

11227

56
2oj-



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Hospital General "Adolfo López Mateos"
I. S. S. S. T. E.

**"SINDROME HIPEREOSINOFILICO TRATADO
CON INTERFERON-ALFA.
INFORME DE UN CASO Y REVISION
DE LA LITERATURA"**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el titulo de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
presenta
DR. LUIS A. MEILLON GARCIA

México, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION.....	1
II. RESUMEN DEL CASO.....	5
III. DISCUSION.....	14
IV. CONCLUSIONES.....	24
V. BIBLIOGRAFIA.....	26

I. INTRODUCCION

El aumento en el número de eosinófilos circulantes o eosinofilia es un evento frecuente producido por una gran variedad de causas⁽¹⁾. Cuando el número de eosinófilos en sangre periférica es igual o mayor a $1.5 \times 10^9/l$, se suele denominar hipereosinofilia⁽²⁾.

En 1968, Hardy y Anderson informaron que, independientemente de las causas que condicionaban la hipereosinofilia, todas ellas se asociaban a complicaciones semejantes, y por ello decidieron agruparlas con el nombre de Síndrome Hipereosinofílico (SHE)⁽³⁾. Siete años después Chusid confirmó lo anterior pero limitó el diagnóstico de SHE a aquellos pacientes en los que no podía ser demostrada la causa de la hipereosinofilia⁽⁴⁾. Desde entonces el término SHE primario o idiopático se aplica cuando existen las siguientes condiciones: Eosinofilia igual o mayor de $1.5 \times 10^9/l$, que persista por lo menos 6 meses o que sea fatal en un lapso de tiempo mas corto, que ocasione disfunción orgánica y que no tenga causa demostrable.

No obstante lo anterior, es de particular interés que existan varios casos de hipereosinofilia secundaria en donde la disfunción o el daño orgánico son exactamente del mismo tipo que los que se presentan en el SHE primario tanto en su variedad, como en la gravedad de los mismos, de tal forma que en esas circunstancias la morbimortalidad está más provocada por los efectos de la hipereosinofilia que por el padecimiento que le dió origen⁶⁷. Aún mas, no es raro que una enfermedad alérgica o parasitaria preceda a la aparición del SHE⁶⁷, e incluso en los SHE idiopáticos, si se investiga a fondo una causa oculta que los explique, suele encontrarse en la mayoría de los casos, algún indicio de tipo alérgico, inmunológico o neoplásico⁶⁸. Así pues, el término idiopático dependerá de qué tan profunda, intencionada o repetidamente se busque la causa de la hipereosinofilia.

En los enfermos de SHE secundario el tratamiento o eliminación de la causa de la hipereosinofilia se acompaña generalmente de la desaparición rápida de la eosinofilia; sin embargo, existe la posibilidad de que un estímulo eosinopoyético inicial pueda originar una respuesta tardía y exagerada persistente⁶⁹.

Además de atacar la causa de la hipereosinofilia, cuando ésto

es posible, es fundamental evitar el daño tisular y las complicaciones que origina en forma directa o indirecta la hiperproliferación de eosinófilos. Por lo tanto, cuando existen síntomas o signos de disfunción orgánica atribuible a la hipereosinofilia, es de gran importancia el tratamiento precoz que limite o prevenga una mayor morbimortalidad.

Existen varios medicamentos que son útiles en el tratamiento del SHE. Para su empleo debe tomarse en cuenta la gravedad del síndrome^(8,9) así como los efectos adversos de los fármacos. Los corticosteroides representan el tratamiento mas usado^(6,8) ya sea en forma aislada o en conjunto con citotóxicos, de los cuales la hidroxiurea es la que mejores resultados ha dado^(1,6,8), aunque desafortunadamente, existen algunos enfermos en los que no hay respuesta al tratamiento anteriormente mencionado, o bien, los efectos adversos de los medicamentos obstaculizan su empleo. Recientemente se han estado utilizando otro tipo de fármacos que producen inmunomodulación o inmunosupresión tales como la Ciclosporina A^(10,11,12) y el Interferón-Alfa (IFN- α), el cual actúa a través de mecanismos múltiples^(13,14,15,16).

En este trabajo informaremos del caso de un paciente con SHE secundario grave, quien después de no tener una respuesta idónea a varios tratamientos, respondió en forma sorprendente al empleo del IFN- α .

II. RESUMEN DEL CASO

Paciente masculino de 37 años de edad quien como único antecedente de importancia tenía el de ingerir berros.

Inició su padecimiento con mareos, fotopsias, visión borrosa, cefalea y vómito de dos semanas de evolución. La exploración física era normal.

En los exámenes de laboratorio se encontró leucocitosis de $45 \times 10^9 / l$ con 80% de eosinófilos ($36 \times 10^9 / l$), mientras que el resto de la biometría hemática y otros estudios como SMA-12, electroforesis de proteínas, IgG, IgM, IgA, IgE, complejos inmunes circulantes, anticuerpos antinucleares, fosfatasa alcalina leucocitaria, B12 sérica y EGO, al igual que una radiografía de tórax y un ecocardiograma, fueron normales. La TAC de abdomen mostró esplenomegalia leve. La médula ósea era hiper celular y tenía como única alteración un incremento del 45% en los eosinófilos, los cuales eran de aspecto normal. El cariotipo fue normal. Se encontró *Trichuris trichura* en el coproparasitoscópico y se dieron mebendazol y prednisona, con lo que los eosinófilos descendieron a $0.7 \times 10^9 / l$ y los

síntomas desaparecieron, por lo que se redujo progresivamente la prednisona en los tres meses siguientes.

Dos semanas después de suspender los corticosteroides, los eosinófilos volvieron a elevarse hasta $2.5 \times 10^8 /l$ y se encontró entonces, una serología para fasciola intensamente positiva, por lo que se administró praziquantel a dosis de 3 g/d por 15 días; esta dosis se repitió dos meses más tarde porque los eosinófilos continuaban ascendiendo ($4.8 \times 10^8 /l$). Quince días después reinició con cefalea, náusea, vértigo y los leucocitos ascendieron a $134 \times 10^3 /l$ con $115 \times 10^8 /l$ eosinófilos, por lo que se hospitalizó. La exploración física y estudios de laboratorio fueron semejantes a los del inicio del padecimiento. Una TAC de cráneo fue normal y la de abdomen no tuvo cambios respecto a la previa.

Se inició tratamiento con hidrocortisona 800 mg/d e hidroxiurea 1.5 g/d y aunque a las 72 horas los eosinófilos descendieron a $88 \times 10^8 /l$, aparecieron fiebre, broncoespasmo e infiltrados pulmonares progresivos (Figura 1), elevación de la creatinina, arritmia con lesión subendocárdica anterior (Figura 2), lesiones hemorrágicas subungueales, diarrea, dolor

abdominal y trastornos neurológicos múltiples y cambiantes, indiferencia al medio, comportamiento psicótico, hemiparesia corporal izquierda, hiperreflexia, convulsiones e incontinencia anal. El ecocardiograma mostró engrosamiento del septum y de la pared posterior del ventrículo izquierdo sin evidencia de trombos (Figura 3). El electroencefalograma reveló disfunción subcortical no paroxística. Se agregaron antibióticos, heparina, dipiridamol, difenilhidantoína y mebendazol. Los eosinófilos que habían descendido a $22 \times 10^6 /l$ se elevaron nuevamente a $55 \times 10^6 /l$, por lo que se indicaron dos leucoféresis y se inició con IFN- α por vía subcutánea a dosis de 3×10^6 U/d por 3 días, con lo que disminuyeron en 72 horas a valores cercanos a lo normal (Gráfica 1) y las manifestaciones clínicas mejoraron con excepción del cuadro neurológico, por lo que se efectuó una Resonancia Magnética Nuclear de cráneo en la que se observaron múltiples áreas focales de incremento en la señal T2 que afectaban la materia blanca del cerebro y del cerebelo (Figura 4). Entonces fue trasladado a EUA en donde persistió con las alteraciones neurológicas ya descritas y con exacerbación de los trastornos de conducta que ameritaron tratamiento con tranquilizantes mayores. Allá se efectuaron múltiples

estudios de laboratorio que resultaron normales. Los eosinófilos estaban en $4 \times 10^6 /l$ y los estudios serológicos para varias parasitosis excepto para fasciola fueron negativos. El estudio de médula ósea solamente ratificó la presencia de eosinofilia y el análisis del cariotipo fue nuevamente normal. Recibió entonces prednisona y luego metilprednisolona con lo que las manifestaciones neurológicas remitieron al cumplirse 10 días de estancia en EUA.

Inmediatamente después de su regreso a México reaparecieron los trastornos de conducta y los eosinófilos nuevamente se incrementaron. Debido a que el tratamiento con hidrocortisona e hidroxiurea, no produjo resultado, se administró IFN- α , sólo que en ésta ocasión a dosis de 4×10^6 U/d durante 4 días, al final de lo cual los eosinófilos habían disminuido a $1.1 \times 10^6 /l$ (Gráfica 2), teniendo una notable mejoría de las manifestaciones clínicas, incluso las neurológicas. Finalmente salió del hospital con tratamiento a base de prednisona, hidroxiurea, cumarínicos y tranquilizantes.

Durante los siguientes seis meses la evolución se caracterizó por la persistencia de la eosinofilia, misma que se ha mantenido en límites cercanos a lo normal gracias al empleo de hidroxiurea y prednisona (Gráfica 3). La dosis de estos fármacos se redujo en una ocasión pero luego tuvo que retomarse ya que los eosinófilos comenzaban de nuevo a elevarse; esto último a pesar de que las reacciones serológicas parasitarias iban en descenso progresivo. El paciente se ha mantenido asintomático y sus niveles de complejos inmunes y de IgE han permanecido normales.



Figura 1. Rx de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales de predominio izquierdo.

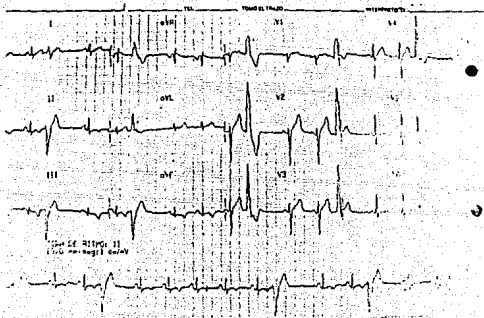


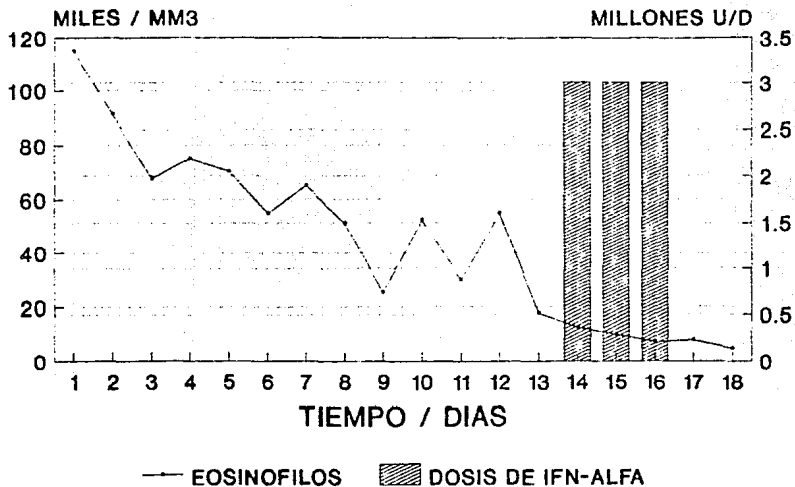
Figura 2. Alteraciones electrocardiográficas del paciente.



Figura 3. Ecocardiograma que muestra engrosamiento del septum y de la pared posterior del ventrículo izquierdo sin evidencia de trombos.

GRAFICA 1

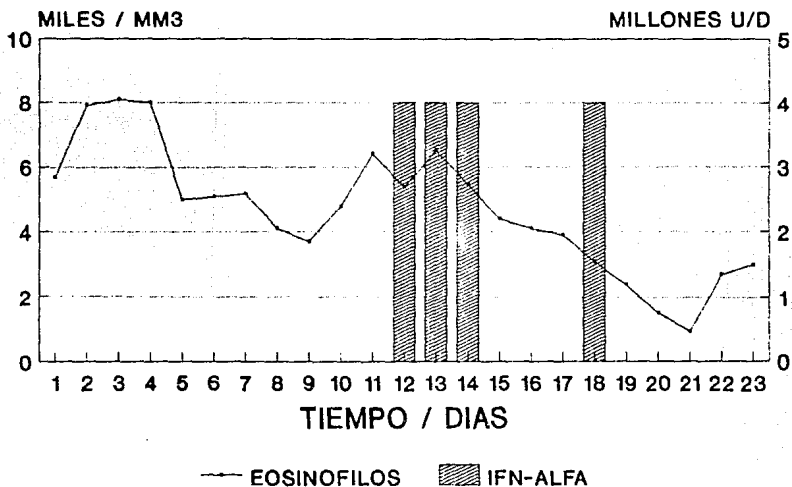
NIVEL DE EOSINOFILOS



PRIMERA ADMISION HOSPITALARIA

GRAFICA 2

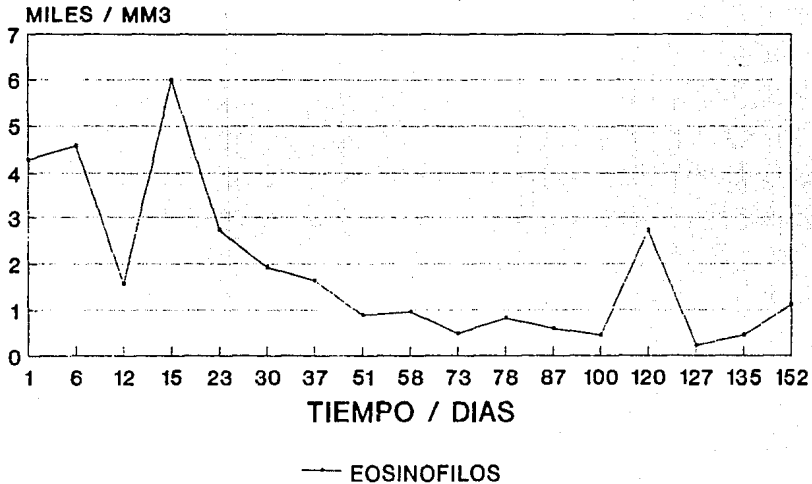
NIVEL DE EOSINOFILOS



SEGUNDA ADMISION HOSPITALARIA

GRAFICA 3

NIVEL DE EOSINOFILOS



SEGUIMIENTO POST-HOSPITALARIO

III. DISCUSION

Este caso es representativo de un SHE en donde existe afección importante de varios órganos debida a la infiltración de los eosinófilos y/o de sus productos.

Origen del SHE. Por la presencia de reacciones serológicas intensamente positivas para fasciolosis, el presente caso no puede catalogarse como SHE primario o idiopático, pues como se mencionó, tal denominación se hace únicamente cuando luego de una búsqueda extensa, no se encuentra causa alguna de la eosinofilia⁽²⁾.

Llaman la atención sin embargo, las cifras tan elevadas de eosinófilos que llegó a tener el enfermo, ya que si bien las parasitosis se encuentran entre las causas de eosinofilia que originan las mayores elevaciones en la cuenta de eosinófilos⁽³⁾, es raro encontrar mas de $100 \times 10^9/l$ de ellos en algún momento de su evolución. Es también extraño que a pesar de que las reacciones serológicas para fasciola y otros parásitos vayan en descenso (Tabla 1), los eosinófilos persisten con tendencia a elevarse, y que incluso se requiera

de dosis significativas de hidroxuurea y prednisona para mantener los eosinófilos en cifras cercanas a lo normal.

TABLA 1

ESTUDIOS SEROLOGICOS POR HEMAGLUTINACION

PARA PARASITOSIS TISULAR

ESTUDIOS*

PARASITOSIS	1	2	3	4	5	6
FASCIOSIS	1:4096	1:4096	1:64	1:64	1:16	1:128
FILARIASIS		1:2048	1:2048	1:1024	1:512	1:256
TRIQUEINOSIS		1:1024	1:512	1:512	1:256	1:4
HIDATIDOSIS		1:512	1:256	1:1024	1:512	1:128
ESQUISTOSOMIASIS		1:512	1:256	1:128	1:128	1:64

* ESTUDIO 1: Primer examen después del diagnóstico de la hipereosinofilia.

ESTUDIO 2: Cuatro meses después del estudio 1.

ESTUDIO 3,4,5: Mensuales.

ESTUDIO 6: Cuatro meses después del estudio 5.

Para explicar lo anterior es posible que además de la fasciolosis existan otras causas, para las que no hay evidencia, que estén produciendo la hipereosinofilia, pues los estudios de control han resultado negativos o normales para la presencia de complejos inmunes circulantes, IgE, etc. Tampoco hay algún indicio para considerar un padecimiento mieloproliferativo; así mismo, no es posible descartar que el tratamiento antiparasitario haya disminuido, pero no eliminado en su totalidad, la fasciolosis, o bien que existiera reinfección. Ambas situaciones son poco probables ya que los títulos serológicos han ido en descenso. Por otro lado, cabe la posibilidad de que haya sido la parasitosis el evento que desencadenó el incremento de eosinófilos, y que actualmente persista un estímulo eosinopoyético tardío que produzca la tendencia a la hipereosinofilia. Apoyando esto último existen informes de SHE primarios que fueron precedidos por una parasitosis⁽⁷⁾.

Desafortunadamente no hay un método preciso y confiable que permita distinguir entre un SHE secundario y uno primario, por lo que a pesar de que como primera posibilidad éste caso sea de tipo secundario a la parasitosis, será el seguimiento

lo que determine su precisa caracterización.

Factores Pronósticos del SHE. Independientemente de si existe o no una causa identificable que explique la hipereosinofilia, algunos datos poseen valor pronóstico en la morbimortalidad del SHE, los cuales permiten decidir si es conveniente el empleo de algún tratamiento así como si se debe incluir solo corticosteroides o bien se deben agregar fármacos citotóxicos. A éste respecto, el Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas de Estados Unidos, publicó en 1981 un sistema de puntaje que toma en cuenta tanto los parámetros clínicos⁽⁸⁾, como son la extensión y gravedad de los síntomas y signos del paciente, como los parámetros hematológicos⁽⁹⁾, especialmente los de sangre periférica y médula ósea, orientadores hacia un padecimiento mieloproliferativo. Si aplicamos éste puntaje al paciente obtendríamos una cifra baja y por lo tanto, de buen pronóstico en cuanto a la escala hematológica, pues en éste enfermo no hay criterios de un padecimiento mieloproliferativo; no obstante, en la escala clínica se tendría un puntaje sumamente alto y de mal pronóstico debido a la extensión y gravedad de las manifestaciones clínicas.

Dentro de los criterios pronósticos en el SHE ocupa un sitio relevante la presencia y magnitud del daño cardiaco ocasionado por los eosinófilos, pues éste es el principal motivo de morbimortalidad en los pacientes con SHE. Los estudios por autopsia de corazones de pacientes fallecidos por SHE primario y secundario son semejantes, por lo que el común denominador de la lesión cardiaca parece ser la hipereosinofilia en sí, y no algún otro factor no identificado⁽⁴⁾.

Se ha mencionado además que algunas características de los eosinófilos tienen valor a futuro ya que se relacionan con la tendencia a desarrollar cardiopatías y con la agresividad del síndrome, independientemente de su topología primaria o secundaria. Entre estas características se han mencionado la presencia de eosinófilos vacuolados e hipogranulares^(17,18,20), los cuales deben ser buscados en sangre periférica pues en la médula ósea no suelen encontrarse⁽⁶⁾. Parece ser que el motivo de tales alteraciones morfológicas es la activación de los eosinófilos, teoría que es apoyada por un trabajo reciente en donde un anticuerpo monoclonal reaccionaba con eosinófilos de pacientes con SHE o con asma pero no con eosinófilos de personas

sanas⁽¹¹⁾. Existe, no obstante, otro estudio en donde las alteraciones del ecocardiograma son más frecuentes en el SHE idiopático a pesar de que algunos pacientes de éste grupo no tuvieron síntomas cardiacos⁽¹²⁾; sin embargo, dichos pacientes tenían cuentas de eosinófilos mas altas que los que tenían SHE secundario. Harley y colaboradores señalan varias características que favorecen la presencia de cardiopatía en el SHE y que poseen significancia estadística: sexo masculino, esplenomegalia, HLA-Bw44 positivo, trombocitopenia, B12 sérica elevada, eosinófilos vacuolados o hipogranulares, precursores mieloides anormales en sangre periférica, mielofibrosis y disminución de los megacariocitos en la médula ósea. De todas ellas, el paciente de éste caso sólo tenía las dos primeras.

Tratamiento del SHE. Como fue mencionado en la introducción, el origen del SHE pierde en varios casos importancia, ya que el daño tisular así como la gravedad del padecimiento están influidas por el grado de la hipereosinofilia y no por la presencia o ausencia de un padecimiento subyacente. Por lo anterior resulta especialmente importante controlar y disminuir la hipereosinofilia de la manera más efectiva posible.

En el presente caso, a pesar de que se habían empleado los medicamentos más efectivos para tratar el SHE, tales como la prednisona y la hidroxiurea, no se había logrado controlar en forma satisfactoria la enfermedad, hasta que se recurrió a la leucoféresis, la cual hizo que descendiera la cifra de eosinófilos pero no corrigió las manifestaciones clínicas del enfermo.

El uso del IFN- α tuvo efectos extraordinarios en las dos veces en que se aplicó pues logró un rápido decremento de los eosinófilos y mejoró sustancialmente los síntomas y signos del paciente, permitiendo un tratamiento de sostén con prednisona e hidroxiurea que lo ha mantenido asintomático.

Revisión de la literatura. Utilizando el sistema MEDLINE se buscó, en los últimos cinco años, información acerca de pacientes de SHE tratados con IFN- α , encontrándose solamente dos casos^(24,25). Ambos pacientes eran hombres adultos, uno de 34 y otro de 41 años de edad, con SHE idiopático, afección multiorgánica que incluía cardiopatía y esplenomegalia y cuya cuenta de eosinófilos en sangre periférica estaba entre 3 y 4 x 10⁹/l. En ellos se utilizó tratamiento citotóxico con

hidroxiurea con o sin prednisona limitándose el empleo de dosis mayores de hidroxiurea por la presencia de trombocitopenia. Así mismo se usaron entre $4-8 \times 10^6$ U/d de IFN- α por vía subcutánea, logrando en ambos enfermos mejoría significativa de las manifestaciones clínicas y descenso rápido de los eosinófilos hasta valores normales. Han continuado con IFN- α a dosis de mantenimiento de 3×10^6 U/d con lo que no han reaparecido los síntomas y los eosinófilos han permanecido dentro de rango normal.

Empleo del IFN- α . El IFN- α pertenece a una familia de glicoproteínas con potentes actividades anti-virales, anti-tumor e inmunomoduladoras llamadas interferones. Gracias a la tecnología de DNA recombinante ha sido posible obtener grandes cantidades de IFN- α y con ello poder usarlo en el tratamiento de diversos padecimientos, entre ellos, la Leucemia Granulocítica Crónica en la que produce regresión de la leucocitosis hasta valores normales^(26,27). Tal efecto se explica por las actividades biológicas del IFN- α , en particular, las moduladoras de la hemopoyesis y las anti-tumorales⁽²⁸⁾. Dentro de las primeras es importante el efecto inhibitor dosis-dependiente sobre la unidad formadora

de colonias de serie mielóide (CFU-GEMM⁽²⁹⁾), que da origen a la unidad formadora de colonias de eosinófilos (CFU-E). En el caso de los efectos anti-tumorales destacan algunos que actúan directamente sobre las células como son la prolongación del ciclo celular, la reversión del fenotipo maligno y la disminución en la expresión de oncogenes, así como otros que se ejercen en forma indirecta como la inhibición de virus oncogénicos y el aumento de la actividad de células asesinas naturales. Cuáles de estos efectos son responsables del beneficio del IFN- α en el SHE, no es posible precisarlo, aunque la inhibición de la eosinófilopoyesis resulta uno de los más probables. Además de los efectos mencionados, el IFN- α posee una función inmunomoduladora; esto puede ser especialmente importante pues se conoce que los linfocitos T juegan un papel primordial en la proliferación y quimiotaxis de los eosinófilos^(30,31,32) a través de la producción de diversas linfocinas como IL-3 e IL-5⁽³³⁾, las cuales actúan induciendo la expresión de antígenos de membrana como el del receptor de IL-2 y CD4. El IFN- α puede ejercer su efecto en el SHE por medio de actividades ya estudiadas como la regulación de los linfocitos T, la expresión de antígenos de membrana y, probablemente, por otros mecanismos desconocidos.

IV. CONCLUSIONES

1. Este es un caso de SHE grave y crónico con afección multisistémica que debido a las características de su presentación es difícil precisar su etiología verdadera.

2. El origen idiopático del SHE podría sospecharse con base en las siguientes observaciones: la magnitud y recurrencia de la eosinofilia, la gravedad y extensión de los órganos afectados, la búsqueda infructuosa de la *Fasciola* en los múltiples estudios de heces, la rareza de esta parasitosis inclusive en México, el hecho de no detectar en las distintas etapas de su evolución complejos inmunes circulantes ni la presencia de una IgE elevada característica de las parasitosis tisulares, y la necesidad de usar citotóxicos para mantener una cifra de eosinófilos cercana a lo normal.

No obstante, el título elevado de las reacciones serológicas para *Fasciola* en la etapa más sintomática del enfermo, determinan sin lugar a dudas la existencia de esta parasitosis y por ello, este SHE debiera clasificarse como secundario, si bien por ahora no es posible asegurar que tal parasitosis sea la única responsable de la hipereosinofilia.

3. La administración del IFN- α constituyó en este caso un recurso terapéutico muy útil, pues si bien es cierto que la gran masa de eosinófilos ya había sido disminuída con el uso de los corticosteroides, de la hidroxiurea y de la leucoféresis (de 140 a 20 x 10⁶/l), los hallazgos clínicos, especialmente los neurológicos, se controlaron hasta que se empleó el IFN- α , con el que además los eosinófilos descendieron a cifras cercanas a lo normal en las dos ocasiones en que se usó.

4. El IFN- α es una buena alternativa, en conjunto con los medicamentos tradicionales como corticoides e hidroxiurea, para el tratamiento de los pacientes con SHE, ya sea cuando es de origen primario como en los dos casos informados en la literatura, o bien secundario como se observó en el presente caso.

5. A pesar de que el nivel de eosinófilos era mucho mayor en el paciente que presentamos que en los casos a los que ya se hizo referencia^(24,25), éste respondió de igual manera con la administración de IFN- α .

V. BIBLIOGRAFIA

1. Zucker-Franklin D. Eosinopenia and eosinophilia. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds. Hematology. McGraw Hill pub. co. New York, 1991;845-9.
2. Ottesen EA, Cohen SG. The eosinophil, eosinophilia, and eosinophil-related disorders. In: Middleton JRE, Reed CE, Ellis EF, eds. Allergy, Principles and Practice. St. Louis: CV Mosby Co; 1978: 584-632.
3. Alfaham MA, Ferguson SD, Sihra B, Davies J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Arch Dis Child; 1987; 62:601-603.
4. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med. 1968; 68:1220-9.
5. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975;54:1-27.

6. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med.* 1982;97:78-92.
7. Spry CJF, Davies J, Tai PC et al. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med.* 1983;52:1-22.
8. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood.* 1981;58:1012-1020.
9. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical manifestations. *Blood.* 1981;58:1021-1026.
10. Thompson AW, Milton JI, Aldridge RD et al. Inhibition of drug-induced eosinophilia by cyclosporin A. *Scan J Immunol.* 1986;24:163.
11. Zabel P, Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Ann Hematol.* 1991;62:230-231.

12. Liezveld JL, Abboud CN. State of the art: the hypereosinophilic syndromes. *Blood Rev.* 1991;5:29-37.
13. Broxmeyer HE, Lu L, Platzner E et al. Comparative analysis of the influences of human gamma, alpha and beta interferons on human multipotential (CFU-GEMM), erythroid (BFU-E) and granulocyte-macrophage (CFU-GM) progenitor cells. *J Immunol.* 1983;131:1300-5.
14. Toy JL. The interferons. *Clin Exper Immunol.* 1983;54:1-13.
15. Paulnock DM, Borden EC. Modulation of immune functions by interferons. In: *Immunity to cancer*. New York, Academic Press. 1985:545-559.
16. Stewart WE, Blanchard DK. Interferons: cytostatic and immunomodulatory effects. In: *Immunity to cancer*. New York, Academic Press. 1985:545-59.
17. Spry CJF, Tai PC. Studies on blood eosinophils. II. Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol.* 1978;24:423-34.

18. Connell JT. Morphological changes in eosinophils in allergic disease. *J Allergy*. 1968;41:1-9.
19. Saran R. Cytoplasmic vacuoles of eosinophils in tropical pulmonary eosinophilia. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1283-5.
20. Tai PC, Spry CJF. Studies on blood eosinophils. I. Patients with a transient eosinophilia. *Clin Exp Immunol*. 1976;24:415-22.
21. Ochiai K, Iwamoto I, Takahashi H et al. Characteristics of anti-eosinophil monoclonal antibodies that recognizes granulocytes from patients with blood eosinophilia but not from subjects without eosinophilia. *Clin Exp Immunol*. 1991;84:283-8.
22. Pinar Sopena J, Candell Riera J, San José La Porte A et al. Manifestaciones ecocardiográficas en pacientes con hipereosinofilia. *Rev Esp Cardiol*. 1990;43:450-55.

23. Harley JB, Fauci AS, Gralnick HR. Noncardiovascular findings associated with heart disease in idiopathic hypereosinophilic syndrome. Am J Cardiol. 1983;52:321-4.

24. Zielinski RM, Lawrence WD. Interferon- α for the hypereosinophilic syndrome. Ann Intern Med. 1990;113:718-18.

25. Murphy PT, Fennely DF, Stuart M, O'Donnell. Alfa-Interferon in a case of hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 1990;75:619-20.

26. Steegmann JL, Pérez Sánchez M, Fernández Rañada JM. Interferón y leucemia mieloide crónica. Sangre. 1990;35:213-17.

27. Gutterman JU. The role of interferon in the treatment of hematologic malignancies. Sem Hematol. 1988;25(Supl.3):3-8.

28. Sikora K. Interferon and cancer. Plenum Press. New York, 1983.

29. De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J. Interferons and hematopoiesis. En: De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J ed. Interferons and other regulatory citokines. Nueva York: John Wiley. 1988;334-63.

30. Colley DG. Lymphocyte products. In: Mahmoud AAF, Austen KF, eds. The eosinophil in health and disease. New York: Grune & Stratton. 1980;293-309.

31. Colley DG. Lymphokine-related eosinophil responses. Lymphokine Rep. 1980;1:133-55.

32. Lobato-Mendizábal E, Ruiz Argüelles GJ, Marin López A. Síndrome hipereosinofílico idiopático o primario. Rev Invest Clin. 1988;40:391-8.

33. Pisani M, Ruocco V, Sacerdoti G. A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome. G Ital Dermatol Venereol. 1990;125:409-12.