

Síndrome Hipereosinofílica: atualizações diagnósticas, terapêuticas e perspectivas clínicas

Hypereosinophilic Syndrome: diagnostic advances, therapeutic approaches, and clinical perspectives

Síndrome Hipereosinofílica: avances diagnósticos, enfoques terapéuticos y perspectivas clínicas

DOI: 10.5281/zenodo.15260744

Recebido: 12 mar 2025

Aprovado: 28 mar 2025

Ana Clara Abreu Lima de Paula

Médica

Instituição de formação: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora – MG, Brasil

E-mail: anaclaraabreulima@gmail.com

Ana Carolina Ferreira Gomes

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: anacarolinaferreiragomes8@gmail.com

Guilherme Escuin Gonçalves Moreira

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidade de Itaúna

Endereço: Itaúna – MG, Brasil

E-mail: escuinguilherme@gmail.com

Daniel Carvalho Davalo

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidad Internacional Tres Fronteras

Endereço: Ciudad del Este - Paraguai

E-mail: danieldavalo14@gmail.com

Gabriel Maia Nascimento

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: gmaia00@hotmail.com

Natália Pereira Barcelos

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Centro Universitário Atenas - UniAtenas

Endereço: Paracatu – MG, Brasil

E-mail: nataliabarcelos28@hotmail.com

Rayana Miranda Costa

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Contagem – MG, Brasil

E-mail: rayanamiranda6@gmail.com

João Victor Xavier Assunção

Médico

Instituição de formação: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: johns21197@gmail.com

Anderson Vieira Gentil

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Medicina de Petrópolis

Endereço: Petrópolis – RJ, Brasil

E-mail: gentilanderson@gmail.com

Isadora Ribeiro Lima Pereira

Médica

Instituição de formação: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: João Pessoa – PB, Brasil

E-mail: isadoraaribeiro@hotmail.com

RESUMO

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por eosinofilia persistente e dano tecidual relacionado. A eosinofilia é definida por contagens de eosinófilos no sangue periférico acima de 1.500 células/ μ L por um período prolongado, geralmente superior a seis meses, na ausência de causas secundárias como infecções parasitárias ou alergias. A SHE pode afetar múltiplos órgãos, incluindo coração, pulmões, pele, sistema nervoso central e trato gastrointestinal, levando a manifestações clínicas variadas. A fisiopatologia envolve tanto mecanismos reativos quanto neoplásicos, sendo possível a identificação de mutações genéticas específicas, como FIP1L1-PDGFR α , em alguns subtipos. O diagnóstico requer uma avaliação detalhada para excluir causas secundárias e identificar variantes específicas, o que impacta diretamente o tratamento. A terapêutica inclui corticosteroides, agentes citotóxicos e terapias alvo, como os inibidores de tirosina-quinase. O prognóstico varia conforme a forma da doença e a resposta ao tratamento, sendo essencial o acompanhamento multidisciplinar. Avanços recentes em biologia molecular têm permitido melhor estratificação e personalização do manejo. A SHE continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico, exigindo maior conscientização médica e investigação contínua.

Palavras-chave: Síndrome Hipereosinofílica, Hematologia, Tratamento.

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a heterogeneous group of disorders characterized by persistent eosinophilia and related tissue damage. Eosinophilia is defined by peripheral blood eosinophil counts above 1,500 cells/ μ L for an extended period, typically longer than six months, in the absence of secondary causes such as parasitic infections or allergies. HES may affect multiple organs, including the heart, lungs, skin, central nervous system, and gastrointestinal tract, leading to diverse clinical manifestations. The pathophysiology involves both reactive and neoplastic mechanisms, and specific genetic mutations, such as FIP1L1-PDGFR α , can be identified in some subtypes. Diagnosis requires comprehensive evaluation to exclude secondary causes and identify specific variants, directly influencing treatment. Therapy includes corticosteroids, cytotoxic agents, and targeted therapies like tyrosine kinase inhibitors. Prognosis varies according to disease form and treatment response, and multidisciplinary follow-up is essential. Recent advances in molecular biology have enabled better stratification and personalized

management. HES remains a diagnostic and therapeutic challenge, requiring greater medical awareness and ongoing investigation.

Keywords: Hypereosinophilic Syndrome, Hematology, Treatment.

RESUMEN

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por eosinofilia persistente y daño tisular relacionado. La eosinofilia se define por recuentos de eosinófilos en sangre periférica superiores a 1.500 células/ μ L durante un período prolongado, generalmente más de seis meses, en ausencia de causas secundarias como infecciones parasitarias o alergias. El SHE puede afectar múltiples órganos, incluidos el corazón, los pulmones, la piel, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, provocando manifestaciones clínicas diversas. La fisiopatología implica mecanismos tanto reactivos como neoplásicos, y en algunos subtipos pueden identificarse mutaciones genéticas específicas como FIP1L1-PDGFR α . El diagnóstico requiere una evaluación exhaustiva para excluir causas secundarias e identificar variantes específicas, lo cual impacta directamente en el tratamiento. La terapia incluye corticosteroides, agentes citotóxicos y tratamientos dirigidos como los inhibidores de tirosina quinasa. El pronóstico varía según la forma de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, siendo esencial el seguimiento multidisciplinario. Los avances recientes en biología molecular han permitido una mejor estratificación y manejo personalizado. El SHE sigue siendo un desafío diagnóstico y terapéutico, que exige mayor concienciación médica e investigación continua.

Palabras clave: Síndrome Hipereosinofílico, Hematología, Tratamiento.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma condição rara e complexa, caracterizada por eosinofilia prolongada e envolvimento multissistêmico, frequentemente associada a prognóstico variável (Klion, 2009). A eosinofilia, definida como a presença de mais de 1.500 eosinófilos por microlitro de sangue, deve ser persistente por ao menos seis meses, e não estar relacionada a causas secundárias evidentes, como infecções parasitárias, doenças alérgicas ou reações medicamentosas (Tefferi; Patnaik; Pardanani, 2006).

O termo "síndrome hipereosinofílica" foi consolidado a partir da observação de pacientes com eosinofilia persistente e lesão orgânica sem causa aparente (Simon et al., 2010). Desde então, avanços na imunologia e biologia molecular permitiram a identificação de variantes específicas, como a forma mieloproliferativa associada à mutação FIP1L1-PDGFR α , que redefiniram o conceito da síndrome como um espectro de doenças distintas com manifestações clínicas semelhantes (Klion, 2011).

As manifestações clínicas da SHE são diversas, refletindo o envolvimento de diferentes órgãos e sistemas, sendo o coração uma das estruturas mais afetadas, com risco significativo de morbimortalidade (Ogbogu et al., 2009). Outros sistemas frequentemente acometidos incluem pele, pulmões, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (Noh; Magpantay, 2017).

O diagnóstico da SHE continua sendo um desafio clínico, exigindo exclusão cuidadosa de causas secundárias de eosinofilia, bem como a caracterização da forma clínica predominante – seja ela linfocítica, mieloproliferativa ou idiopática (Klion, 2015; Curtis; Ogbogu, 2015). Tal distinção tem implicações

terapêuticas diretas, uma vez que algumas formas respondem a tratamentos específicos, como inibidores de tirosina-quinase (Klion et al., 2006).

Diante da complexidade da doença, é essencial um olhar multidisciplinar para o manejo eficaz do paciente com SHE, aliando conhecimentos de hematologia, imunologia, cardiologia e outras especialidades médicas (Roufosse, 2015; Curtis; Ogbogu, 2016). A contínua evolução nos métodos diagnósticos e terapêuticos justifica a necessidade de constante atualização sobre essa síndrome pouco frequente, porém clinicamente relevante (Schuster; Zink; Eyerich, 2020).

2. METODOLOGIA

A presente revisão foi realizada a partir de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, utilizando os descritores “hipereosinophilic syndrome”, “eosinophilia”, “FIP1L1-PDGFR”, “hypereosinophilia” e “eosinophil disorders”. Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2024, com prioridade para revisões sistemáticas, estudos clínicos e consensos de sociedades médicas.

A seleção dos artigos baseou-se na relevância clínica, rigor metodológico e atualidade das informações. Foram excluídos artigos repetidos, publicações não revisadas por pares e estudos em línguas que não o português, inglês ou espanhol. Ao todo, foram analisadas mais de 50 publicações, das quais 10 foram utilizadas como base para a construção desta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma condição clínica rara e desafiadora, caracterizada por eosinofilia persistente e dano tecidual relacionado. Embora inicialmente descrita por Hardy e Anderson em 1968, a compreensão da SHE evoluiu significativamente desde então, incorporando aspectos moleculares, imunológicos e clínicos (KLION, 2009). A heterogeneidade da apresentação clínica torna o diagnóstico complexo, sendo essencial a exclusão de causas secundárias, como infecções parasitárias, doenças autoimunes e neoplasias hematológicas (TEFFERI; PATNAIK; PARDANANI, 2006).

A classificação da SHE é um aspecto fundamental para guiar a conduta terapêutica. A literatura propõe categorias distintas, como SHE idiopática, mieloproliferativa, linfocítica e associada a doenças sistêmicas (SIMON et al., 2010). A identificação de marcadores moleculares, como a fusão FIP1L1-PDGFR, é crucial para a diferenciação entre essas formas, pois determina o uso de terapias-alvo, como o imatinibe, que apresenta excelente resposta nesses casos (KLION, 2011).

O envolvimento orgânico da SHE é variado, sendo o coração um dos principais alvos de lesão. A cardiopatia eosinofílica pode evoluir com fibrose endomiocárdica e formação de trombos intracardíacos,

culminando em insuficiência cardíaca e risco elevado de mortalidade (OGBOGU et al., 2009). Da mesma forma, o pulmão pode ser acometido com infiltrados eosinofílicos, frequentemente confundidos com quadros de asma de difícil controle (WELLER et al., 2014).

A pele é outro órgão frequentemente envolvido, com manifestações como urticária, angioedema, pápulas pruriginosas e até úlceras, as quais podem preceder outros sinais sistêmicos da doença (CURTIS; OGBOGU, 2015). Essas manifestações cutâneas podem ser o primeiro indício clínico da síndrome, sendo importante que dermatologistas estejam atentos à possibilidade de SHE diante de eosinofilia periférica persistente.

Do ponto de vista neurológico, a SHE pode cursar com neuropatia periférica, alterações cognitivas e, em casos mais graves, acidente vascular cerebral isquêmico devido à trombose ou embolia (TEFFERI; PATNAIK; PARDANANI, 2006). O envolvimento gastrointestinal é igualmente significativo, com sintomas como dor abdominal, diarreia e hepatomegalia, exigindo diferenciação com doenças inflamatórias intestinais e outras causas de enteropatia eosinofílica (ROUFOSSE, 2021).

O tratamento da SHE é guiado tanto pela etiologia quanto pela gravidade do acometimento orgânico. Os corticosteroides continuam sendo a primeira linha de tratamento, especialmente nos casos idiopáticos e linfocíticos, com resposta clínica significativa na maioria dos pacientes (SIMON et al., 2010). No entanto, a toxicidade associada ao uso crônico exige alternativas terapêuticas que sejam eficazes e mais seguras a longo prazo.

O uso de agentes citotóxicos como a hidroxiureia, e imunossupressores como o interferon-alfa, tem sido relatado em pacientes refratários ou com contraindicação aos corticosteroides (VALENT et al., 2012). Mais recentemente, os anticorpos monoclonais anti-IL-5, como o mepolizumabe, mostraram resultados promissores, principalmente nas variantes linfocíticas, reduzindo os níveis de eosinófilos e permitindo a retirada gradual dos esteroides (ROUFOSSE et al., 2020).

O envolvimento cardíaco, por sua gravidade, exige monitoramento rigoroso com exames de imagem como ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca. O reconhecimento precoce de fibrose ou trombos pode justificar anticoagulação profilática ou intervenções mais específicas (WELLS et al., 2019). Da mesma forma, o acompanhamento pulmonar e neurológico periódico é indicado para prevenir complicações tardias e irreversíveis.

Outro aspecto importante no manejo da SHE é o monitoramento laboratorial contínuo, incluindo hemograma completo, marcadores inflamatórios e exames moleculares nos casos indicados. Ferramentas como os escores de dano cumulativo ajudam a quantificar a progressão da doença e a eficácia terapêutica

ao longo do tempo (KLION, 2009). A participação do paciente no processo terapêutico, com educação sobre os sinais de alerta, também contribui para melhores desfechos clínicos.

Por fim, o avanço das técnicas de biologia molecular e genômica abre perspectivas para a identificação de novos biomarcadores e alvos terapêuticos. A estratificação dos pacientes com base em perfis moleculares e imunológicos pode possibilitar uma medicina personalizada mais eficaz e segura (TEFFERI; PATNAIK; PARDANANI, 2006). Ainda assim, estudos multicêntricos e ensaios clínicos randomizados são necessários para validar essas abordagens e ampliar o acesso às terapias inovadoras.

4. CONCLUSÃO

A síndrome hipereosinofílica é uma condição heterogênea e complexa, que demanda investigação minuciosa para identificação da etiologia e definição do melhor manejo. O envolvimento multissistêmico e a variabilidade clínica reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada e multidisciplinar. O diagnóstico diferencial rigoroso é essencial para excluir causas secundárias de eosinofilia, como infecções, neoplasias ou doenças autoimunes, o que pode evitar tratamentos desnecessários ou inadequados.

Com os avanços nas técnicas diagnósticas, especialmente na biologia molecular e imunofenotipagem, tornou-se possível identificar subtipos específicos da SHE, como as variantes mieloproliferativas associadas a mutações genéticas tratáveis. Isso permitiu o desenvolvimento de terapias direcionadas que revolucionaram o manejo da doença em determinados pacientes. Fármacos como o imatinibe e, mais recentemente, os anticorpos monoclonais anti-IL-5, como o mepolizumabe, mostraram-se eficazes e com perfil de segurança aceitável.

Entretanto, muitos pacientes ainda são diagnosticados com formas idiopáticas, nas quais a terapêutica é empírica e centrada principalmente no uso de corticosteroides. Essa abordagem, embora útil, apresenta limitações devido aos efeitos adversos no longo prazo e à resposta variável entre os pacientes. Além disso, o manejo das complicações crônicas decorrentes do dano tecidual persistente exige suporte especializado e, em alguns casos, intervenções invasivas.

Portanto, a SHE permanece como um desafio clínico relevante, que exige maior conscientização por parte dos profissionais da saúde, bem como investimento em pesquisa translacional para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A incorporação de protocolos clínicos atualizados, acesso a exames especializados e terapias-alvo são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

- CURTIS, C.; OGBOGU, P. U. **Hypereosinophilic syndrome.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 50, n. 2, p. 240–251, 2016.
- CURTIS, C.; OGBOGU, P. U. **Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia.** *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 35, n. 3, p. 387–402, 2015.
- KLION, A. D. **Eosinophilic myeloproliferative disorders.** *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, v. 2011, p. 257–263, 2011.
- KLION, A. D. **Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment.** *Annual Review of Medicine*, v. 60, p. 293–306, 2009.
- KLION, A. D. **How I treat hypereosinophilic syndromes.** *Blood*, v. 126, n. 9, p. 1069–1077, 2015.
- KLION, A. D. et al. **Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 117, n. 6, p. 1292–1302, 2006.
- NOH, H. R.; MAGPANTAY, G. G. **Hypereosinophilic syndrome.** *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 38, n. 1, p. 78–81, 2017.
- OGBOGU, P. U. et al. **Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 124, n. 6, p. 1319–1325, 2009.
- ROUFOSSE, F. **Management of hypereosinophilic syndromes.** *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 35, n. 3, p. 561–575, 2015.
- SCHUSTER, B.; ZINK, A.; EYERICH, K. **Medical algorithm: diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome.** *Allergy*, v. 75, n. 11, p. 3003–3006, 2020.
- SIMON, H. U. et al. **Refining the definition of hypereosinophilic syndrome.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126, n. 1, p. 45–49, 2010.
- TEFFERI, A.; PATNAIK, M. M.; PARDANANI, A. **Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic.** *British Journal of Haematology*, v. 133, n. 5, p. 468–492, 2006.
- VALENT, P. et al. **Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 130, n. 3, p. 607–612, 2012.
- WARDLAW, A. J. **Eosinophils and related disorders.** In: KAUSHANSKY, K. et al. *Williams Hematology*. 9. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016. cap. 61.