

Enfermedades que complican el asma: ABPA. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Síndrome hipereosinofílico

A. Padilla Galo, B. Valencia Azcona, M. Pérez Morales, M. Rubio Moreno

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Introducción

El *Aspergillus* es un hongo ubicuo y saprofito, descrito por primera vez en 1729 por Micheli, y se denominó así ante el parecido bajo el microscopio de su cabeza conidial al *aspergillum* (instrumento religioso para dispersar agua bendita). Se conocen alrededor de 900 especies diferentes de *Aspergillus*, pero son pocas las que afectan al hombre.

La aspergilosis produce un amplio espectro de enfermedades pulmonares divididas en tres principales entidades: aspergilosis alérgica, colonización saprofitica y aspergilosis invasiva. La micosis respiratoria alérgica representa la expresión más grave de la alergia a hongos, caracterizada por asma de difícil control, opacidades pulmonares recurrentes y bronquiectasias. El hongo que más frecuentemente causa micosis pulmonar alérgica es *Aspergillus fumigatus*. Convencionalmente, las micosis pulmonares alérgicas se denominan aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) cuando el agente causal es *A. fumigatus* y micosis broncopulmonar alérgica (MBPA) cuando es causada por hongos distintos a *A. fumigatus*⁽¹⁾. Es conocido que la ABPA afecta principalmente a pacientes con fibrosis quística y asma, que normalmente complica la evolución de la patología de base, que es una enfermedad infradiagnosticada y que el retraso en el diagnóstico puede ser de hasta 10 años desde la aparición de los primeros síntomas⁽²⁾.

Epidemiología

Es conocido que la ABPA afecta principalmente a pacientes con fibrosis quística (FQ) y asma, y aunque parece existir predisposición genética, aún no se conocen todas las causas que hacen a unos sujetos susceptibles y a otros no. A pesar de que esta enfermedad fue descrita originariamente en 1952 por Hinson, debido a una falta de uniformidad en los criterios diagnósticos solo hay datos aproximados de prevalencia⁽³⁾. Así, se estima que aproximadamente el 9% de los pacientes con FQ presentan ABPA, frente al 0,7-3,5% de los asmáticos (aproximadamente 4,8 millones a nivel mundial)⁽⁴⁾.

Patogenia de la ABPA

El *Aspergillus*, como dijimos antes, es un hongo ubicuo y sus conidias (2-3,5 μm) pueden entrar fácilmente en las vías respiratorias, y en el huésped sano sus esporas se eliminan rápidamente. Si bien la exposición a un gran número de conidias de *A. fumigatus* puede causar ABPA, no todos los asmáticos desarrollan la enfermedad a pesar de estar expuestos, por lo que no solo intervienen factores ambientales en su patogenia. De hecho, la patogenia de la ABPA sigue sin estar clara, pero se cree que en los sujetos susceptibles, se produce una reacción de hipersensibilidad por la eliminación defectuosa de las conidias de *Aspergillus* de las vías aéreas, asociada a defectos en la inmunidad innata y adaptativa, que conducen a una respuesta inmune distorsionada y provoca una reacción inflama-

toria con desgranulación de mastocitos, reclutamiento de gran cantidad de células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos) y síntesis de IgE (total y específica). Así, su patogenia tiene características inmunológicas de hipersensibilidad inmediata (tipo I), complejos antígeno-anticuerpo (tipo III) y de respuesta de células inflamatorias como los eosinófilos (tipo IVb)⁽⁴⁾.

Características clínicas

No se han encontrado diferencias de edad o género para el desarrollo de la ABPA. La mayoría de los pacientes presentan asma mal controlada y en raras ocasiones, los pacientes se encuentran asintomáticos. Otros síntomas frecuentes son la hemoptisis, febrícula, pérdida de peso y malestar general. La expectoración de tapones de moco parduzcos es un síntoma característico, pero se observa solo en el 31-69% de los pacientes. Un hallazgo útil, casi patognomónico, son las secreciones mucosas de alta atenuación característicamente visualizadas en la tomografía computarizada o en la resonancia magnética pulmonar. A la auscultación, las sibilancias son el hallazgo más frecuente, mientras que los crepitantes gruesos son poco frecuentes (15%). Pacientes con bronquiectasias de años de evolución pueden presentar acropaquias y desarrollar hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria⁽⁴⁾.

Diagnóstico

Hallazgos de laboratorio

- **IgE específica para *Aspergillus fumigatus*:** la determinación de niveles elevados de IgE para *A. fumigatus* en suero (> 0,35 kUA/L) es actualmente la prueba más sensible en el diagnóstico de ABPA y la prueba de elección para el cribado en los pacientes con asma. En un gran estudio prospectivo, se encontró que la sensibilidad y la especificidad de la IgE frente a *A. fumigatus* eran del 100 y 70% respectivamente, en el diagnóstico de la ABPA⁽⁵⁾. Sin embargo, aunque la IgE específica a *A. fumigatus* en suero es útil en el diagnóstico, no lo es en el seguimiento de estos pacientes, ya que puede seguir elevada tras el tratamiento o no verse alterada en las agudizaciones.
- **Prueba cutánea a *Aspergillus*:** la reacción cutánea inmediata al antígeno de *A. fumigatus* es análoga a la presencia de IgE elevada frente a *A. fumigatus*. La sensibilidad de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de la ABPA oscila entre el 88-94%, por lo que existen falsos negativos. Además, las pruebas cutáneas tienen otros problemas, como la falta de estandarización del antígeno, la competencia del personal técnico que realiza la prueba y el riesgo teórico de anafilaxia, por lo que actualmente no es la prueba de elección para la detección de ABPA en pacientes asmáticos.
- **Niveles séricos de IgE total:** la medición de la IgE total en suero es una prueba útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con ABPA. Una IgE total sérica normal casi excluye la ABPA activa como la causa de los síntomas del paciente. Aunque la sensibilidad de la IgE total sérica (límite de 500 UI/ml) en la detección de ABPA en pacientes asmáticos es buena (96%), la especificidad es baja (24%). Por ello hay dudas sobre el punto de corte. Así, autores como Rosenberg-Patterson⁽⁶⁾ propusieron IgE > 1.000 IU/ml, mientras que Greeberger⁽⁷⁾ propuso IgE > 417 IU/ml para establecer el diagnóstico. Además, la IgE sérica total también es una buena prueba para el seguimiento de la ABPA porque sus niveles séricos comienzan a disminuir después del tratamiento. Normalmente, los niveles de IgE no se normalizan después del tratamiento, por lo que se necesitan mediciones repetidas para determinar el nuevo valor inicial de IgE para cada paciente. Sin embargo, un aumento de la IgE sérica total junto con el deterioro clínico y radiológico puede indicar una exacerbación de la ABPA⁽⁴⁾.
- **IgG específica a *Aspergillus fumigatus*:** los anticuerpos IgG contra *A. fumigatus* fueron la primera prueba inmunológica utilizada en el diagnóstico de la ABPA. Sin embargo, niveles altos de IgG no son tan específicos de APBA, porque también se encuentran elevados en otras formas crónicas de aspergilosis.
- **Recuento de eosinófilos en sangre periférica:** un recuento total de eosinófilos > 1.000 células/ μ l se considera un criterio mayor para el diagnóstico de ABPA en algunos scores. Sin embargo, es posible encontrar la eosinofilia en otras enfermedades pulmonares, y sus niveles suelen descender en pacientes en tratamiento con corticoides, por lo que niveles más bajos de eosinófilos no excluyen el diagnóstico de APBA. Por eso, el grupo ISHAM lo

TABLA 1. Clasificación radiológica del grupo de trabajo de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ISHAM-ABPA)⁽⁴⁾.

Clasificación	Características
ABPA-S	Criterios diagnósticos de ABPA pero sin evidencia de bronquiectasias en TC
ABPA-B	Todos los hallazgos de ABPA incluyendo bronquiectasias en TC de tórax
ABPA-MAA	Todas las características de ABPA incluyendo MAA en TC de tórax
ABPA-FPC	ABPA con otras características radiológicas como fibrosis pulmonar, bullas, neumotórax, cicatrices en parénquima, cambios enfisematosos, quistes múltiples, lesiones fibrocavitadas, aspergiloma, engrosamiento pleural

TC: tomografía computarizada; ABPA-S: ABPA serológica; ABPA-B: ABPA con bronquiectasias; ABPA-MAA; ABPA con moco de alta atenuación; ABPA-FPC; ABPA con fibrosis pleuropulmonar crónica.

incluyó como "otros criterios" y propuso un punto de corte de 500 células/ μ l en pacientes que no hayan recibido tratamiento corticoideo⁽⁶⁾.

Hallazgos radiológicos

- **Radiografía (Rx) de tórax:** los hallazgos en la Rx de tórax en la ABPA pueden clasificarse en términos generales como transitorios o fijos. Los infiltrados transitorios característicos se encuentran durante las exacerbaciones de la ABPA, mientras que las anomalías fijas se encuentran en las etapas avanzadas. Otros hallazgos transitorios incluyen el signo del raíl u opacidades en dedo en guante, que indican impactación de moco en las bronquiectasias. En estadios avanzados puede haber fibrosis y colapso, afectando a varios lóbulos. Sin embargo, el hallazgo más común es el de una radiografía de tórax normal. No obstante, la Rx de tórax es útil en el seguimiento de las anomalías transitorias, ya que estas desaparecen después del inicio del tratamiento para la ABPA⁽⁴⁾.
- **Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR):** es actualmente la prueba de imagen de elección para el estudio de la ABPA. El hallazgo más frecuente en la TCAR son las bronquiectasias. Si bien se cree que las bronquiectasias centrales son características para el diagnóstico de la ABPA, las bronquiectasias pueden llegar a la periferia en casi el 40% de los casos. El hallazgo radiológico patognomónico en la ABPA es el moco de alta atenuación (MAA), que es visualmente más denso que el músculo esquelético paraespinal. Otros hallazgos de la TCAR incluyen la presencia de impactación mucoide no hiperatenuante, nódulos centrolobulillares, opacidades en árbol

en brote y atenuación en mosaico. Sin embargo, la ABPA puede presentarse sin manifestaciones radiológicas, lo que enfatiza el hecho de que el diagnóstico de la ABPA es principalmente inmunológico⁽⁴⁾. Sin embargo, basado en los hallazgos radiológicos de la TC se ha propuesto una nueva clasificación radiológica de la APBA (Tabla 1).

- **Resonancia magnética del tórax:** su papel en la ABPA aún está en estudio y requiere experiencia, por lo que no se recomienda como estudio de rutina.

Otros estudios

- **Cultivo de esputo:** el cultivo de esputo positivo a *Aspergillus* ha sido considerado como un criterio menor, dado que la ubicuidad del hongo hace que pueda aparecer positivo en otras enfermedades respiratorias, y un cultivo negativo no descarta el diagnóstico de APBA. Debido a las resistencias de *Aspergillus* a ciertos azoles, sería recomendable tener cultivos de esputo antes de iniciar el tratamiento antifúngico⁽⁹⁾.
- **Pruebas de función pulmonar:** son esenciales en la clasificación de la gravedad de la enfermedad pulmonar. En el pasado se utilizaron pruebas de broncoprovocación con antígenos de *Aspergillus*, y actualmente no se recomiendan. Las pruebas de función pulmonar por lo general revelan un defecto obstructivo con reducción de la difusión⁽⁴⁾.
- **Detección de galactomanano:** el galactomanano es un componente polisacárido de la pared celular de *Aspergillus*. La sensibilidad del galactomanano tanto en suero como en el lavado broncoalveolar (LBA) en la ABPA es baja, así que no se recomienda.

Algoritmo y criterios diagnósticos

Aún siguen vigentes los criterios diagnósticos de ABPA propuestos por Rosenberg⁽⁶⁾ en 1977, que requieren una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos e inmunológicos (ocho criterios mayores y tres menores). Sin embargo, estos criterios tienen varias limitaciones, como la falta de consenso sobre el número de criterios mayores y menores necesarios para el diagnóstico, y cuáles deben ser los valores de corte de varias pruebas inmunológicas. Por ello, varios grupos han propuesto diferentes formas de diagnóstico de ABPA en el asma y todavía no existen unos criterios diagnósticos claramente estandarizados y validados. Entre ellos, se encuentran los recomendados por el grupo ISHAM⁽¹⁰⁾, que son muy prácticos y fáciles de obtener, ya que utilizan la existencia de una patología predisponente (asma, fibrosis quística...) junto a dos criterios analíticos obligatorios y otros dos de tres adicionales (analíticos y radiológicos), con puntos de corte bien establecidos, por lo que son muy útiles en la práctica clínica habitual (Tabla 2). Se recomienda que a los pacientes asmáticos con IgE específica para *A. fumigatus* elevada e IgE total en suero < 500 UI/ml, se les repita cada año la IgE total en suero, ya que el 40% de los pacientes con sensibilización a *Aspergillus* pueden desarrollar ABPA.

Estadios evolutivos de la ABPA

Clásicamente, en la historia natural de la ABPA se describieron cinco fases: aguda, remisión, exacerbación, asma corticodependiente y enfermedad pulmonar fibrótica. Pero el grupo ISHAM ha realizado una nueva propuesta menos ambigua con siete estadios, donde el paciente no necesariamente avanza de una etapa a la otra secuencialmente (Tabla 3). Es importante reconocer la ABPA para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces que mejoren los síntomas y prevengan o retrasen el desarrollo de bronquiectasias y fibrosis pulmonar, manifestaciones de daño pulmonar permanente que se relacionan con peores resultados en salud.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la ABPA incluyen: reducción de la inflamación, control de síntomas, prevenir agudizaciones y mitigar el inicio o progresión a lesiones crónicas. La historia natural de la ABPA se caracteriza por brotes repetidos, por lo que la mayoría de los pacientes requieren tratamiento prolongado⁽¹¹⁾.

TABLA 2. Criterios para identificar y diagnosticar ABPA.

Rosenberg y Patterson⁽⁶⁾

Criterios mayores:

- Asma
- Presencia de infiltrados pulmonares transitorios
- Reacción cutánea inmediata frente a *A. fumigatus*
- IgE elevadas
- Precipitinas frente a *A. fumigatus*
- Eosinofilia periférica
- IgE e IgG frente a *A. fumigatus* elevadas
- Bronquiectasias centrales

Criterios menores:

- Expectोरación de moldes mucosos parduzcos
- Cultivo de esputo positivo a *A. fumigatus*
- Reacción cutánea tardía frente a *A. fumigatus*

Grupo de trabajo ISHAM⁽¹⁰⁾

Condiciones predisponentes:

- Asma o fibrosis quística

Criterios obligatorios (los dos tienen que estar presentes):

- Positividad en test cutáneo para *Aspergillus* o niveles de IgE elevados frente a *A. fumigatus*
- Concentración total de IgE elevada (normalmente > 1.000 UI/ml, pero si el paciente cumple otros criterios se aceptan valores de IgE < 1.000 UI/ml)

Otros criterios (al menos dos):

- Anticuerpos para *A. fumigatus* en suero o IgG para *Aspergillus* elevada en suero
- Opacidades en radiografía de tórax compatibles con ABPA
- Recuento total de eosinófilos > 500 células/ μ l en pacientes sin tratamiento con corticoides

ABPA: *aspergilosis broncopulmonar alérgica*; AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; IgE: *inmunoglobulina E*; *A. fumigatus*: *Aspergillus fumigatus*; TC: *tomografía computarizada*; ISHAM: International Society for Human and Animal Mycology.

Así, el tratamiento de la ABPA incluye antiinflamatorios (corticoides) para suprimir la hiperrespuesta inmune y antifúngicos para atenuar (o eliminar) la carga fúngica en las vías respiratorias. Los corticoides orales actualmente son el tratamiento de primera línea ya que son la terapia más efectiva, aunque no existe un acuerdo claro sobre los protocolos de dosificación y su duración. Sin embargo, sus importantes efectos secundarios nos obligan a utilizarlos de forma juiciosa. Por otro lado, los agentes antifúngicos, al disminuir la carga fúngica, reducen el estímulo antigénico pudiendo actuar como ahorradores de esteroides, por lo que se posicionan como tratamiento de segunda línea. Normalmente se recomienda itraconazol 400 mg/día,

TABLA 3. Estadificación de la aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con asma⁽⁴⁾.

Estadio	Definición	Características
0	Asintomático	No diagnóstico previo de ABPA Asma controlado Cumple los criterios diagnósticos de ABPA
1	Agudo	No diagnóstico previo de ABPA Síntomas compatibles con ABPA Cumple los criterios diagnósticos de ABPA
1a	Con impactación mucoide	Impactación mucoide observada en imagen torácica
1b	Sin impactación mucoide	Ausencia de impactación mucoide en imagen torácica
2	Respondedor	Mejoría clínica o radiológica y descenso de IgE sérica $\geq 25\%$ en 8 semanas
3	Exacerbación	Empeoramiento clínico o radiológico e incremento de al menos el 50% de IgE del basal establecido durante la respuesta/remisión
4	Remisión	Mejoría clínica o radiológica sostenida y niveles totales de IgE sérica por debajo del basal (o aumentado $< 50\%$) después de ≥ 6 meses de tratamiento
5a	ABPA tratamiento-dependiente	Dos o más agudizaciones dentro de los seis meses del cese de tratamiento o empeoramiento clínico o radiológico, junto con aumento de niveles de IgE sérica, en la reducción de corticoides/azoles orales
5b	Asma corticodependiente	Se necesitan corticoides sistémicos para el control del asma mientras que la actividad de la ABPA está controlada (como indican los niveles de IgE sérica y la imagen torácica)
6	ABPA avanzada	Bronquiectasias extensas secundarias a ABPA en imagen de tórax junto con cor pulmonale y/o fallo respiratorio crónico

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

aunque en realidad las dosis de itraconazol nunca se han estandarizado en el tratamiento de la ABPA, y también se ha encontrado que dosis más bajas (200 mg/día) son clínicamente eficaces, aunque varias revisiones han enfatizado en la debilidad de la evidencia sobre la seguridad y la eficacia de los azoles⁽¹²⁾. Con el objetivo de encontrar tratamientos más eficaces y seguros, y basándose en que la respuesta a *Aspergillus* está mediada principalmente por una respuesta T2, se han probado los nuevos biológicos para el asma, demostrando una disminución en las agudizaciones y reducción de biomarcadores inflamatorios de pacientes con ABPA tratados con omalizumab⁽¹³⁾, mepolizumab⁽¹⁴⁾, benralizumab⁽¹⁵⁾ y dupilumab⁽¹⁶⁾. En la figura 1 se muestra una sugerencia de algoritmo terapéutico.

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS

Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPa), anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss, fue descrita por primera vez por Jacob

Churg y Lotte Strauss en 1951, y es una forma de vasculitis que se define histológicamente por una inflamación granulomatosa necrosante rica en eosinófilos que afecta principalmente a las vías respiratorias junto con vasculitis necrosante de arterias de pequeño y mediano tamaño. La GEPa se considera una forma de vasculitis asociada a ANCA (VAA), junto con la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la poliangeítis microscópica (PAM)⁽¹⁷⁾.

Incidencia y prevalencia

La GEPa es la vasculitis menos frecuente entre las VAA. Se ha publicado que la incidencia anual es de 0,9-2,4 por millón y su prevalencia de 10,7-17,8 por millón de habitantes, aunque con diferencias según la zona geográfica y los criterios aplicados. No se han encontrado diferencias de incidencia o prevalencia según género⁽¹⁸⁾ y la edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 50 años⁽¹⁷⁾.

Fisiopatogenia

La patogenia de la GEPa sigue siendo desconocida, aunque la predisposición genética y la disre-

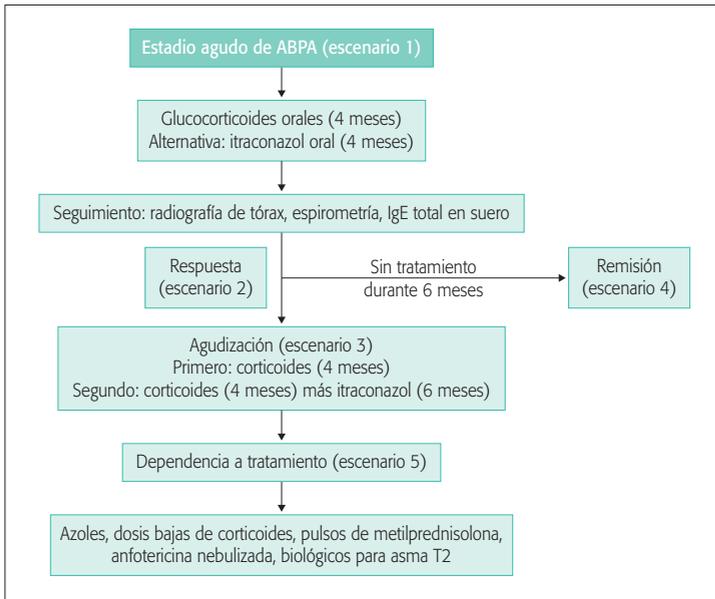


Figura 1. Tratamiento sugerido para aspergilosis broncopulmonar alérgica.

lación inmunitaria parecen estar implicadas. Así, se han identificado 11 *locus* asociados con la GEPA y se ha demostrado que comprende dos subtipos genéticamente: MPO-ANCA+ (tipo vasculítico) y ANCA- (tipo eosinofílico) en línea con las diferencias clínicas observadas⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

- **Síntomas generales:** normalmente aparecen antes que las manifestaciones sistémicas. Las más frecuentes son fiebre, mialgias, artralgias y pérdida de peso.
- **Manifestaciones pulmonares:** el asma es la principal característica de la GEPA, afecta al 91-100% de los pacientes, y normalmente aparece años antes de que ocurra la vasculitis sistémica. El asma es generalmente grave y suele empeorar 3-6 meses antes de que la enfermedad sistémica se haga evidente. Los infiltrados pulmonares son frecuentes, pueden ser uni o bilaterales, transitorios y responden bien a los corticoides. En comparación con la PAM, la hemorragia alveolar es más rara (4%) pero aunque suele ser leve en la mayoría de los pacientes, a veces puede ser grave con hemoptisis masiva (y a menudo asociada con insuficiencia renal).
- **Manifestaciones ORL:** la sinusitis maxilar es la afectación ORL más frecuente, seguidos de la poli-

posis nasal y la rinitis alérgica que suelen estar presentes antes de que la vasculitis se manifieste.

- **Manifestaciones neurológicas:** las neuropatías periféricas, principalmente la mononeuritis múltiple, son las más frecuentes, afectando del 46-75% de los pacientes con GEPA. Las parestesias o a veces la hiperestesia dolorosa pueden ocurrir antes del inicio de las deficiencias motoras o sensoriales.
- **Manifestaciones cutáneas:** la afectación cutánea oscila entre el 40-70%, siendo la púrpura vascular la más frecuente. Otros hallazgos son los nódulos subcutáneos, el fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis* y lesiones necróticas urticariales o gangrenosas.
- **Manifestaciones cardíacas:** se relacionan con mayor mortalidad e incluyen pericarditis, hipertensión, miocarditis eosinofílica y/o insuficiencia cardíaca congestiva.
- **Manifestaciones renales:** son menos frecuentes que en otras VAA, afectando al 16-22% de los pacientes con GEPA.
- **Manifestaciones oftalmológicas:** se han publicado casos de vasculitis isquémica oftalmológica, uveítis, epiescleritis y/o pseudotumor inflamatorio, aunque son raros⁽¹⁷⁾.

La afectación de órganos difiere entre pacientes con ANCA + y -. La glomerulonefritis, la hemorragia

alveolar y la neuropatía de los nervios periféricos son más frecuentes en pacientes ANCA+ que en pacientes ANCA-, mientras que la afectación cardíaca es más frecuente en pacientes ANCA-. Las manifestaciones clínicas en pacientes con GEPA con ANCA+ están más cerca de otras formas de VAA, PAA y GPA, mientras que el GEPA con ANCA- es genéticamente más similar al asma eosinofílico.

Estudios complementarios

La eosinofilia sanguínea está presente y se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Alrededor de 1/3 de los pacientes con GEPA son ANCA+, en su mayoría p-ANCA y específicos de MPO. La biopsia puede confirmar el diagnóstico con buena sensibilidad, y los sitios más frecuentes para ello son piel, nervio y/o músculo.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de GEPA sigue siendo clínico. En 1984, Lanham y cols. utilizaron los siguientes criterios para redefinir la GEPA: asma, eosinofilia en sangre $> 1.500/\text{mm}^3$ y al menos dos órganos con manifestaciones sugestivas de vasculitis. Sin embargo, esos criterios se consideran actualmente insuficientes. En 1990, el Colegio Americano de Reumatología publicó los criterios de clasificación para GEPA con fines de investigación, pero carecen de sensibilidad y especificidad para poder usarlos como criterios diagnósticos. Según estos criterios, un paciente con vasculitis puede ser clasificado como GEPA cuando se presentan al menos cuatro de los siguientes criterios: asma, eosinofilia ($> 10\%$ del recuento de glóbulos blancos), mononeuropatía o polineuropatía, infiltrados pulmonares, anomalías de los senos paranasales y eosinófilos extravasculares. Recientemente se han publicado unos nuevos criterios de clasificación de la GEPA⁽²⁰⁾, que están validados y destinados a conseguir una correcta clasificación de la vasculitis pero siguen sin ser adecuados para establecer un diagnóstico de vasculitis, por lo que el objetivo de estos criterios de clasificación es diferenciar los casos de GEPA de otras vasculitis similares; es decir, estos criterios no están destinados a diferenciar a los pacientes con GEPA de otros síndromes hipereosinofílicos relacionados. Estos criterios incluyen siete variables clínicas sencillas, y destacan la importancia de la eosinofilia periférica, el asma y la inflamación eosinofílica tisular.

Tratamiento

El tratamiento de la GEPA se estratifica según el riesgo de mortalidad del paciente, evaluado por el *Five Factor Score* (FFS) de 1996, y la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Los agentes inmunosupresores asociados a corticoides se administran a pacientes con uno o más predictores de mal pronóstico (FFS1), como miocardiopatía, manifestaciones gastrointestinales graves, afectación del sistema nervioso central, insuficiencia renal, proteinuria $> 1 \text{ g/día}$, neuropatía periférica grave o hemorragia alveolar difusa. Por el contrario, las formas leves sin factor de mal pronóstico (FFS 0) se tratan hasta ahora solo con corticoides⁽²¹⁾ (Fig. 2). Los anticuerpos monoclonales utilizados para enfermedades con patogénesis similar⁽²²⁾ (rituximab, omalizumab, anti-IL-5 y dupilumab⁽²³⁾) han demostrado eficacia, aunque ninguno solo suele conseguir el control completo de la enfermedad.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO (SHE)

Introducción

El SHE abarca a un grupo de trastornos con sobreproducción sostenida de eosinófilos en los que la infiltración de eosinófilos y la liberación de mediadores causan daño a múltiples órganos. El SHE se clasifica, según los mecanismos patogénicos que dan lugar al aumento de los eosinófilos, en primario (neoplásico), secundario (reactivos o linfocítico) o idiopático. Además, el SHE se puede subclasificar en varios subtipos clínicos, que incluyen: 1) SHE familiar o hereditario, 2) SHE secundario a una causa subyacente conocida, 3) SHE secundario (variante linfocítica), 4) SHE primario (mieloproliferativo), 5) SHE superpuesto (*overlap*) y 6) SHE idiopático⁽²⁴⁾.

Criterios diagnósticos

En 1975, Chusid y cols. establecieron los primeros criterios de diagnóstico para el SHE: 1) eosinofilia persistente $> 1.500/\text{mm}^3$ durante más de 6 meses (o muerte antes de los 6 meses asociada con signos y síntomas de enfermedad hipereosinofílica), 2) exclusión de causas secundarias de eosinofilia y 3) signos y síntomas presuntivos de daño en tejido secundario a la eosinofilia, incluida la afectación de la piel, el corazón, los pulmones, el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso. Sin embargo, como es poco probable que un paciente con SHE sintomático no reciba tratamiento

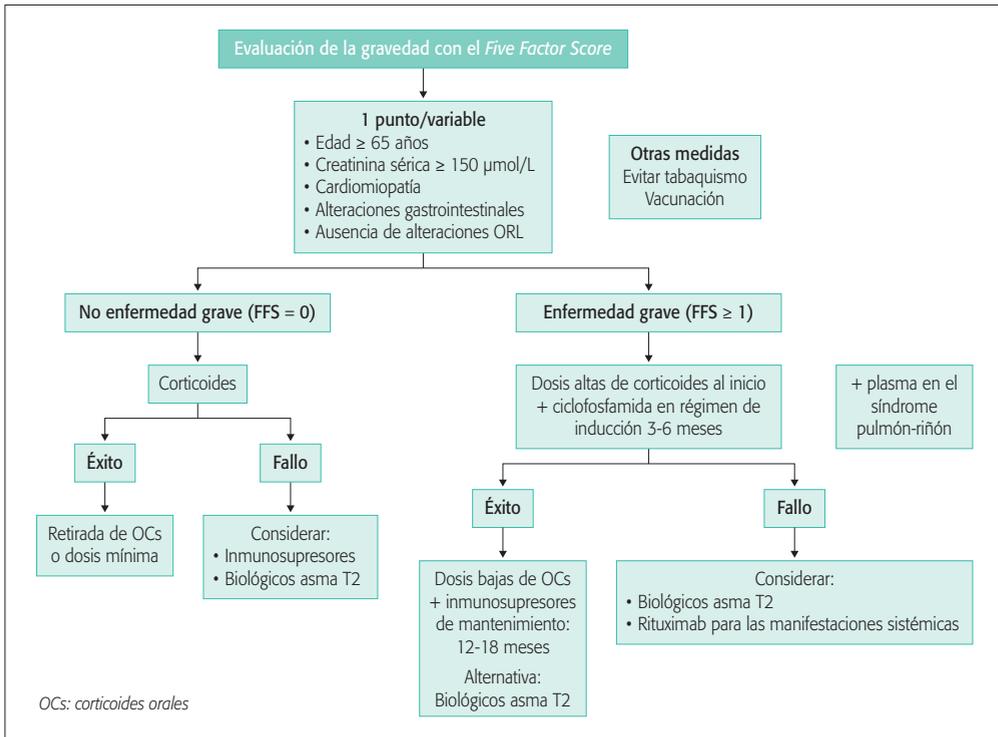


Figura 2. Algoritmo terapéutico en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

durante 6 meses dada la disponibilidad de tratamientos efectivos que pueden reducir la eosinofilia antes de que se produzca un daño irreversible, la definición actualmente aceptada de SHE es: 1) eosinofilia en sangre $> 1.500/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones o evidencia de eosinofilia tisular asociada con síntomas y eosinofilia sanguínea marcada, y 2) exclusión de causas secundarias de eosinofilia, como infecciones o inducida por fármacos⁽²⁵⁾.

Características clínicas de los subtipos de SHE

La presentación clínica de SHE es variable, puede involucrar cualquier órgano y se produce por la infiltración tisular de los eosinófilos o de sus gránulos. Las afectación más frecuente es la dermatológica, seguida de la pulmonar, gastrointestinal, cardíaca y neurológica. Los síntomas más comunes son la astenia, el prurito y la disnea.

- **SHE familiar:** es una entidad rara en la que se presenta una marcada eosinofilia de etiología poco clara en varias generaciones de una misma

familia, con transmisión autosómica dominante. A menudo, la eosinofilia es asintomática, pero algunos miembros de la familia afectados desarrollan manifestaciones clínicas similares al SHE positivo para F/P (fusión génica de Fip1-like 1 y el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas) con fibrosis cardíaca y anomalías neurológicas. Si bien se desconocen los mecanismos exactos que subyacen al SHE familiar, los estudios han localizado el gen responsable en la región de 5q31-33.

- **SHE secundario:** presentan eosinofilia periférica significativa en el contexto de trastornos que causan eosinofilia, como GEPA, mastocitosis sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis y VIH, entre otros. Es importante considerar estos trastornos en el diagnóstico diferencial y la evaluación de la eosinofilia, ya que el tratamiento debe ser el de la enfermedad subyacente. También existe una entidad conocida como síndrome de Gleich o angioedema episódico con eosinofilia, que se caracteriza por episodios episódicos de

TABLA 4. Opciones terapéuticas para el síndrome hipereosinofílico.

Tratamiento	Mecanismo de acción	Dosis	Indicación
Corticoides			
Prednisona	Enlentece y previene el daño tisular	1 mg/kg/día	SHE
Citotóxicos			
Hidroxiurea	Inhibe la síntesis de DNA	500-1.000 mg/día	SHE (+ corticoides) No respondedores a corticoides
IFN α	Inhibe las células de crecimiento e induce la apoptosis	Inicio: 1 millón de unidades* Escalada: 3-4 millones de unidades*	SHE (+ corticoides) SHE + LEC refractaria Variante linfocítica
ITK			
Imatinib	Inhibe la vía de TGF β y PDGF-R	100-400 mg/día	PDGF-Ra PDGF-Rb Alternativa a fusiones PDGF-Rb SHE y LEC
Ruxolitinib	Inhibe la vía STAT/JAK	20 mg v.o. c/12 horas	Leucemia eosinofílica con la fusión PCM1-JAK2
Sorafenib	Inhibe quinasas involucradas tanto en la proliferación de células tumorales como en la angiogénesis	400 mg c/12 horas	FIP1L1-PDGF-Ra con la mutación T674I
Anti-IL-5			
Mepolizumab	Se une a la IL-5	100-300 mg c/4 semanas	Asma eosinofílica
Reslizumab	Se une a la IL-5	1 mg/kg i.v.	Asma eosinofílica
Anti-IL-5-R			
Benralizumab	Se une al receptor de la IL-5	30 mg c/8 semanas	Asma eosinofílica
Anti-IgE			
Omalizumab	Se une a la IgE libre	Dosis/frecuencia según peso y niveles de IgE	Asma alérgica
Anti-CD52			
Alemtuzumab	Media la lisis de las células CD52+	5-30 mg, 1-3 veces a la semana	SHE refractaria

*Inyección subcutánea tres veces a la semana.

IFN α : interferón alfa; LEC: leucemia eosinofílica crónica; ITK: inhibidores de la tirosina quinasa; TGF β : factor de crecimiento B; PDGF-R: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa.

eosinofilia significativa, a menudo con angioedema asociado y que puede ocurrir de forma cíclica.

- **SHE secundario (variante linfocítica, L-SHE):** la eosinofilia se genera por una mayor producción de hematopoyetinas eosinofílicas, sobre todo IL-5, por poblaciones de linfocitos T activados. Estas poblaciones anormales de linfocitos T muestran patrones atípicos de marcadores de superficie y se pueden valorar en sangre periférica con citometría de flujo y/o estudios de reordenamiento del recep-

tor de células T. En el L-SHE no hay predominio de género y los pacientes pueden presentar niveles elevados de IgE sérica, manifestaciones dermatológicas y también pueden tener enfermedad pulmonar y síntomas gastrointestinales, entre otras complicaciones. La fibrosis tisular y la mielofibrosis son poco comunes en esta afección, pero puede progresar a linfoma.

- **SHE primario (mieloproliferativo):** en este caso la eosinofilia se debe a neoplasias malignas mielo-

des, aunque a veces el proceso mieloproliferativo carece de malignidad, pero tiene anomalías de laboratorio o de la médula ósea como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, daño tisular y fibrosis relacionados con los eosinófilos. Estos pacientes se clasifican como M-SHE. Normalmente se observa en hombres jóvenes, con una enfermedad agresiva y mal pronóstico en general. Sin embargo, con los avances en las técnicas de diagnóstico inmunológico, se observó un grupo de pacientes con una mejoría clínica espectacular después de agregar imatinib, y se encontró que la mayoría de estos pacientes tenían la fusión F/P. Otras variantes bien caracterizadas de M-SHE pueden producir eosinofilia clonal con progresión potencial a neoplasias malignas mieloides agresivas que pueden ser refractarias al tratamiento.

- **SHE superpuestos (*overlap*):** en los trastornos de superposición se observa una eosinofilia restringida a órganos, que pueden estar asociadas a eosinofilia periférica. Los trastornos gastrointestinales eosinofílicos a menudo se clasifican como parte de este grupo y pueden presentar náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dismotilidad y retraso en el crecimiento, según el grado y la ubicación de la infiltración eosinofílica. La esofagitis eosinofílica está relacionada con la alergia alimentaria y las citoquinas asociadas con la enfermedad atópica, como la IL-5 y la IL-13. Otros ejemplos de trastornos superpuestos incluyen la neumonía eosinofílica y el síndrome de eosinofilia-mialgia. Es importante distinguir a los pacientes con trastornos superpuestos, ya que los tratamientos pueden variar significativamente de otras formas de SHE.
- **SHE idiopático:** es el que no encaja en nada de lo anterior. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, pueden afectar a cualquier órgano y van desde asintomáticas (hipereosinofilia de significado incierto) a ser potencialmente mortales^(24,26).

Tratamiento

La elección del tratamiento debe basarse en el subtipo clínico y la naturaleza de las manifestaciones clínicas resultantes de la disfunción orgánica atribuible a los eosinófilos. En pacientes con una causa secundaria tratable de SHE, el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad subyacente. Las principales opciones terapéuticas para los pacientes con SHE se pueden dividir

en cinco grupos: corticoides, citotóxicos (hidroxiurea e interferón alfa), inhibidores de la tirosina quinasa, anticuerpos monoclonales dirigidos a inflamación T2 y quimioterapia⁽²⁷⁾ (Tabla 4). Los pacientes con complicaciones inminentes de eosinofilia que pongan en peligro su vida deben ser tratados con dosis altas de corticoides (al menos 1 mg/kg/día de prednisona).

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel G, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(6): 421-4.
2. Zeng Y, Xue X, Cai H, Zhu G, Zhu M, Wang J, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Retrospective Cohort Study. *J Asthma Allergy.* 2022; 15: 53-62.
3. Mortezaee V, Mahdavi SA, Pourabdollah M, Hassanzad M, Mirenyat MS, Mehrian P, et al. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with persistent allergic asthma using three different diagnostic algorithms. *Mycoses.* 2021; 64(3): 272-81.
4. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res.* 2020; 151(6): 529-49.
5. Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A latent class analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e61105.
6. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977; 86: 405-14.
7. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 685-92.
8. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 850-73.
9. Klaassen CH, de Valk HA, Curfs-Breuker M, Meis JF. Novel mixed-format real-time PCR assay to detect mutations conferring resistance to triazoles in *Aspergillus fumigatus* and prevalence of multi-triazole resistance among clinical isolates in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 901-5.
10. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(12): 1317-34.
11. Padilla-Galo A, Valencia Azcona B, Oliveira C. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Disease that Raises Many Questions. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(7): 424-5.
12. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD002204.

13. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017; 122: 33-42.
14. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 2412-3.
15. Bernal-Rubio L, de-la-Hoz Caballer B, Almonacid-Sánchez C, González-de-Olano D. Successful Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis With Benralizumab in a Patient Who Did Not Respond to Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(5): 378-9.
16. Ramonell RP, Lee FE-H, Swenson C, Kuruvilla M. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 742-3.
17. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(4): 471-81.
18. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrbach K, Tarpey J, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(12): 4829-36.
19. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 627776.
20. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3): 309-14.
21. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(Suppl 3): iii84-94.
22. Uzzo M, Regola F, Trezzi B, Toniati P, Franceschini F, Sinico RA. Novel Targets for Drug Use in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 754434.
23. Anai M, Yoshida C, Ozono K, Furukawa H, Ishimaru Y, Sakata S, et al. Successful concomitant therapy with mepolizumab and dupilumab for atypical eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2022; S1323-8930(21)00142-8.
24. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(2): 240-51.
25. Abo Shdid R, Azrieh B, Alebbi S, Mansour S, Naeem M. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome with Multiple Organ Involvement. *Case Rep Oncol.* 2021; 14(1): 249-55.
26. Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes - An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment. *Blood Rev.* 2021; 49: 100809.
27. Stella S, Massimino M, Manzella L, Pennisi MS, Tirrò E, Romano C, et al. Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2): 486.