

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: REVISÃO DE LITERATURA¹

HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: REVIEW OF LITERATURE

Alexandre Magno Moraes Duarte², Luciana Fontanari Krause³, Adriana Carpes⁴,
Dirce Stein Backes⁴ e Bianca Zimmermann Santos⁴

RESUMO

A síndrome hipereosinofílica (SHE) é definida como uma doença mieloproliferativa, com eosinofilia persistente acima de 1.500 eosinófilos/ μ L, em um período superior a seis meses. Para seu diagnóstico, é necessária a exclusão de causas secundárias de eosinofilia e envolvimento sintomático de múltiplos órgãos. Há falta de ensaios padronizados e precisos que determinem conclusivamente, *in vivo*, se a eosinofilia é consequência da liberação de citocinas. Também existem dificuldades na identificação de mutações causais diferentes da fusão gênica *FIPILI/PDGFRA*. A correta compreensão da fisiopatologia molecular da doença resultou na classificação de suas variantes, permitindo o maior direcionamento para o diagnóstico e tratamento com agentes terapêuticos específicos para cada subtipo. Apesar de progressos significativos na compreensão da patogênese, o nível atual de conhecimento ainda é insuficiente para formular uma nova e abrangente definição etiológica. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico crítico, baseado em casos de pacientes com síndrome hipereosinofílica, comparando os diferentes diagnósticos e as informações clínicas desses pacientes entre as descrições da literatura. A metodologia utilizada baseou-se em revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, desenvolvida no período entre abril a dezembro de 2011, nas bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs e Bireme, por meio de estudo dos artigos científicos originais publicados entre o período de 1975 a 2011. Esse estudo possibilitou a conclusão de que existe a necessidade de pesquisas moleculares para identificar as possíveis translocações e alterações envolvidas na síndrome hipereosinofílica, na tentativa de definir o melhor prognóstico e desenvolver terapias alternativas para o tratamento e cura dos pacientes.

Palavras-chave: eosinofilia, fusão gênica, doença mieloproliferativa, linfocítica.

ABSTRACT

The hypereosinophilic syndrome (SHE) is defined as a myeloproliferative disease, with a persistent eosinophilia above 1500 eosinophils/ μ L, in a period superior than six months. The exclusion of secondary causes and signs of involvement of multiple organs are necessary. There is a lack of standardized and precise practices that conclusively determine in vivo if the eosinophilia is a result of secreted cytokines. There are also difficulties in the identification of a causal event other than the FIPILI/PDGFRA fusion gene. The improvement of the molecular tools for diagnostic enabled a better understanding of the molecular physiopathology of the disease and resulted in the classification of the disease allowing the use of more specific therapeutic agents for each subtype. Despite the significant progress in the pathogenesis comprehension, the current level of knowledge is yet not enough to formulate a new and extensive etiological definition. The aim of this study was

¹ Trabalho Final de Curso - UNIFRA.

² Acadêmico do Curso de Biomedicina - UNIFRA.

³ Orientadora - UNIFRA. E-mail: lfontanari@yahoo.com.br

⁴ Docentes colaboradores - UNIFRA.

to perform a critical bibliographical survey on cases of patients with hypereosinophilic syndrome, comparing the diagnosed cases and their clinical information among the different descriptions available in the literature. The methodology used was based on literature review of descriptive exploratory type, developed from April to December of 2011, in the databases Scielo, PubMed, Lilacs and Bireme, through the study of original scientific articles published in the period of 1975-2011. This study allowed the conclusion that molecular studies are necessary to identify possible translocations and alterations involved in the hypereosinophilic syndrome in order to define the better prognosis and develop alternative therapies to the treatment and cure of the patients.

Keywords: eosinophilia, fusion gene, myeloproliferative disease, lymphocytic

INTRODUÇÃO

As doenças mieloproliferativas crônicas são constituídas por um conjunto de condições caracterizadas por produção desregulada de células sanguíneas, seja por um número excessivo de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, ou por seu funcionamento defeituoso. Em 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) expandiu a definição de doenças mieloproliferativas crônicas (DMC), incluindo também a síndrome hipereosinofílica (SHE). A SHE é definida como uma doença mieloproliferativa, caracterizada por inexplicada persistência de eosinofilia acima de 1.500 eosinófilos/ μ L, por um período superior a seis meses, com alterações citoplasmáticas dessas células, elevada eosinofilia absoluta no sangue periférico, presença de quadros febris e geralmente associada a lesões em múltiplos órgãos, como consequência da infiltração eosinofílica. É necessária a exclusão de causas secundárias de eosinofilia e ausência da detecção de anormalidades genéticas conhecidas em outras síndromes que diferem das encontradas na SHE, seja por pesquisa citogenética ou molecular (JUNIOR et al., 2010; ROUFOSSE; WELLER, 2010; BYSTROM et al., 2011).

Segundo Chusid et al. (1975) foram propostos três critérios para o diagnóstico: (1) eosinofilia persistente acima de 1.500 eosinófilos/ μ L por tempo superior a 6 meses, (2) falta de evidências para causas secundárias como parasitárias, alérgicas ou outras conhecidas de eosinofilia e (3) sinais e sintomas de disfunção orgânica mediada por eosinófilos (DULOHERY et al., 2011).

Apesar de progressos significativos na compreensão da patogênese de algumas formas de SHE, o entendimento ainda é insuficiente para formular uma nova e abrangente definição etiológica, sendo assim, a investigação adequada de distúrbios eosinofílicos fica cada vez mais dependente da identificação e classificação precisa dos pacientes com essa síndrome (SIMON et al., 2010). O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico crítico de casos de pacientes com síndrome hipereosinofílica, comparando os diagnósticos e as informações clínicas entre as diferentes descrições da literatura.

A justificativa desse trabalho foi desenvolver uma revisão abrangente dos diferentes casos descritos da SHE e das fusões gênicas identificadas para informar os profissionais de saúde sobre a melhor forma de conduta diagnóstica e, conseqüentemente, o emprego de terapias eficientes para a recuperação completa do paciente. Além de salientar a necessidade de novas pesquisas moleculares de casos de SHE, na tentativa de se encontrar novos alvos terapêuticos para a cura dessa síndrome.

METODOLOGIA

Essa revisão bibliográfica foi conduzida por meio de busca nos bancos de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Bireme, envolvendo os termos: “síndrome hipereosinofílica”, “fusão gênica *FIPILI/PDGFR*”, “doença mieloproliferativa” e seus respectivos descritores em inglês, “hypereosinophilic syndrome”, “*FIPILI/PDGFR* fusion gene”, “myeloproliferative disease”. Como critérios de inclusão, foram considerados os estudos que contemplassem o tema proposto, publicados em português ou inglês, no período entre 1975 a 2011.

DESENVOLVIMENTO

ETIOLOGIA

As SHE, são caracterizadas por hipereosinofílias acentuadas, podendo ultrapassar 100.000/ μ L, sendo principalmente identificadas microscopicamente na fórmula leucocitária ou leucograma do hemograma (BYSTROM et al., 2011; ROUFOSSE; WELLER et al., 2010; NITIN et al., 2009).

O estímulo principal da eosinofilia nos pacientes com SHE é a mutação de células precursoras multipotentes, diferentemente a eosinofilia reativa que ocorre pelo aumento fisiológico da produção de eosinófilos (KLION et al., 2006).

Os eosinófilos são produzidos na medula óssea a partir da célula progenitora mieloide que, a partir de estímulos mediados por fatores de crescimento comuns e específicos, migram para o sangue circulante e marginam os vasos passando pelo endotélio, atingem os tecidos habitando principalmente a lâmina própria do trato digestório. A sobrevivência tissular é curta, de 48 horas, quando sofrem morte programada por apoptose, entretanto se forem estimulados por citocinas sobrevivem por duas semanas. Três citocinas têm um papel central na diferenciação dos eosinófilos: Interleucina-3 (IL-3), Interleucina-5 (IL-5) e o Fator Estimulador de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF). Dessas, a mais importante é a interleucina IL-5 que estimula a formação de eosinófilos a partir de células CD34 promovendo a liberação de eosinófilos na circulação. Essas células possuem grânulos ricos em proteína catiônica eosinofílica (ECP), peroxidase, fosfatase ácida e fosfolipase, têm uma atividade pró-inflamatória e citotóxica considerável, participando da reação e patogênese de numerosas doenças alérgicas, parasitárias e neoplásicas. Altos níveis de ECP são necessários para o desenvolvimento de ações destrutivas, a SHE pode alcançar estes níveis localmente nos tecidos (COUTRÉ; GOTLIB, 2004; ROUFOSSE; WELLER, 2010; BYSTROM et al., 2011).

Os eosinófilos circulantes no sangue de pacientes com SHE estão em um “estado ativado”. Estas alterações incluem aumento da atividade metabólica, diminuição da densidade celular (hipodensas), citotoxicidade reforçada e mediada por anticorpos, aumento da peroxidase e alterações

na atividade e morfologia (ISHIDA et al., 1996). Portanto, a correta regulação da hematopoiese é vital, sendo que três mecanismos principais têm sido identificados, influenciando tanto no destino, quanto no desenvolvimento e no nível de proliferação de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) e seus descendentes: a ascensão e queda estocástica de fatores de transcrição, a comunicação intercelular através de moléculas expressas na membrana celular e mudanças orientadas nos níveis de fatores de crescimento hematopoiéticos (KAUSHANSKY, 2006).

Na última década, avanços significativos na compreensão da fisiopatologia molecular de doenças eosinofílicas permitiram a classificação de um grande número de casos antes definidos como SHE idiopática, em um grupo de doenças geneticamente definidas, caracterizadas por eosinofilia associada a anormalidades moleculares recorrentes. Além disso, a identificação de populações de linfócitos apresentando secreção desregulada de citocinas eosinofílicas como a IL-5 estabeleceu uma boa base fisiopatológica dos casos de hipereosinofilia mediada por linfócitos (GOTLIBE et al., 2006).

Outras variantes ainda permanecem indefinidas, evidências de casos recentes sugerem que as características clínicas, a variedade de complicações, as opções de tratamento e prognósticos diferem significativamente entre as variantes mieloproliferativas, linfocíticas e indefinidas da SHE (KLION, 2007).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação proposta pelo grupo de estudos internacional sobre síndromes hipereosinofílicas foi de SHE sem o uso da terminologia “idiopática” para abranger a ampla gama de doenças incluídas na definição original que têm sido utilizada desde 1975 (SIMON et al., 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) 2002, os pacientes com sinais e sintomas de SHE podem ser classificados de 4 maneiras: (1) Neoplasia Mieloproliferativa/ SHE, (2) Síndrome Mieloproliferativa/ Leucemia Eosinofílica Crônica, (3) Neoplasia Mieloide associada à eosinofilia e alterações do receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRA*), receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRβ*) ou do receptor 1 do fator de crescimento fibroblástico (*FGFR1*) e (4) Neoplasia de células T/ linfoma (SIMON et al., 2010).

Cogan et al. (1994) descreveram a proliferação de clones de células T *helper* 2 (Th2) em um paciente com SHE. Essa observação foi posteriormente confirmada por vários autores que definiram a forma ou a variante linfocítica de SHE (SHE-L). Além disso, Cools et al. (2004) relataram o caso de um paciente com deleção cromossômica em 4q12, levando à fusão dos genes *FIP1LIKE1* (*FIP1L1*) e *PDGFRA*, responsável por aumentar a atividade da tirosina quinase, definindo a variante mieloproliferativa de SHE (SHE-M) (OLDÁN et al., 2009).

VARIANTE LINFOCÍTICA (SHE-L)

A SHE-L é caracterizada por uma expansão não-maligna na população de células T e produção desregulada de citocinas eosinofílicas, principalmente IL-5 e ou IL-3, observando-se anormalidades fenotípicas principalmente nas populações celulares CD3- CD4+ CD8- e CD3+ CD4- CD8. A célula (Th2) é utilizada como marcador da doença e apresenta o fenótipo CD4 +, assim como a falta de expressão CD3, os marcadores de ativação *HLA-DR* e/ou CD25, também caracterizam este fenótipo. Esta expansão clonal causa a persistência da hipereosinofilia, que por meio da liberação de mediadores citotóxicos e pró-inflamatórios causam danos nos tecidos, podendo transformar-se em linfoma T periférico ou Síndrome de Sézary (COUTRÉ; GOTLIB, 2004; OLDÁN et al., 2009; SIMON et al., 2010).

VARIANTE MIELOPROLIFERATIVA (SHE-M)

Resulta da ativação constitutiva de tirosinas quinases por ação de produtos principalmente da fusão gênica envolvendo os genes *FIP1 like1 (FIP1L1)* e *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA)*, tendo como consequência fenotípica a eosinofilia consecutiva a uma proliferação clonal de precursores mielóides associada a doenças mielodisplásicas (GOTLIBE et al., 2006; KAHN et al., 2008).

SHE - CLÍNICA GERAL

A manifestação clínica mais frequente na SHE é a hematológica, seguida por problemas cardiovasculares, cutâneos, neurológicos, pulmonares, hepáticos, oculares e gastrointestinais (ISHIDA et al., 1996; KAHN et al., 2008; KAUSHANSKY; OLDÁN et al., 2009; SIMON et al., 2010).

MECANISMOS GENÉTICOS E MOLECULARES

Durante a última década, grandes progressos foram feitos na compreensão das bases moleculares da SHE, resultando na sua caracterização genética. A alteração frequentemente encontrada é a deleção 4q12 que resulta em uma fusão entre os genes *FIP1L1-PDGFR*, induzindo um aumento da atividade tirosina quinase, caracterizando a variante mieloproliferativa, que está presente em aproximadamente 10-15% dos pacientes. Na variante linfocítica, a eosinofilia é secundária a uma desordem na produção de IL-5, causada por uma proliferação anormal de linhagens linfóides atípicas, indicando a existência de SHE mediada por linfócitos (LOULES et al., 2009).

Além da fusão dos genes *FIP1L1-PDGFR*, resultado da deleção 4q12, podem ocorrer deleções no braço longo do cromossomo 20, del (20q), mais frequentes em doenças mieloides, ocasionando a supressão de genes como *Hematopoietic Cell Kinase (HCK)* ou outros genes supressores tumorais, o

que levaria à proliferação anormal de células-tronco e à leucemogênese mieloide. A grande diversidade nas doenças mieloides malignas, relacionadas com del (20q), podem estar associadas à variabilidade nos pontos de supressão. Dentre elas, estão as SHEs raras, que além das alterações genéticas precisam ser elucidadas molecularmente (BRIGAUDEAU et al., 1996).

A SHE pediátrica normalmente está relacionada à leucemia aguda, especialmente leucemia linfóide aguda (YILDIRAN; İKINCIOĞULLARI, 2005; KATZ et al., 2005).

EPIDEMIOLOGIA

A SHE é uma doença rara. Nos EUA, estima-se uma prevalência de 5.000 casos por ano (OLDÁN et al., 2009). A doença cardíaca é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, sendo que, depois do coração e da medula óssea, a pele é um dos órgãos mais frequentemente envolvidos (LEIFERMAN; GLEICH, 2004). Manifestações pulmonares, incluindo infiltrações, derrames, embolia ou fibrose estão presentes em cerca de 50% dos pacientes (COUTRÉ; GOTLIB, 2004). Estudos relatam que a SHE tem sido mais comum em homens do que em mulheres com uma relação de 9:1. A revisão bibliográfica demonstrou uma idade média de 50 anos dentre os pacientes acometidos (KLION, 2005, 2007, 2009). O maior estudo relatado foi o do National Institutes of Health, no qual verificou-se que 90% dos pacientes acometidos eram homens. A razão pela qual essa doença atinge mais o sexo masculino em relação ao feminino é desconhecida (JUNIOR et al., 2010). Em casos como os das SHE pediátricas há apenas uma ligeira predominância do sexo masculino (55,3% sexo masculino e 44,7% do sexo feminino) (KATZ et al., 2005). Embora a SHE relacionada com a fusão dos genes *FIP1L1-PDGFR* ocorra quase exclusivamente em homens, a incidência das variantes da doença está igualmente distribuída entre os sexos (BRIGAUDEAU et al., 1996).

DIAGNÓSTICO

A identificação de biomarcadores que se correlacionam com a etiologia da doença, a ativação de eosinófilos, as manifestações clínicas, a atividade da doença e a resposta à terapia são fatores importantes no diagnóstico (SIMON et al., 2010). A falta de ensaios padronizados e precisos que determinem conclusivamente se a eosinofilia é dirigida por citocinas dificulta o diagnóstico definitivo da forma linfocítica em pacientes que não apresentam clones de células T secretoras. A análise das citocinas de células T por citometria de fluxo ou em cultura de sobrenadantes exige, muitas vezes, a estimulação *in vitro* e pode não refletir a situação *in vivo*. Além disso, a identificação das mutações que não a *FIP1L1-PDGFR* em pacientes com formas mieloproliferativas da SHE tem sido difícil, mesmo em laboratórios de pesquisa de referência. O diagnóstico de pacientes nos quais a infiltração eosinofílica dos tecidos está presente, mas a contagem dos eosinófilos no sangue periférico é $\leq 1500/$

μL . É bastante difícil a inclusão de pacientes com eosinofilia tecidual visível, com definição de SHE parece adequada do ponto de vista fisiopatológico, pois os eosinófilos são as células predominantes no infiltrado inflamatório (SIMON et al., 2010).

Os critérios de diagnóstico incluem vasculite eosinofílica, além de um ou mais sintomas relacionados com obstrução das vias aéreas, infiltrações pulmonares, sinusite e neuropatias. Soma-se também o aumento do número circulatório de células T, presença de complexos imunes e aumento dos níveis séricos de fator reumatoide, imunoglobulina E (IgE) e ECP (KLION et al., 2006). Estudos realizados sobre SHE pediátrica revelaram que esta difere clinicamente da SHE em adultos, mas não existe confirmação dos dados laboratoriais (YILDIRAN; İKINCIOĞULLARI, 2005).

Nos casos de comprometimento grave de órgãos, os pacientes devem ser tratados antes dos seis meses para a confirmação do diagnóstico, mesmo com ausência de outras causas aparentes para eosinofilia. Alguns estudos demonstram que células T clonais são encontradas no sangue periférico dos idosos e em pacientes com infecção viral grave, isso implica que os resultados dos estudos de clonalidade molecular devem sempre ser interpretados em conjunto com as características clínicas e morfológicas (HELBIG et al., 2009). Portanto, o padrão mínimo para diagnóstico de todos os pacientes deve incluir um histórico completo e exames físicos, hemograma completo, dosagens de marcadores sorológicos como IgE e vitamina B12, sorologia para HIV, ecocardiograma, eletrocardiograma, testes de função pulmonar, tomografia computadorizada abdominal, apirado da medula óssea e biópsia (KLION, 2005).

SHE-M

Oferece um marcador diagnóstico que prediz mau prognóstico (KAHN et al., 2008) associado a níveis elevados de triptase sérica com fibrose. Mastócitos atípicos foram identificados na medula óssea dos pacientes, mas eles não apresentam o típico infiltrado denso de mastócitos na medula óssea ou em outros tecidos característicos da mastocitose sistêmica. Embora os eosinófilos não secretem triptase, eles secretam outros fatores de crescimento celular e podem ativar mastócitos que secretam histamina, triptase e outras proteínas vasoativas (COUTRÉ; GOTLIB, 2004).

SHE-L

Muitos pacientes classificados como casos indefinidos ou formas associadas a SHE provavelmente apresentam a forma linfocítica. Isto é exemplificado pelo caso de angioedema episódico e eosinofilia, elevações cíclicas na IL-5 com superexpressão linfocítica de IL-5, precedem a eosinofilia episódica e os sinais clínicos, com envolvimento de um clone detectável de células secretoras de IL-5 (SIMON et al., 2010). Além do aumento no número circulatório de células T, a presença de complexos imunes, aumento dos níveis séricos de fator reumatoide, IgE e proteína

catiônica eosinofílica (KLION et al., 2006). Os estudos em laboratório estão de acordo com o perfil de citocinas secretadas pela população Th2, células aberrantes, níveis elevados de IL-5, IgG, IgA, IgM e IgE (esta induzida pela IL-4) (OLDÁN et al., 2009).

CONCLUSÕES

A partir dessa revisão de literatura, conclui-se que a SHE é uma doença hematológica rara, porém muito importante, envolvendo uma série de distúrbios incomuns e que até a década de 90 permanecia com diagnóstico indefinido, sendo classificada como idiopática. Os avanços ocorridos na compreensão da fisiopatologia desta doença permitiram maior especificidade na classificação e na abordagem terapêutica. Entretanto, esse conhecimento ainda é incipiente.

Em geral, a SHE apresenta resposta satisfatória aos esquemas terapêuticos utilizados no momento. Nos casos refratários, decorrentes de variantes adicionais da síndrome, todavia, há uma evolução clínica desfavorável com altas taxas de morbidade e mortalidade. Sendo assim, é necessária a atuação de vários profissionais da saúde envolvidos no processo diagnóstico e terapêutico, possibilitando uma investigação mais aprofundada de eosinoflias persistentes com exclusão de causas secundárias. As escolhas terapêuticas devem ser orientadas não só pela gravidade das manifestações clínicas, mas também pela etiologia da eosinofilia. Assim, a melhor compreensão da SHE proporcionará métodos diagnósticos mais precisos, levando a protocolos terapêuticos específicos que irão refletir em melhores taxas de sobrevida e prognóstico.

REFERÊNCIAS

BRIGAUDEAU, C. et al. Deletion of chromosome 20q associated with hypereosinophilic syndrome: a report of two cases. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, v. 87, n. 1, p. 82-84, 1996.

BYSTROM, J.; AMIN, K.; BISHOP-BAILEY, D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. **Respiratory Research**, London, v. 12, n. 1, p.1-20, 2011.

CHUSID, M. J. et al. The hypereosinophilic syndrome: analyses of fourteen cases with review of the literature. **Medicine**, Baltimore, v. 54, n. 1, p. 1-27, jan. 1975.

COGAN, E. et al. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. **N Engl J Med**. v. 330, n. 8, p. 535-538, fev. 1994.

COOLS J. et al. The FIP1L1-PDGFRalpha kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. **Curr Opin Hematol.**, v. 11, n. 1, p. 51-57, 2004.

COUTRÉ, S.; GOTLIB, J. Targeted treatment of hypereosinophilic syndromes and chronic eosinophilic leukemias with imatinib. **Seminars in Cancer Biology**, v. 14, n. 4, p. 307-315, ago. 2004.

DULOHERY, M. M., PATEL, R. R., SCHNEIDER, F., RYU, J.H. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. **Respiratory Medicine**, v.105, n. 1, p. 114-121, 2011.

GOTLIBE, J.; CROSS, N. C. P.; GILLILAND, D. G. Eosinophilic disorders: Molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 19, n. 3, p. 535–569, 2006.

HELBIG, G. et al. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1236-1241, 2009.

ISHIDA, Y. et al. Hypereosinophilic syndrome with generalized myasthenia gravis. **The Journal of Pediatrics**, Tokio, v. 128, n. 3, p. 369-372, 1996.

JÚNIOR, I. R. et al. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. Case report and literature review. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, Curitiba, v. 8, n.2, p. 82-177, 2010.

KAHN, J. E.; BLÉTRY, O.; GUILLEVIN. L. Hypereosinophilic syndromes. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 22, n.5, p.863–882, 2008.

KATZ, T. H.; HAQUE, S. J.; HSIEH, F. H. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) differs from adult HES. **The Journal of Pediatrics**, v. 146, n. 1, p. 134-136, 2005.

KAUSHANSKY, K. Hematopoietic Growth Factors, Signaling and the Chronic Myeloproliferative Disorders. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 17, n. 6, p. 423–430, 2006.

KLION, A. D. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. **American Society of Hematology**, p. 209-214, 2005.

KLION, A. D. et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A worksh summary report. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 6, p. 1292-1302, 2006.

KLION, A. D. Hypereosinophilic Syndromes. **Contents**, v. 27, n. 3, p.333-561, 2007.

KLION, A. D. How I treat hypereosinophilic syndromes. **Blood**, Washington DC, v. 114, n.18, p. 3736-3741, 2009.

LEIFERMAN, M. K.; GLEICH, G.J. Hypereosinophilic syndrome: Case presentation and update. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Salt Lake City, v. 113, n. 1, p. 50-58, 2004.

LOULES, G. et al. *FIP1L1-PDGFR α* molecular analysis in the differential diagnosis of eosinophilia. **BMC Blood Disorders**, v. 9, n. 1, p. 1471-2326, fev. 2009.

NITIN, J. et al. Imatinib has limited therapeutic activity for hypereosinophilic syndrome patients with unknown or negative PDGFR α mutation status. **Leukemia Research**, v. 33, n. 6, p. 837-839, 2009.

OLDÁN, M. et al. Variante linfoide del síndrome hipereosinófilo. **Revista Clínica Española**, v. 209, n. 6, p. 303-308, 2009.

ROUFOSSE, F.; WELLER, P. F. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n.1, p. 39-44, 2010.

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.

YILDIRAN, A.; İKINCIOĞULLARI, A. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) clinically differs from adult HES data, but there is a lack of confirmatory laboratory. **The Journal of Pediatrics**, Ankara, v. 147, n. 6, p. 869, 2005.