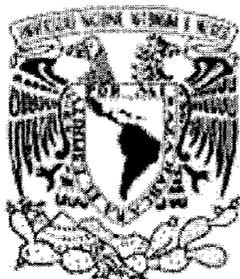


11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TÍTULO DE TESIS:

***TRANSFORMACIÓN BLÁSTICA DE LEUCEMIA EOSINOFÍLICA:
CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.***

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. MAURICIO JARAMILLO RESTREPO.

ASESORES:

Dr. JUAN LABARDINI MÉNDEZ.

Dr. EDUARDO CERVERA CEBALLOS.

MEXICO D. F.

SEPTIEMBRE 2005

0348092



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



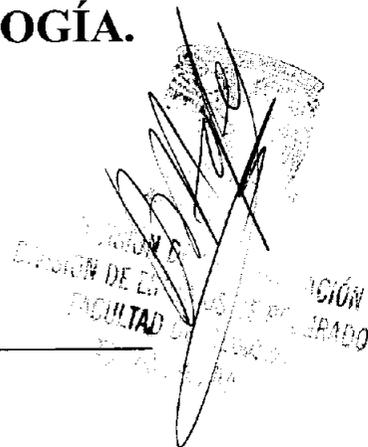
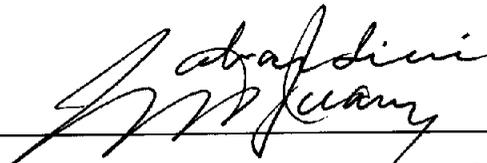
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

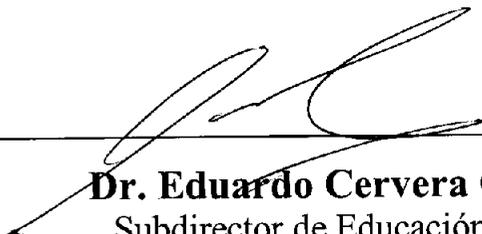
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Juan Rafael Labardini Méndez

Médico Adscrito Departamento de Hematología.
Profesor Titular del Curso de Especialización en Hematología.
División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Instituto Nacional de Cancerología.
Asesor de tesis.



Dr. Eduardo Cervera Ceballos

Subdirector de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología
Asesor de tesis



Dr. Mauricio Jaramillo Restrepo

Residente de Hematología.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

JEFATURA

OFICIO FMED/SEM/2329/2005

ASUNTO: Autorización del trabajo de investigación del Dr. Mauricio Jaramillo Restrepo.

DR. ISIDRO AVILA MARTÍNEZ
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
Presente.

Estimado Dr. Avila Martínez:

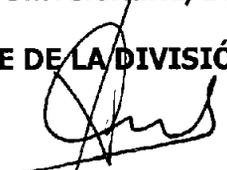
Me permito informar a usted que el **Dr. Mauricio Jaramillo Restrepo**, alumno del curso de especialización en **Hematología** en el **Instituto Nacional de Cancerología**, presenta el trabajo de investigación intitulado "**Transformación blastica de leucemia eosinofílica: caso clínico y revisión de la literatura**".

De conformidad con el artículo 23 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D. F. a 21 de septiembre de 2005

JEFE DE LA DIVISIÓN


DR. ENRIQUE GRAUE W.

EGW/LCRP*ajr.

AGRADECIMIENTO.

A mis Maestros por su labor decidida y tolerante; a los Pacientes que todo lo dan, por tan sólo un día más de vida.

A nuestras familias: Sin su esfuerzo, paciencia, apoyo y dedicación hubiera sido imposible realizar este trabajo.

A los doctores Juan Labardini, Eduardo Cervera, Alejandro Avilés por su apoyo incondicional y consejos.

A Maité, Judith, Victoria, sin sus aportes en lo tocante a citogenética hubiera sido imposible hacer este trabajo.

A Marcos, quién hace poco falleció, gracias.

**TRABAJO PRESENTADO EN EL XLVI CONGRESO ANUAL DE LA
AGRUPACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA,
QUERÉTARO, Qro, 4 al 8 de Mayo del 2005.**

**TRABAJO PUBLICADO EN "REVISTA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO",
Volumen 72, Número 2, Abril – Junio del 2005 páginas 79 a 83.**

INDICE.

I. Título.....	1
II. Resumen.....	2
III. Introducción	3
IV. Reporte del caso.....	3
V. Discusión.....	7
VI. Citogenética.....	8
VII. Tratamiento.....	9
VIII. Agradecimiento.....	9
IX. Bibliografía.....	10

I. TITULO:

TRANSFORMACIÓN BLÁSTICA DE LEUCEMIA EOSINOFÍLICA: CASO CLINICO Y REVISION DE LA LITERATURA.

COAUTORES:

Mauricio Jaramillo Restrepo. Médico residente del 3er año de la especialidad Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

Luis Manuel Valero Saldaña. Médico residente del 4 año de la especialidad de medicina interna. Hospital Juárez de México.

COLABORADORES:

Juan Labardini, Eduardo Cervera C. Médicos adscritos al departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

Jorge Cruz Rico, Monica Tejeda R. Médicos adscritos al departamento de Hematología. Hospital Juárez de México.

Alejandro Avilés Salas Medico adscrito Subdirección de Patología. Instituto Nacional de Cancerología.

Enriquez C V, Cruz VL, Salles M T. Laboratorio de Citogenética. Instituto Nacional de Cancerología.

II. RESUMEN:

Para hacer el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica (LEC), se debe descartar la presencia de otras neoplasias hematológicas. La transformación blástica sucede en algunos pacientes en un tiempo indeterminado de evolución.

CASO: masculino de 21 años de edad con cuadro clínico de 9 meses con presencia de máculas eritematosas, pruriginosas, con eosinofilia en sangre periférica y médula ósea y evoluciona a insuficiencia cardíaca. Se administra imatinib con mielosupresión secundaria. El FISH se observan alteración numérica de cromosomas y específicamente delección del cromosoma 16 en q22. En posterior AMO se observan blastos mieloides.

CONCLUSIÓN: Las neoplasias hematológicas asociadas con t(5:12)(q33,p13) y variantes PDGFRB conducen a padecimientos mieloides. La transformación blástica se ha observado hasta 24 años después de la eosinofilia. El gen FGFR1, localizado en el cromosoma 8p11 produce un síndrome mieloproliferativo con eosinofilia y leucemia eosinofílica crónica con evolución a fase blástica.

Las alteraciones cromosómicas encontradas en este paciente y la evolución a fase blástica, tratada con Imatinib, pudiesen ser punto de partida para nuevas investigaciones al respecto.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Eosinofílica Crónica, Crisis Blástica, Imatinib, Síndrome Hipereosinofílico (SHE).

ABSTRACT:

The diagnosis of chronic eosinophilic leukemia should exclude the presence of other hematologic neoplasias. The blastic transformation is brought about in some patients in unspecified evolution time. **Case.** 21- years old patient; affected by erythematous, pruritic macular, with eosinophilia in peripheral blood and bone marrow with and evolution to cardiac insufficiency. He received administered imatinib with secondary myelosuppression. Chromosome numerical alteration and specifically chromosome 16 deletion in q22 are observed through FISH. **Conclusion.** Hematological neoplasias associated with t(5:12) (q33,p13) and variants PDGFRB lead to myeloid disorders. The blastic transformation can even appear up to 24 years after the eosinophilia. Gen FGFR1, which is located in chromosomic 8p11, produces a myeloproliferative syndrome with eosinophilia and chronic eosinophilic leukemia with evolution to blastic phase. The chromosomic alterations and the following evolution to blastic phase found in this patient, who was treated with imatinib, could be the starting point for respective additional research.

Key words: Chronic eosinophilic leukemia, blastic crisis, imatinib, hypereosinophilic syndrome (HES).

III. INTRODUCCIÓN:

El síndrome hipereosinofílico (SHE), de acuerdo con la WHO, se define como la persistencia de eosinofilia (eosinófilos mayores de 1500/ ul en sangre periférica), por más de 6 meses, sin causa aparente y evidencia de daño tisular.

Para hacer el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica (LEC), se debe descartar la presencia de otras neoplasias hematológicas aplicando los criterios de la WHO; por tanto, es un diagnóstico de exclusión.

El diagnóstico de eosinofilia clonal requiere la demostración de alteraciones citogenéticas y en médula ósea cambios diagnósticos de leucemia aguda o síndromes mieloproliferativos. Las tres categorías de síndrome SHE son la reactiva, clonal y síndrome hipereosinofílico idiopático.

La transformación a fase blástica sucede en algunos pacientes en un tiempo no determinado de evolución.

La bibliografía disponible con respecto a la transformación blástica de la leucemia eosinofílica crónica es escasa, por esta razón se presenta este caso tratado con imatinib, que desarrolla crisis blástica de morfología mieloide.

IV. REPORTE DEL CASO:

Paciente masculino de 21 años. Exposición previa a disolventes y otros tóxicos (Tiner).

Cuadro clínico de 9 meses de evolución, con procesos infecciosos de vías respiratorias superiores; hace 5 meses máculas eritematosas, pruriginosas que posteriormente se hiperpigmentaron, tratadas con esteroides y antimicótico, con mejoría. Desde hace 3 meses, broncospasmo tratado con esteroides y antibióticos, con mejoría. En junio 2004 ingresa al Hospital Juárez. Sus estudios muestran: Hb 14g/dl, leucocitos 27,850/uL, eosinófilos 14207/uL, plaquetas 109.000/ul, DHL 797, ecocardiograma normal, IgE 58.2.

El aspirado de médula ósea eosinofilia e infiltrado linfoide y 18% de blastos mieloides. BCR/ABL: Negativo.

Biopsia de médula ósea: Abundancia celular 60%, mieloblastos >25%, eosinófilos en todas las fases de maduración. Diagnóstico probable: leucemia eosinofílica. Se indican esteroides.

A su ingreso al INCAN facies cushingoide, Karnosky 90, soplo sistólico mitral II/VI que aumenta con la apnea pos espiratoria, lesiones hiperpigmentadas de bordes mal definidos en tórax, abdomen y miembros inferiores.

III. INTRODUCCIÓN:

El síndrome hipereosinofílico (SHE), de acuerdo con la WHO, se define como la persistencia de eosinofilia (eosinófilos mayores de 1500/ ul en sangre periférica), por más de 6 meses, sin causa aparente y evidencia de daño tisular.

Para hacer el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica (LEC), se debe descartar la presencia de otras neoplasias hematológicas aplicando los criterios de la WHO; por tanto, es un diagnóstico de exclusión.

El diagnóstico de eosinofilia clonal requiere la demostración de alteraciones citogenéticas y en médula ósea cambios diagnósticos de leucemia aguda o síndromes mieloproliferativos. Las tres categorías de síndrome SHE son la reactiva, clonal y síndrome hipereosinofílico idiopático.

La transformación a fase blástica sucede en algunos pacientes en un tiempo no determinado de evolución.

La bibliografía disponible con respecto a la transformación blástica de la leucemia eosinofílica crónica es escasa, por esta razón se presenta este caso tratado con imatinib, que desarrolla crisis blástica de morfología mieloide.

IV. REPORTE DEL CASO:

Paciente masculino de 21 años. Exposición previa a disolventes y otros tóxicos (Tiner).

Cuadro clínico de 9 meses de evolución, con procesos infecciosos de vías respiratorias superiores; hace 5 meses máculas eritematosas, pruriginosas que posteriormente se hiperpigmentaron, tratadas con esteroides y antimicótico, con mejoría. Desde hace 3 meses, broncospasmo tratado con esteroides y antibióticos, con mejoría. En junio 2004 ingresa al Hospital Juárez. Sus estudios muestran: Hb 14g/dl, leucocitos 27,850/uL, eosinófilos 14207/uL, plaquetas 109.000/ul, DHL 797, ecocardiograma normal, IgE 58.2.

El aspirado de médula ósea eosinofilia e infiltrado linfoide y 18% de blastos mieloides. BCR/ABL: Negativo.

Biopsia de médula ósea: Abundancia celular 60%, mieloblastos >25%, eosinófilos en todas las fases de maduración. Diagnóstico probable: leucemia eosinofílica. Se indican esteroides.

A su ingreso al INCAN facies cushingoide, Karnosky 90, soplo sistólico mitral II/VI que aumenta con la apnea pos espiratoria, lesiones hiperpigmentadas de bordes mal definidos en tórax, abdomen y miembros inferiores.

Resultados de laboratorio: HB 15 g/dL, leucocitos: 18200/ul, eosinófilos 9200/ul, Plaquetas 75.000/ul coproparasitoscópico: negativo. VIH (-) Fish BCR/ABL 5%

AMO: eocinofilia en diferentes fases de maduración. (Fig. 1).

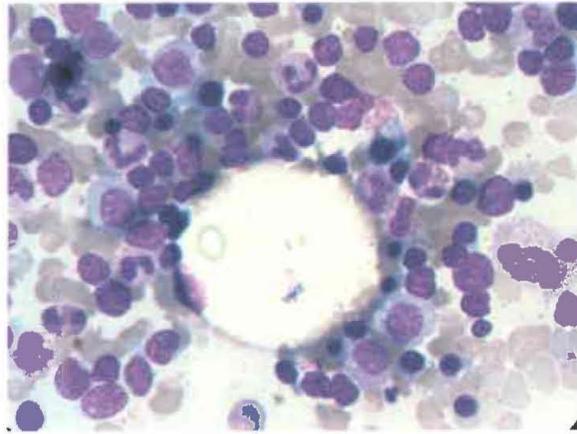


Fig. 1.- Médula ósea en donde se observa eosinofilia en diferentes estadios de maduración.

GABINETE: Telerradiografía de tórax, Cardiomegalia grado I. Electrocardiograma: Bloqueo incompleto de rama derecha.

Ecocardiograma: Miocardiopatía restrictiva de predominio derecho. Prolapso e insuficiencia mitral, foramen oval permeable. Espirometría: normal.

Inicia imatinib 200mg día. Dos meses después alcanza remisión completa y mielosupresion, que hace suspenderlo un mes después. (fig.2).



Figura 2. Respuesta a Imatinib.

Posteriormente acude por presentar disnea de medianos y pequeños esfuerzos, edema de miembros inferiores, aumento del volumen mandibular izquierdo, fiebre, pérdida de peso de 5 Kg y dolor óseo generalizado. Al examen físico: frecuencia cardíaca 120x min, frecuencia respiratoria 16 x min, fascies de enfermo crónico, ingurgitación yugular leve a 30 grados. Adenopatía cervical múltiple, móvil, de 1 cm. de diámetro. Soplo sistólico mitral grado III/VI. Esplenomegalia de 5 cm. Telerradiografía de tórax: Cardiomegalia. electrocardiograma Taquicardia sinusal.

En el aspirado de médula ósea muestra 70% de blastos y se etiqueta como LAM M4 (Fig 3)

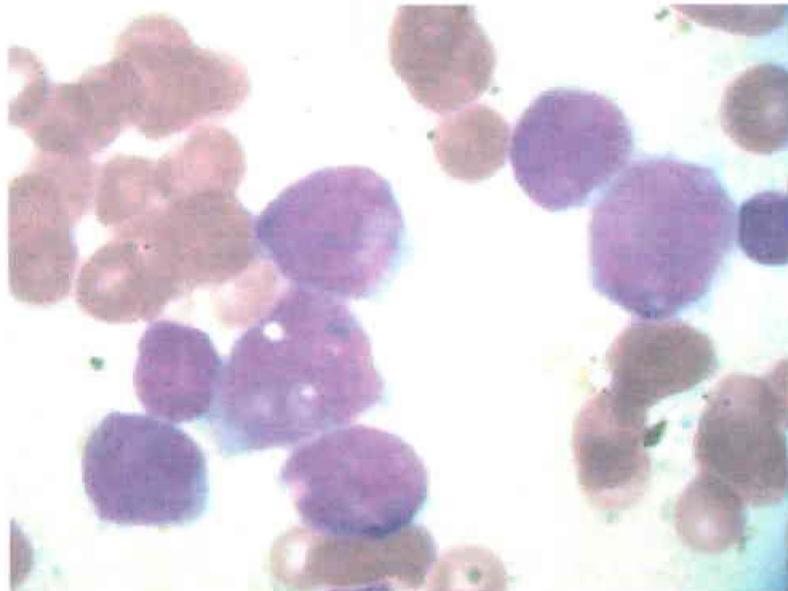


Figura 3. Médula ósea en donde se observan blastos mieloides de morfología M4

Inicia ARA C 160 mg día, durante 7 días con buena tolerancia. Egresa y posteriormente acude por fiebre, neutropenia y hemorragia.

CITOGENETICA:

Monosomía de 7,8, 21 con trisomía de 17, 20 en 38%. Monosomía de 12 con trisomía de 14, 17 en 15%. Monosomía de 21 con trisomía de 20 en 30%. Deleción del 16 en q22 en 15%. (Fig.4).



Figura 4. FISH: (Izq.) Metafase con 16q- y núcleo interfásico (Der.) con 16q-. Señal amarilla marca cromosoma 16 normal y la señal verde marca un cromosoma 16 delectado.

CARIOGRAMA:44,xy,-7,-7,-8,16q-,+17+20-21[5]/45,XY,-3,-8,-12,+17,+20[2]/441,XY,-7,-8,-9,-14,16q-,-18,+20,-21[4]/44,XY,-5,-7,-8,-10,-12,+14,+17,+20,-21,+MAR[1]/44,XY,-2,-4,-8,-12,+14,+17,+20,-21[1]46,XY[2].(Fig.5)

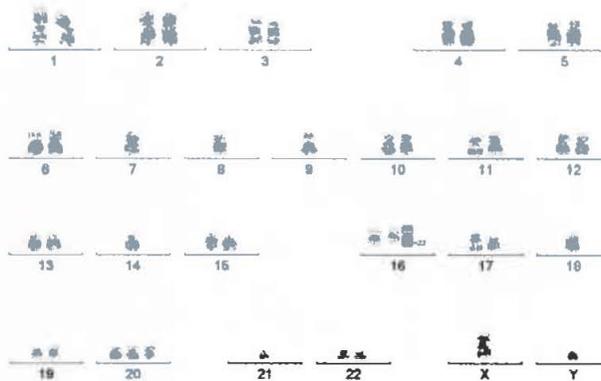


Fig. 5. Cariograma

V. DISCUSIÓN:

La eosinofilia reactiva es consecuencia de la producción de linfocitos T aberrantes, y la leucemia eosinofílica crónica de alteraciones moleculares citogenéticas. Con la determinación de éstas, cada vez hay menos SHE idiopáticos. (1)

Las enfermedades clonales medulares representan el 1% de los SHE. El 25% de los pacientes diagnosticados con SHE tienen alteraciones clonales de células T.

La transformación blástica puede ocurrir hasta 24 años después de la eosinofilia. Se ha observado que la transformación en leucemia aguda mieloide se presenta en pacientes con linfocitosis y con la presencia de una clona T VB. (1)

El concepto de clonalidad fue propuesto por Boveri (1914), y posteriormente, el concepto de daño a órgano fue relacionado con la hipereosinofilia.

El diagnóstico de SHE solamente puede ser hecho cuando se excluyen las eosinofilias clonal y reactiva. La eosinofilia clonal es un trastorno propio de jóvenes y potencialmente curable con trasplante. (2) (Fig.2).

Las categorías de SHE son: reactiva, clonal e idiopática. La clonal incluye: leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide crónica, policitemia rubra vera, trombocitemia esencial, leucemia aguda mieloblástica, síndromes mieloproliferativos, linfoma T linfoblástico, síndrome mielodisplásicos y mastocitosis sistémica. (2-4)

VI. CITOGENÉTICA:

Son diversas las alteraciones citogenéticas encontradas en pacientes con SHE, cada una de ellas con repercusiones clínicas, terapéuticas y pronósticas diferentes.

Las neoplasias hematológicas asociadas con $t(5:12)(q33, p13)$ y variantes PDGFRB conducen a padecimientos mieloides. Esto también ocurre con las neoplasias que tienen el rearrreglo ETV6 pero ninguno de estos grupos se transforma a leucemia aguda. El síndrome 8p11 con FGFR1 es la neoplasia resultante de la célula madre pluripotente, con una tasa elevada de transformación a leucemia aguda. Los pacientes con 8p11 pueden presentarse con leucemia eosinofílica crónica, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica. (1)

El gen FGFR1 localizado en el cromosoma 8p11 produce un síndrome mieloproliferativo con eosinofilia y leucemia eosinofílica crónica con evolución a fase blástica. (2, 4,5)

La transformación en estos pacientes es a corto tiempo. Pacientes con rearrreglo PDGFRB tienen respuesta a imatinib. Este medicamento inhibe la actividad del

V. DISCUSIÓN:

La eosinofilia reactiva es consecuencia de la producción de linfocitos T aberrantes, y la leucemia eosinofílica crónica de alteraciones moleculares citogenéticas. Con la determinación de éstas, cada vez hay menos SHE idiopáticos. (1)

Las enfermedades clonales medulares representan el 1% de los SHE. El 25% de los pacientes diagnosticados con SHE tienen alteraciones clonales de células T.

La transformación blástica puede ocurrir hasta 24 años después de la eosinofilia. Se ha observado que la transformación en leucemia aguda mieloide se presenta en pacientes con linfocitosis y con la presencia de una clona T VB. (1)

El concepto de clonalidad fue propuesto por Boveri (1914), y posteriormente, el concepto de daño a órgano fue relacionado con la hipereosinofilia.

El diagnóstico de SHE solamente puede ser hecho cuando se excluyen las eosinofilias clonal y reactiva. La eosinofilia clonal es un trastorno propio de jóvenes y potencialmente curable con trasplante. (2) (Fig.2).

Las categorías de SHE son: reactiva, clonal e idiopática. La clonal incluye: leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide crónica, policitemia rubra vera, trombocitemia esencial, leucemia aguda mieloblástica, síndromes mieloproliferativos, linfoma T linfoblástico, síndrome mielodisplásicos y mastocitosis sistémica. (2-4)

VI. CITOGENÉTICA:

Son diversas las alteraciones citogenéticas encontradas en pacientes con SHE, cada una de ellas con repercusiones clínicas, terapéuticas y pronósticas diferentes.

Las neoplasias hematológicas asociadas con $t(5:12)(q33, p13)$ y variantes PDGFRB conducen a padecimientos mieloides. Esto también ocurre con las neoplasias que tienen el rearrreglo ETV6 pero ninguno de estos grupos se transforma a leucemia aguda. El síndrome 8p11 con FGFR1 es la neoplasia resultante de la célula madre pluripotente, con una tasa elevada de transformación a leucemia aguda. Los pacientes con 8p11 pueden presentarse con leucemia eosinofílica crónica, leucemia aguda linfoblástica y leucemia aguda mieloblástica. (1)

El gen FGFR1 localizado en el cromosoma 8p11 produce un síndrome mieloproliferativo con eosinofilia y leucemia eosinofílica crónica con evolución a fase blástica. (2, 4,5)

La transformación en estos pacientes es a corto tiempo. Pacientes con rearrreglo PDGFRB tienen respuesta a imatinib. Este medicamento inhibe la actividad del

transcripto codificado en este gen. No se han encontrado medicamentos que actúen específicamente para las alteraciones 8p11 y en este caso debe considerarse alotrasplante.

Otras de las alteraciones que afectan el gen FGFR1 es la t (8; 13) del síndrome leucemia linfoma resultando en la formación de la fusión del gene ZNF198/ FGFR1 con actividad tirosina cinasa, resultando en una enfermedad devastadora para estos pacientes. (6)

Se realizaron de nuevo estudios citogenéticos por FISH, a las alícuotas al momento del ingreso al Instituto y cuando el paciente progresó a fase blástica. El resultado fue negativo para las alteraciones de los cromosomas 8 y 5.

Dentro de los subtipos de alteraciones citogenéticas están la t (1:4) (q44;q12) que codifica el gene de fusión FIP1L1 PDGFRA. Estos pacientes responden bien al imatinib. Se han descubierto otras alteraciones como: Rhe PDGFRA en el cromosoma 4q12. (1)

La presencia de FIP1L1PDGFRA ha sido reportada en hipereosinofilia sostenida que lleva a complicaciones cardíacas y trombóticas. (7)

A un subgrupo de pacientes con eosinofilia clonal se les ha identificado la activación de tres genes que codifican enzimas con actividad de tirosina cinasa PDGFRA, PDGFRB y FGFR1. (2,4) Se ha observado inestabilidad cromosómica predominantemente en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph neg en fase crónica, tratados con imatinib. (14)

Cuadro clínico: En el paciente se demostró compromiso cutáneo, pulmonar, cardíaco y hepático.

En esta enfermedad el corazón es el principal afectado y la sintomatología en fase tardía es Miocardiopatía restrictiva por fibrosis que produce la muerte. Otras afecciones secundarias son la hipertensión pulmonar o daño por infiltración eosinofílica como en este paciente a hígado, pulmón y corazón, además de las lesiones dermatológicas que al inicio presentó.

VII. Tratamiento:

Reportes de la literatura afirman que dosis bajas de imatinib, de 100 mg PO/Día son eficaces para disminuir el recuento de eosinófilos 4 días después de su inicio (3,9) Sin embargo, se pueden presentar efectos adversos. Se ha reportado necrosis miocárdica asociada por lo que en pacientes que presentan niveles elevados de troponina T se debe agregar prednisona a razón de 1mg Kg/día para evitar esta complicación (4).

Para Pacientes sin respuesta a imatinib se recomienda el trasplante alogénico (12)

transcripto codificado en este gen. No se han encontrado medicamentos que actúen específicamente para las alteraciones 8p11 y en este caso debe considerarse alotrasplante.

Otras de las alteraciones que afectan el gen FGFR1 es la t (8; 13) del síndrome leucemia linfoma resultando en la formación de la fusión del gene ZNF198/ FGFR1 con actividad tirosina cinasa, resultando en una enfermedad devastadora para estos pacientes. (6)

Se realizaron de nuevo estudios citogenéticos por FISH, a las alícuotas al momento del ingreso al Instituto y cuando el paciente progresó a fase blástica. El resultado fue negativo para las alteraciones de los cromosomas 8 y 5.

Dentro de los subtipos de alteraciones citogenéticas están la t (1:4) (q44;q12) que codifica el gene de fusión FIP1L1 PDGFRA. Estos pacientes responden bien al imatinib. Se han descubierto otras alteraciones como: Rhe PDGFRA en el cromosoma 4q12. (1)

La presencia de FIP1L1PDGFRA ha sido reportada en hipereosinofilia sostenida que lleva a complicaciones cardíacas y trombóticas. (7)

A un subgrupo de pacientes con eosinofilia clonal se les ha identificado la activación de tres genes que codifican enzimas con actividad de tirosina cinasa PDGFRA, PDGFRB y FGFR1. (2,4) Se ha observado inestabilidad cromosómica predominantemente en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph neg en fase crónica, tratados con imatinib. (14)

Cuadro clínico: En el paciente se demostró compromiso cutáneo, pulmonar, cardíaco y hepático.

En esta enfermedad el corazón es el principal afectado y la sintomatología en fase tardía es Miocardiopatía restrictiva por fibrosis que produce la muerte. Otras afecciones secundarias son la hipertensión pulmonar o daño por infiltración eosinofílica como en este paciente a hígado, pulmón y corazón, además de las lesiones dermatológicas que al inicio presentó.

VII. Tratamiento:

Reportes de la literatura afirman que dosis bajas de imatinib, de 100 mg PO/Día son eficaces para disminuir el recuento de eosinófilos 4 días después de su inicio (3,9) Sin embargo, se pueden presentar efectos adversos. Se ha reportado necrosis miocárdica asociada por lo que en pacientes que presentan niveles elevados de troponina T se debe agregar prednisona a razón de 1mg Kg/día para evitar esta complicación (4).

Para Pacientes sin respuesta a imatinib se recomienda el trasplante alogénico (12)

Se ha propuesto mepolizumab, que tiene actividad antiIL-5 para el manejo de dermatosis alérgicas y problemas respiratorios como el asma. (10)

En una serie del Instituto Nacionales de la Salud el 38% de los pacientes respondió a esteroides y el 31% sólo en forma parcial. Los que no respondieron desarrollaron complicaciones cardíacas y neurológicas, además de esplenomegalia. (8)

El paciente inició manejo con esteroide, con remisión de la sintomatología, sin evidencia de daño orgánico; sin embargo, persistió con eosinofilia, se suspendió el esteroide y se inició el imatinib (Fig. 2) Se mantuvo en remisión completa. El imatinib se suspendió al mes, por presentar pancitopenia.

La fase blástica se quiso tratar con 7+3 pero el daño miocárdico, impidió el uso de antracíclico.

VIII. AGRADECIMIENTO:

Al paciente, por la disponibilidad durante su estudio y tratamiento y al personal que colaboró en su atención. También a las Químicas del laboratorio de genética del INCAN por la proporción del material fotográfico. Héctor Ruiz López.

Se ha propuesto mepolizumab, que tiene actividad antiIL-5 para el manejo de dermatosis alérgicas y problemas respiratorios como el asma. (10)

En una serie del Institutos Nacionales de la Salud el 38% de los pacientes respondió a esteroides y el 31% sólo en forma parcial. Los que no respondieron desarrollaron complicaciones cardíacas y neurológicas, además de esplenomegalia. (8)

El paciente inició manejo con esteroide, con remisión de la sintomatología, sin evidencia de daño orgánico; sin embargo, persistió con eosinofilia, se suspendió el esteroide y se inició el imatinib (Fig. 2) Se mantuvo en remisión completa. El imatinib se suspendió al mes, por presentar pancitopenia.

La fase blástica se quiso tratar con 7+3 pero el daño miocárdico, impidió el uso de antracíclico.

VIII. AGRADECIMIENTO:

Al paciente, por la disponibilidad durante su estudio y tratamiento y al personal que colaboró en su atención. También a las Químicas del laboratorio de genética del INCAN por la proporción del material fotográfico. Héctor Ruiz López.

IX. BIBLIOGRAFIA:

1. Brain B. The Idiopathic Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemias. *Haematologica* 2004; 89 :236-7.
2. Finella B. B. The Eosinophilias, including the Idiopathic Hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 203-23.
3. Animesh P, Terra R, Luis F P, Ching Yang Li, Henry D, Tazelaar E. et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003; 101: 3391-7.
4. Tefferi, MD. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80 : 75-83
5. Tracy I. G &, Arber D, I A. Pathology of the myeloproliferative diseases. *Hematology/ oncology Clinics of North America* 2003; Vol 17.
6. Jason G, Jan Cools, James M, Stanley L, Schrier D, Gary G, et al The FIP1L1-PDGFRa fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103: 2879-91.
7. P Vandenberghe P et al. Clinical and Molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004 18, 734-42.
8. Weller P F, Bublely G J. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
9. Gerald J G, Kristin M L, Animesh P, Ayalew T, Joseph H B. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *The Lancet* 2002; 359: 1577-1578.
10. Garrett J. K, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113> 115-119.
11. Weide, R, Rieder H, Mehraein Y, Wolf M, Kaiser U, Seifart U, Gora C Chronic eosinophilic leukaemia : a distinct myeloproliferative disease. *British Journal of Haematology* 1997; 96(1): 117-123.
12. Frickhofen N. et al. Complete molecular remission of chronic eosinophilic leukemia complicated by CNS disease after targeted therapy with imatinib. *Ann Hematol* 2004;83: 477-480.
13. Medina J., et al. Chromosomal Abnormalities in Philadelphia Chromosome-Negative Metaphases Appearing during Imatinib Mesylate Therapy in Patients with

Philadelphia Chromosome- Positive Chronic Myelogenous Leucemia in Chronic Phase. *Cancer* 2003;98: 1905-11

14. Barbara J B. Cytogenetic and Molecular Genetic aspects of eosinophilic leukaemias. *British Journal of Haematology* 2003;122: 173-179.

15. Von Bubnoff, Sandherr M, Schlimok G, Andreessen R, Peschel C, Duyster J. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR alpha-positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia* 2005;19:286-287.

16. Martha W, Daniel J, De Angelo, James D G, Richard M. After chronic myelogenous leukemia: tyrosine kinase inhibitors in other hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105: 22-30.