboembolismo recorrente.<sup>(17)</sup>

### Abstract

*Mild eosinophilia with values of less than 1000 eosinophils/ $\mu$ L is commonly seen in the clinical practice and can be secondary to parasitic, inflammatory or allergic diseases or to drug reactions. Additionally, eosinophilia may be due to connective tissue disorders, infections and occasionally to hematopoietic malignancies or solid tumors. The criteria established in the 1970s, for the definition of idiopathic hypereosinophilic syndrome is today unsatisfactory to characterize all conditions described as eosinophilia. Now these conditions are better understood due to the evolution of cellular and molecular biology. This knowledge has helped to characterize distinct disorders involving myeloid and lymphoid lineages. Hence, eosinophilia is categorized as reactive, clonal or idiopathic. With the introduction of anti-tyrosine kinase (imatinib mesylate) therapy, which is effective for the FIP1L1/PDGFR $\alpha$  rearrangement, there is a possibility to control or cure chronic eosinophilic leukemia. For this reason, precise and fast diagnosis is necessary for ideal therapeutic decisions before organic lesions that are irreversible, such as heart injury, become established. The aim of this manuscript is to review eosinophilia and offer an update on diagnostic and therapeutic investigations.*

**Keywords:** Leukemia, eosinophilic, acute; Receptor; platelet-derived growth factor alpha; Receptor; platelet-derived growth factor beta; Receptors, fibroblast growth factor; Fusion proteins, bcr-abl; Hypereosinophilic syndrome

### Referências

- Skubitz KM. Neutrophilic leukocytes. In: Greer J, editor. Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 268-310.
- Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol. 2006;133(5):468-92.
- Couissinier-Paris P. [Activated eosinophils: techniques to characterize them]. Presse Med. 2006;35(1 Pt 2):125-34. Review. French.
- Lacy P, Becker AB, Moqbel R. The human eosinophil. In: Greer J, editor. Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 311-33.
- Bourée P. [Parasite-induced hypereosinophilia]. Presse Med. 2006;35(1 Pt2):153-66. Review. French.
- Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med. 1968;68(6):1220-9.
- Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975;54(1):1-27. Review.
- Kahn JE, Girszyn N, Blétry O. [Diagnosis of non-parasitic hypereosinophilia]. Presse Med. 2006;35(1 Pt 2):144-52. Review. French.
- Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2003;121(2): 203-23.

10. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(1):37-42.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri AS, Stein H, et al. Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: World Health Organization; 2008.(IARC WHO Classification of Tumours, No 2).
12. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(2):158-70.
13. Baxter EJ, Hochhaus A, Bolufer P, Reiter A, Fernandez JM, Senent L, et al. The t(4;22)(q12;q11) in atypical chronic myeloid leukemia fuses BCR to PDGFRA. *Hum Mol Genet.* 2002;11(12):1391-7.
14. Score J, Curtis C, Waghorn K, Stalder M, Jotterand M, Grand FH, et al. Identification of a novel imatinib responsive KIF5B-PDGFR fusion gene following screening for PDGFRA overexpression in patients with hypereosinophilia. *Leukemia.* 2006;20(5):827-32.
15. Walz C, Curtis C, Schnittger S, Schultheis B, Metzgeroth G, Schoch C, et al. Transient response to imatinib in a chronic eosinophilic leukemia associated with ins(9;4)(q33;q12q25) and a CDK5RAP2-PDGFR fusion gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006;45(10):950-6.
16. Bacher U, Reiter A, Haferlach T, Mueller L, Schnittger S, Kern W, et al. Combination of cytomorphology, cytogenetic analysis, fluorescence in situ hybridization and reverse transcriptase polymerase chain reaction for establishing clonality in cases of persisting hypereosinophilia. *Haematologica.* 2006;91(6):817-20.
17. Gotlib J, Colls J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutré SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification and management. *Blood.* 2004;103(8):2879-91.
18. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachée P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia.* 2004;18(4):734-42.
19. Valent P. Pathogenesis, classification and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Rev.* 2009;23(4):157-65.

Recebido: 10/7/2009

Aceito: 21/8/2009