

CASE REPORTS

Hipereosinofilia y angioedema recurrente

P. García Bravo^a, M.A. Martín Mateos^a, M.T. Giner^a, A. Plaza^a, J.I. Sierra^a y M. Medina^b

Unidad Integrada de Pediatría. ^aSección de Inmunoalergia. ^bSección de Patología. Hospital Clínico-Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. España.

RESUMEN

Introducción: Entre las diferentes causas que condicionan eosinofilia, se encuentra un síndrome descrito por primera vez por Gleich en 1984 caracterizado por angioedema de cara, cuello, extremidades y tronco, aumento de peso, hipereosinofilia (60-70 %), fiebre, incremento de los niveles séricos de IgM, sin afección a órganos vitales.

Observación clínica: Mujer de 17 años de edad, no alérgica, remitida por presentar angioedema tipo recurrente, inicialmente en manos y pies, actualmente facial, inicia hace 3 años, evolución progresiva con recaídas más frecuentes y graves, en el último año mensuales. Malestar general, sin fiebre. Los exámenes complementarios muestran eosinófilos 40,8 %, total de 3.300/mm³, niveles séricos de IgM 343 mg/dl (rango normal: 53-300 mg/dl). Se descartan las posibles causas de hipereosinofilia además de infiltrado de eosinófilos a órganos vitales. La paciente fue tratada con corticoides orales presentando remisión clínica y disminución de los eosinófilos (1,7 %, totales 200/mm³).

Conclusiones: La paciente presenta las características clínicas para ser diagnosticada como un síndrome de Gleich, descartando otras entidades asociadas a hipereosinofilia

Palabras clave: Hipereosinofilia. Angioedema recurrente. Síndrome de Gleich.

Correspondencia:

P. García Bravo
Hoatara, 11, 2.º B
26142 Villamediana de Iregua. Spain
Correo electrónico: patygarb@yahoo.es

Recurrent angioedema and hypereosinophilia

ABSTRACT

Introduction: Among the various causes of eosinophilia are the syndrome first described by Gleich in 1984. This syndrome is characterized by angioedema of the face, neck, extremities and trunk, weight gain, hypereosinophilia (60-70 %), fever, and increased serum IgM levels without involvement of the vital organs.

Case report: A 17-year-old non-allergic woman was referred to our hospital for further investigation of recurrent angioedema, initially of the hands and feet and subsequently of the face, with onset 3 years previously. The attacks had become more frequent and severe and had occurred monthly in the previous year. The patient also showed general malaise, without fever. Complementary investigations revealed eosinophils 40.8 %, total count 3,300/mm³, and serum IgM levels 343 mg/dl (normal range: 53-300 mg/dl). Possible causes of hypereosinophilia and eosinophilic infiltration of vital organs were ruled out. The patient was treated with oral corticosteroids which produced clinical remission and reduction of eosinophil count (1.7 %, total 200/mm³).

Discussion: Gleich syndrome is uncommon and has well-defined clinical features and a benign course. We describe a patient who presented the clinical characteristics of this syndrome with good response to steroids and without involvement of vital organs.

Conclusions: Our patient presented clinical features compatible with a diagnosis of Gleich syndrome. Other entities associated with hypereosinophilia were ruled out.

Key words: Hypereosinophilia. Recurrent angioedema. Gleich syndrome.

INTRODUCCIÓN

Entre las diferentes causas que condicionan eosinofilia, se encuentra un síndrome descrito por primera vez por Gleich en 1984¹, caracterizado por angioedema de cara, cuello, extremidades y tronco, aumento de peso, hipereosinofilia (60-70 %), fiebre, incremento de los niveles séricos de IgM¹, que no afecta órganos vitales. El estudio histológico muestra infiltrado de la dermis con numerosos eosinófilos. Inicialmente es definido como un angioedema tipo recurrente, pero en 1998, Chinkama et al describe un tipo no episódico². La patogenia del síndrome de Gleich es desconocida.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

La paciente es una mujer de 17 años de edad, no alérgica que acude a nuestro servicio, remitida por presentar angioedema de tipo recurrente, que inicialmente fue en manos y pies y que en la actualidad es facial. La enfermedad se inició hace 3 años, evolucionando de forma progresiva, con ataques más frecuentes y graves, presentándose mensualmente en el último año, se autolimita sin tratamiento. Se acompaña de malestar general, y no ha asociado fiebre. En la primera visita la paciente se encontraba en fase de remisión y los exámenes complementarios mostraron: Leucocitos totales: 8.000/mm³, Eosinófilos 40,8 %, con un total de 3.300/mm³, Niveles séricos de IgM 343 mg/dl (rango normal: 52-300 mg/dl). Población linfóide: incremento en los valores de linfocitos T4: 59 %, T8: 37 %, células NK: 14 %, índice T4/T8 de 1,59. Otras investigaciones incluidas: serología de parásitos (*T. spiralis*, *Echinococcus*

granulosus, *Toxocara canis*): negativa; Anticuerpos antinucleares, negativos; componentes del complemento (C3, C4, CH50, C1 esterase inhibidor), normales; Ecocardiograma normal. Biopsia de piel en fase asintomática reporta infiltrado mononuclear inespecífico (figs. 1 y 2). La paciente fue tratada con corticoides orales, a 1 mg/kg por 15 días y posterior dosis de reducción, durante 1 mes, llegando a la remisión clínica de los síntomas y con disminución del conteo de eosinófilos (1,7 %; totales de 200/mm³).

DISCUSIÓN

El síndrome de Gleich descrito por primera vez en 1984, es un síndrome poco frecuente, con características clínicas bien definidas, que tiene un curso clínico benigno, distinto a otros síndromes hipereosinofílicos primarios¹. Existen pocos casos descritos en la literatura²⁻⁹. Aquí se describe una paciente que presenta las características clínicas de este síndrome: Angioedema recurrente, malestar general, asociado con hipereosinofilia, incremento de los niveles séricos de IgM, con buena respuesta a los esteroides y sin afectación de otros órganos. En este caso reiteramos lo propuesto por Chikama, al referir que los tipos episódicos y no episódicos predominan en mujeres jóvenes⁷.

Sin embargo esta entidad clínica aunque rara, es bien conocida, aunque su patogenia aún es desconocida. Los eosinófilos juegan un papel central en esta enfermedad, pero los mecanismos por los cuáles son activados aún no están claros. Se sugiere que la estimulación de células Th previa a la hipereosinofilia induce la secreción de citocinas (IL-6) que actúan sobre los eosinófilos^{5,6}. García-Abujeta et al

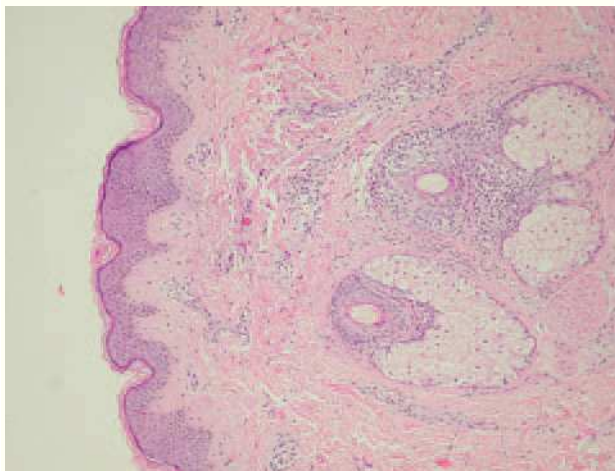


Figura 1.—Slight edema of papillary dermis and few scattered inflammatory cells with occasional eosinophils.

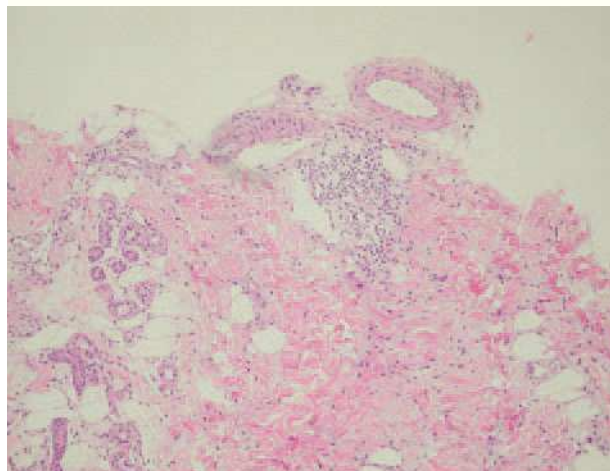


Figura 2.—Dense perivascular and periadnexal mononuclear infiltrate with sparse eosinophils between collagen bundles

proponen que la hipereosinofilia y la activación de los eosinófilos, llevan al episodio de angioedema secundario, al predominio de la respuesta tipo Th2 debido a la disminución de la actividad tipo Th1⁸. En nuestra paciente hay un aumento de linfocitos T, Linfocitos T4, Linfocitos T8 y células NK, además de hipereosinofilia, lo que manifiesta una hiperestimulación de la inmunidad celular. Se hipotetiza, basándose en los hallazgos, de incremento en la activación de células T y de producción de citocinas en pacientes que se encuentran en la fase aguda del síndrome^{5,6,8,9}, sobre todo de IL-6^{8,9}. Las citocinas que más se asocian a la activación de los eosinófilos son las asociadas con la actividad Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13)¹⁰. Los efectos proinflamatorios de la IL-6 pueden explicar algunos de los cambios locales y sistémicos, la IL-6 tiene propiedades de vasopermeabilidad pudiendo ser responsable del angioedema en la fase aguda¹¹. Al igual que en otras publicaciones la biopsia de piel en nuestra paciente mostró infiltrado mononuclear inespecífico⁸. El tratamiento con corticosteroides induce una disminución en los niveles de eosinófilos favoreciendo la apoptosis de los eosinófilos por los macrófagos¹², tal como se confirmó en el caso presentado. Aunque el angioedema recurrente con eosinofilia se define como una entidad benigna, no existen suficientes estudios que lo sustenten, ya que en la literatura sólo se cuenta con un estudio que da seguimiento a los pacientes diagnosticados con esta entidad, además de que aún hacen falta más investigaciones para esclarecer la etiopatología del síndrome.

CONCLUSIONES

Concluimos que nuestra paciente presenta las características clínicas descritas para ser diagnosticada como un síndrome de Gleich, habiéndose descartado

otras entidades que se acompañan de hipereosinofilia y angioedema como parasitosis, síndrome hipereosinofílico idiopático, angioedema por déficit del complemento, enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med*. 1984;310:1621-6.
2. Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolff K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:21-7.
3. Schiavino D, Gentiloni N, Murzilli F, Gebreselassie M, La Rocca LM, Patriatca G. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich Syndrome). *Allergol Immunopathol (Madrid)*. 1990;18:233-6.
4. Joanne K Lorraine, MD. Successful pregnancy in a woman with cyclic angioedema and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:497-9.
5. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: a case associated with T cell activation and cytokine production. *Ann Allergy*. 1993;70:243-8.
6. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J. Elevates serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood*. 1992;79:668-92.
7. Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Non-episodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology*. 1998;197:321-5.
8. García-Abujeta JL, Martín-Gil D, Martín M, López R, Suárez A, Rodríguez F, Jerez J, López-Hoyos M. Impaired type-1 activity and increased NK cells in Gleich's. *Allergy*. 2001;56:1221-5.
9. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel A.B. Increased Interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:491-6.
10. Romagnani S. Biology of human Th1 and Th2 cells. *J Clin Immunol*. 1995;15:121-9.
11. Minnicozzi M, Duran WN, Gleich GJ, Egan RW. Eosinophilia granule proteins increase microvascular macromolecular transport in the hamster cheek pouch. *J Immunol*. 1994;153:2664-70.
12. Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG. Mechanisms of steroid action and resistance. *J Endocrinology*. 2003;178:37-43.