

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

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

TESIS PROPUESTA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N :  
M E D I C I N A I N T E R N A  
P R E S E N T A :  
DR. LUIS MANUEL VALERO SALDAÑA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MÓNICA TEJEDA ROMERO



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

m348546



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.

**AUTORIZACION DE TESIS:**



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Jorge Alberto Del Castillo".

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

**Dr. Jorge Alberto Del Castillo**  
Jefe de la División de Enseñanza

A handwritten signature in black ink, appearing to be "José Manuel Gonde Mercado".

**Dr. José Manuel Gonde Mercado**  
Profesor Titular Universitario del Curso de Especialización en Medicina Interna

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Mónica Tejera Romero".

**Dra. Mónica Tejera Romero**  
Asesor de tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy mi agradecimiento al paciente por la disponibilidad y el entusiasmo en su estudio, así como a los Doctores Jorge Cruz Rico, Mónica Tejeda, Mauricio Jaramillo y Juan Labardini, del Departamento de Hematología del Hospital Juárez de México e Instituto Nacional de Cancerología, por su guía y asesoramiento para la realización de este trabajo.

**TRANSFORMACION BLASTICA DE LEUCEMIA EOSINOFILICA: CASO CLINICO  
Y REVISION DE LA LITERATURA**

## INDICE

TEMA	PÁGINA
INTRODUCCIÓN.....	5
REPORTE DEL CASO.....	12
CITOGENÉTICA.....	13
CARIOGRAMA .....	13
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

## INTRODUCCIÓN:

La presente tesis esta basada sobre un estudio publicado en la revista del Hospital Juárez de México con cita: **Rev Hosp. Jua Mex 2005; 72(2):79-83**

El interés de presentar el caso como tal, es por el hecho que dentro las patologías hematológicas con eosinofilia, la leucemia eosinofílica crónica es una entidad poco frecuente, generalmente con una evolución crónica, sin embargo, hay factores aun desconocidos que pudiesen provocar una transformación blástica y cambiar el curso de la enfermedad con un pronóstico mas sombrío (por sus complicaciones), motivo por el cuál este trabajo podría ser punto de partida para nuevas investigaciones.

En 1912 Stillman identificó un caso de leucemia mieloide con eosinofilia.  
En 1968 Hardy y Anderson proponen el concepto de síndromes hipereosinofílicos (SHE) describiendo la combinación de elevación persistente de eosinófilos en sangre periférica por más de 6 meses sin causa evidente y afección a órganos como corazón y pulmón (1).

En 1969 Benvenisti y Ultman revisan 45 casos publicados de leucemia eosinofílica, en este concluyen que la Leucemia eosinofílica se diagnosticaba por la presencia de crecimiento hepático, esplénico, nódulos linfáticos con persistencia de cuenta de eosinófilos alta en sangre.

En 1975, Chusid et al establecen los criterios de diagnostico empírico de SHE Idiopático que son usados hasta la actualidad.

Desde 1997, según Brito/Babapulle, se delimitaron las causas de eosinofilia, como desordenes eosinofílicos clonales y no clonales (el concepto de clonalidad fue originalmente propuesto por Boveri en 1914).

El concepto de daño a órgano fue también relacionado con la hipereosinofilia, distinguiendo dentro de los desordenes clonales a la leucemia eosinofílica crónica (LEC).

El SHE, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como la persistencia de eosinofilia (eosinófilos mayores de 1500/ ul en sangre periférica), por más de 6 meses, sin causa aparente (incluyendo, no aberraciones en la población de linfocitos T) y evidencia de daño tisular.

La OMS establece que para el diagnóstico de LEC, no solo se requiere la exclusión de causas de eosinofilia reactiva si no que se debe descartar la presencia eosinofilia reactiva en neoplasias hematológicas y de otras neoplasias hematológicas con alteración clonal eosinófila, a saber: Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia (Ph) positivo, Policitemia Vera (PV), Metaplasia Mieloide Idiopática (MMI), Trombocitemia esencial (TE), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y mastocitosis sistémica. Por tanto, el diagnóstico de LEC, es de exclusión (14).

Los criterios diagnósticos establecidos (OMS), son: Cuenta de eosinófilos igual o mayor de 1500/ ul, la exclusión de condiciones comentadas anteriormente, la presencia de células blásticas mayor del 2 % en sangre periférica o de 5 a 19 % en medula ósea o, evidencia de clonalidad en células mieloides (14).

Dentro de las manifestaciones clínicas típicamente en los trastornos con Hipereosinofilias persistentes son mas comunes en hombres que en mujeres (9:1) entre 20 a 50 años, las manifestaciones presentes pueden ser causadas por complicaciones cardiacas o neurológicas que pueden presentarse en forma insidiosa de meses a años.

En series del instituto nacional de salud de EUA un estudio con 50 pacientes 12% de ellos tuvieron eosinofilia incidentalmente, y en esta misma serie, cansancio (26%), hiporexia (16%), dolor muscular y angioedema (14%), rash y fiebre (12%) y lesiones en retina (10%) (3,17).

Manifestaciones hematológicas: la anormalidad es definida por la eosinofilia sostenida, abriendo con una cuenta total de leucocitos menor de 25000/ml entre 30 y 70% eosinófilos, pero con cuentas de leucocitos extremadamente altas (>90000) se asocia con un peor pronostico. Los eosinófilos en sangre pueden ser maduros o menos comúnmente pueden incluir precursores mieloides, los eosinófilos pueden exhibir anomalías morfológicas incluyendo en la microscopia de luz disminución en los niveles de gránulos y tamaños, vacuolización del citoplasma e hipersegmentación nuclear.

A nivel ultra estructural puede haber perdida de contenido granular y Proteína Básica (MBP) contenida en el centro cristalino de la matriz de gránulos específicos. Algunos pacientes con HES pueden tener absoluta neutrofilia y esto contribuya a la elevación de la cuenta leucocitaria, las formas bandas y precursores maduros neutrofilicos pueden estar presentes en sangre periférica.

La basofilia usualmente es leve. Los niveles de fosfatasa alcalina leucocitaria pueden ser anormales, la Vitamina B12 sérica puede ser normal o alta. El número de plaquetas puede estar incrementado o bajo en 16 y 31% respectivamente de acuerdo a lo observado en NIH (10). La anemia esta presente en el 50% de los pacientes con HES. La medula ósea demuestra incremento en el número de eosinófilos de 30 a 60% hacia la derecha con maduración. El incremento de mieloblastos generalmente no es observado. La mielo fibrosis es encontrada en la minoría de los pacientes.

**Manifestaciones cardiacas:** la enfermedad cardiaca es frecuente en HES, y es la que mayor causó morbilidad y mortalidad en las décadas pasadas.

El daño al corazón consiste en necrosis temprana y subsiguiente fibrosis causada por la eosinofilia o por otras múltiples etiologías como leucemia eosinofílica, carcinomas, linfomas, eosinofilia por factor estimulante de granulocitos macrófagos (GM-CSF), reacción a drogas, formas parasitarias.

Patológicamente la fibrosis endomiocárdica originalmente descrita por Loeffler es idéntica a la fibrosis endomiocárdica tropical sin embargo la eosinofilia está ausente en este grupo de pacientes.

El daño mediado por eosinófilo puede tener tres estadios, el primero estadio es un daño agudo necrótico con duración de lesiones y mediana de 5.5 semanas. El segundo estadio es daño trombótico con una mediana de 10 meses de eosinofilia. Y el tercer estadio es de daño fibrótico a 24.5 meses.

El estadio temprano necrótico de la enfermedad cardiaca generalmente no es reconocido y en este estadio hay daño por infiltración al endocardio y miocardio con eosinófilos y linfocitos con evidencia histopatológica de necrosis y micro abscesos. Ecocardiográficamente y angiográficamente no se detecta este estadio.

La terapia con corticoesteroides puede controlar y prevenir la evolución a fibrosis miocárdica. (8)

El segundo estadio de la enfermedad cardiaca genera la formación de trombina con daño a endocardio y ocasionalmente, hay enlentecimiento en el flujo pulmonar y aórtico. Sin embargo raramente los trombos envuelven estas válvulas, localizándose más en las válvulas auriculo ventriculares.

Finalmente el estadio fibrótico progresivo es descubierto a las lesiones tendinosas y regurgitación mitral y tricúspide con fibrosis endomiocárdica y cardiomiopatía restrictiva. Las manifestaciones comunes incluyen la disnea, dolor torácico, signos de falla ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia. La ecocardiografía es valorable para detectar trombos intracardiacos. La biopsia cardiaca confirma el diagnóstico.

El riesgo de la enfermedad cardiaca para los 50 pacientes del NIH no se relacionarán con la extensión de la eosinofilia o la duración del SHE. (17)

La enfermedad cardiaca puede presentarse también como una cardiomiopatía dilatada, angina variante o arterias coronarias normales, hipertrofia septal asimétrica o pericarditis constrictiva.

**Manifestaciones cutáneas:** pueden ocurrir en más del 50% de los pacientes lo más común son lesiones tipo urticaria o pápulas eritematosas y nodulares.

Manifestaciones Pulmonares: son reportadas en el 40%, los síntomas pueden ser persistentes, con tos no productiva. El bronco espasmo puede presentarse y los cambios secundarios a falla ventricular o embolia pulmonar reflejan la infiltración cardiaca o pulmonar observándose alteración radiográfica durante este proceso.

Manifestaciones oculares: pueden debutar con irritación y queratoconjuntivitis secundarios a fenómenos retinianos con micro embolismos y trombosis, que mejoran con esteroides.

Otras manifestaciones son la reumatológicas con poli artritis no erosivas de grandes articulaciones, fenómeno de raynaud, mialgias, en donde habría que descartar otras enfermedades reumatológicas como AR, LES, PM, o infección por VIH.

Sistema digestivo pueden debutar los pacientes con diarrea, debida a gastritis eosinofílica enterocolitis o colitis. Hepatitis puede presentarse y síndrome Budd Chiari por obstrucción de vena hepática. (8)

Manifestaciones inmunológicas: se observaron aumento de las inmunoglobulinas en 21 pacientes de la serie NIH y el 38% de los pacientes tenían niveles de IgE extremadamente elevadas correlacionando con el pronóstico (17)

En las tres décadas pasadas la lista de alteraciones cromosómicas en casos de leucemia eosinofílica crónica y síndrome Hipereosinofílico fue incrementando. (14) La trisomía 8 es frecuentemente detectada en los desordenes eosinofílicos pero también es observada en otras alteraciones o malignidades hematológicas crónicas.

Existe una variedad bien definida de entidades moleculares/genéticas asociadas comúnmente a las leucemias eosinófilas., específicamente el síndrome 8p11 y la LMC asociada con t (5; 12).

Los estudios en biología molecular, cada vez evidencian mayores alteraciones citogenéticas (translocaciones) en pacientes con leucemia eosinofílica, muchas de estas alteraciones involucran al cromosoma 5q31-35, activación de genes con actividad de tirosina quinasa, factores de crecimiento (FEC-GM) e interleucinas (IL) como IL-3, IL-4, IL-5 y la IL-9.

Las neoplasias hematológicas asociadas con t (5:12) (q33, p13) y variantes PDGFRB conducen a desordenes mieloides. Esto también ocurre con las neoplasias que tienen el rearreglo ETV6, 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 mieloide aguda. (1)

Se han observado otros precursores eosinofílicos con anomalía citogenética como t(5;11)(Yoo et al 1984), t(2;5) (Sato et al, 1994), y t(5;12) (Keene et al, 1987), sin embargo se han reportado alteraciones en otros cromosomas como son: 4,6,7,8,10,12,15 y 17.

Una pequeña delección del cromosoma 5 específicamente la del 5q31, puede ser demostrado a nivel molecular en pacientes con leucemia eosinofílica que también tienen trisomía 11 en el análisis citogenético convencional. (14)

La fusión de tirosina quinasas FIP1L1-PDGFR $\alpha$  se ha observado en pacientes con síndrome hipereosinofílico hasta en un 56% en una serie de 16 pacientes. (31)

La fusión del gen FIP1L1-PDGFR $\alpha$  es creada por la delección de aproximadamente 800 kb del cromosoma 4q12, esta alteración no es visible por técnicas citogenéticas estándar y muchos pacientes pueden mostrar un cariotipo normal, para lo cual se emplean técnicas como el FISH o RT-PCR.

La disrupción del gen afectado une una parte 5' de FIP1L1 con la parte 3' de PDGFR $\alpha$ .

En algunos pacientes el punto de corte es diferente, por ejemplo en una región de 40 kb (intrón 7-11) para FIP1L1 y para PDGFR $\alpha$  es restringido a una pequeña región del exón 12, siendo la parte 5' del exón 12 del PDGFR $\alpha$  deletada expresando los exones FIP1L1, observándose afectada la línea celular hematopoyética murina Ba/F3 constituyendo la fosforilación en estas células. (31)

FIP1L1 es una proteína de 520 aa que contiene una región homologa para Fip 1 que es una proteína de poliadenilación. La función exacta de la proteína FIP1L1 en humanos y ratones es aun desconocida.

Basado en la expresión de FIP1L1 mediante secuencias Tags (ESTs) derivada de diferentes tejidos y tipos celulares es sugerente que pueda tener un control sobre promotores celulares, por lo que la fusión de FIP1L1-PDGFR $\alpha$  y su activación transforman células hematopoyéticas in vitro y vivo (18).

El mecanismo que constituye la activación de FIP1L1-PDGFR $\alpha$  no es muy conocida pero puede ser provocada por la homodimerización, resultando en la modificación de regiones que contribuyen a su expresión.

Hay implicaciones importantes para plantear la hipótesis de que la delección intersticial corta el dominio inhibitorio y la fusión de las quinasas contribuye a activar el descontrol de promotores.

La base de la evidente predilección del FIP1L1-PDGFR A por los eosinófilos no es explicada.

Para considerar las implicaciones del FIP1L1-PDGFR A y su efecto en el estudio de las Hipereosinofilia hay que considerarlas como reactivas, clonal y Síndrome Hipereosinofílico.

En pacientes con hipereosinofilia sin causa evidente la detección de la fusión del gen FIP1L1-PDGFR A usando RT-PCR o FISH interfase/metafase:

Pacientes positivos para la fusión y menos del 20% de blastos mieloides en médula ósea pueden ser clasificados como Leucemia Eosinofílica Crónica FIP1L1-PDGFR A (+).

Pacientes con FIP1L1-PDGFR A negativos con anomalías clonales citogenéticas e incrementos de blastos en médula ósea (5-19%) pueden ser identificados como leucemia eosinofílica crónica no clasificable.

Pacientes con FIP1L1-PDGFR A negativo y sin alteraciones clonales citogenéticas o incrementos de blastos en médula ósea son asignados al grupo de Síndromes Hipereosinofílicos. Ver tabla 4.

Pacientes con rearrreglo ABL, Kit y receptor A, B de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR A y PDGFR B) que son tirosina quinasas tienen respuesta a imatinib. Este medicamento inhibe la actividad del transcrito codificado en estos genes.

Las mutaciones sensibles al imatinib incluyen al receptor de tirosina quinasas que estructuralmente consiste en un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. El dominio que se activa mediante fosforilación ocurre en la superficie monomérica del receptor dimerizado.

La dimerización del receptor induce la actividad quinasa. En contraste cuando hay una mutación de la función del receptor de tirosina quinasa, su activación induce la introducción de dominios oligomerizados del segmento extracelular del receptor.

En pacientes con hipereosinofilia clonal con respuesta molecular al Imatinib, la base molecular de la misma es la inhibición de la fusión de la tirosina quinasa FIP1L1-PDGFR A.

En contraste el imatinib es inefectivo in vitro y in vivo en mastocitosis sistémica asociada a mutación cKit D816V.

Se ha establecido que pacientes con desordenes hipereosinofilicos con FIP1L1-PDGFR4 positivo obtienen una respuesta clínica, hematológica y remisión molecular con dosis estándar de 400mg/día o dosis bajas de 100mg/día (19, 20, 21,22)

El tiempo de respuesta hematológica (normalización completa de la cuenta blanca, diferencial y cuenta de eosinófilos) varía de 1 a 6 semanas, igualmente en la medula ósea se observó decremento en la Celularidad, resolución de la infiltración de células mastocíticas y reversión de la mielofibrosis y la remisión molecular podría variar de 1 a 12 meses (21,23)

No se han encontrado medicamentos que actúen específicamente para las alteraciones 8p11 y en este caso debe considerarse alo trasplante.

La transformación a fase blástica sucede en algunos pacientes en un tiempo no determinado de evolución y algunos reportes en la literatura han asociado ciertas alteraciones cromosómicas a las diferentes fases:

- a) Fase crónica. +10, +8, -7, t(3;5)(p21;q11), t(3;5)(p13;q13), t(4;7)(q11;q32), del, +15, +mar, etc.
- b) Fase aguda. 4q+, +8, +14, -9, -14, -15, -18, -22, t(11q;22q), t(14q;15q), 6q-, 11p-, 22q-, +7, mar, t(15 ;21)(q13 ;q22), etc.

Se reportó en un paciente una cuenta blanca de 17600 u/l en el cual el 74% eran eosinófilos maduros sin evidencia de blastos en sangre y medula ósea, y presentó transformación blástica a los 3 meses, demostrándose trisomía 15 y un cariotipo aberrante. (Weide et al, 1977).

Sin embargo la transformación blástica puede ocurrir hasta 24 años después de la eosinofilia.

El curso final de una leucemia eosinofílica crónica es que pueda tener una transformación blástica y la presencia de blastos no excluye el diagnóstico de la misma y estos pacientes que hacen esta transformación se acompañan de mas alteraciones citogenéticas que las presentadas en su inicio o en su fase crónica (evolución de la clonalidad) (13).

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.

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

## REPORTE DEL CASO:

Paciente masculino de 21 años. Exposición previa a solventes y otros tóxicos. Cuadro clínico que inició en diciembre del 2003 con procesos infecciosos repetitivos de vías respiratorias superiores; en abril del 2004 se agregaron máculas eritematosas, pruriginosas que posteriormente se hiperpigmentaron, tratadas con esteroides a dosis no especificadas y antimicótico con mejoría.

En Mayo del 2004 ingresa al Hospital Juárez de México. Sus estudios muestran: Hb 14g/dl, leucocitos 27.850/ul, eosinófilos 19200/ ul, plaquetas 109000/ul, DHL 797, Ecocardiograma normal, IgE 58.2 mg/dl.

Aspirado de médula ósea (AMO): Eosinofilia e infiltrado linfoide, 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 indica prednisona a 1mg/kg peso. Sin control posterior por abandono del paciente a la consulta externa.

En Noviembre 2004 en la Consulta externa de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología se presentó con Facies cushingoide, Karnofsky 90. Soplo sistólico mitral II/VI que aumentaba con la apnea post espiratoria, lesiones hiperpigmentadas de bordes mal definidos en tórax, abdomen y miembros inferiores.

Resultados de laboratorio: HB 15 g/dL, leucocitos: 18 200/ul, eosinófilos 9 200/ul, Plaquetas 75 000/ul. Coproparascitoscópico: negativo. VIH (-). AMO: eosinofilia en diferentes fases de maduración (ver imagen 1). Fish: BCR/ABL 5%.

Estudios de gabinete: Rx Tórax con cardiomegalia grado I. EKG: Bloqueo incompleto de rama derecha. Ecocardiograma: Miocardiopatía restrictiva de predominio derecho, prolapso e insuficiencia mitral, foramen oval permeable. Espirometría: normal.

Inició Imatinib 200 mg al día. Dos meses después alcanzó remisión completa y mielosupresión, que hace suspenderlo un mes después. (Ver tabla 1).

El 30 de enero 2005 ingresó presentando 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: FC 120, FR16, 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. EKG Taquicardia sinusal.

AMO: Muestra blastos en un 70% de morfología mieloides de aspecto M4. Ver Imagen 2.

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%. Delección del 16 en q22 en 15%. ( Ver imagen 3).

CARIOGRAMA:44, XY, -7, -7, -8, 16q-, +17, +20, -21[5] /45, XY, -3, -8, -12, +17, +20[2] /44, 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]

Inició ARA C 160 mg día, durante 7 días con buena tolerancia. Egresó y 10 días después acudió por fiebre, neutropenia y hemorragia secundaria a mielosupresión postquimioterapia. Estabilizándose con hemoderivados y antimicrobianos. Posteriormente cursa con restricciones por la afección miocárdica y hace un mes fallece debido a sepsis por salmonelosis.

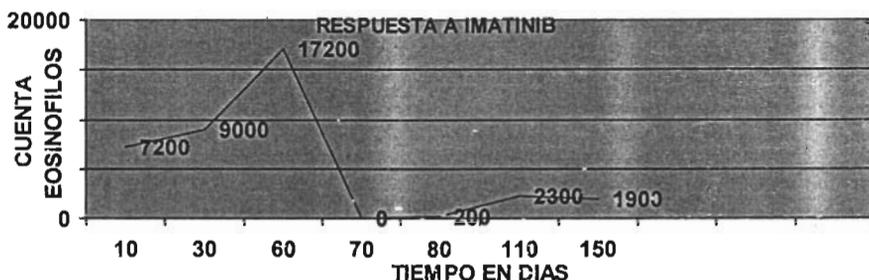


Tabla 1. Respuesta de la cuenta de eosinófilos al Imatinib.

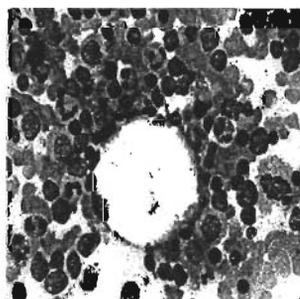
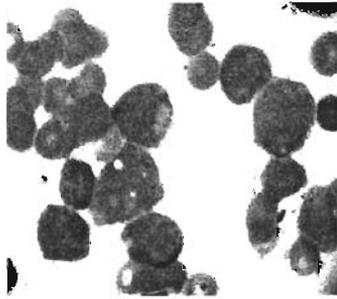


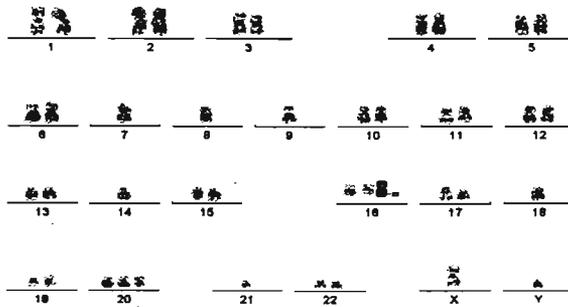
Imagen 1. Médula ósea en donde se observa eosinofilia en diferentes estadios de maduración.



**Imagen 2.** Médula ósea en donde se observan blastos mieloides de morfología M4



**Imagen 3.** 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 deletado.



**Imagen 4.** Cariograma

TABLA 2. Clasificación y Causas de Eosinofilia

FAMILIAR

Adquirida

Secundaria

Causas infecciosas

- Parasitosis tisular (mas común)
- Infecciones bacterianas o virales (raro)

Causas no infecciosas

- Drogas (Sulfas, carbamazepina, etc.)
- Toxinas (asociadas al síndrome mialgia con eosinofilia y síndrome aceite tóxico)
- Alergias ( asma, dermatitis atópica)
- Idiopática/ autoinmune
  - Vasculitis( Churg Strauss, Wegener)
  - Enfermedad de Kimura
  - Fascitis eosinofílica
  - Esclerosis sistémica o escleroderma
  - Poliarteritis y otras ETC
  - Sarcoidosis
  - Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Malignas ( Cáncer metastático, linfoma Hodgkin)
- Endocrinopatías (Enfermedad de Addison, etc.)

Primarias

Clonal

Leucemia aguda

- Leucemia Mieloide Aguda
- Leucemia Aguda Linfoide

Desorden Mieloide Crónico

Desorden mielóide crónico definido molecularmente

- Bcr/Abl + Leucemia mielóide crónica
- PDGFRA rearreglo con desorden eosinofílico
- PDGFRB rearreglo con desorden eosinofílico
- Kit / mutación con mastocitosis sistémica
- 8p11 síndrome

Desorden mieloproliferativo Crónico definido Clínico patológico

- Síndrome Mielodisplásico
- Desorden Mieloproliferativo
  - Desorden Mieloproliferativo Clásico (Policitemia Vera, etc.)
  - Desorden Mieloproliferativo Atípico
    - Leucemia Eosinofílica Crónica
    - Mastocitosis Sistémica
    - Leucemia Mielomonocítica Crónica
    - Desorden Mieloproliferativo No Clasificado

Idiomático

- Síndrome Hipereosinofílico
- Presíndrome Hipereosinofílico

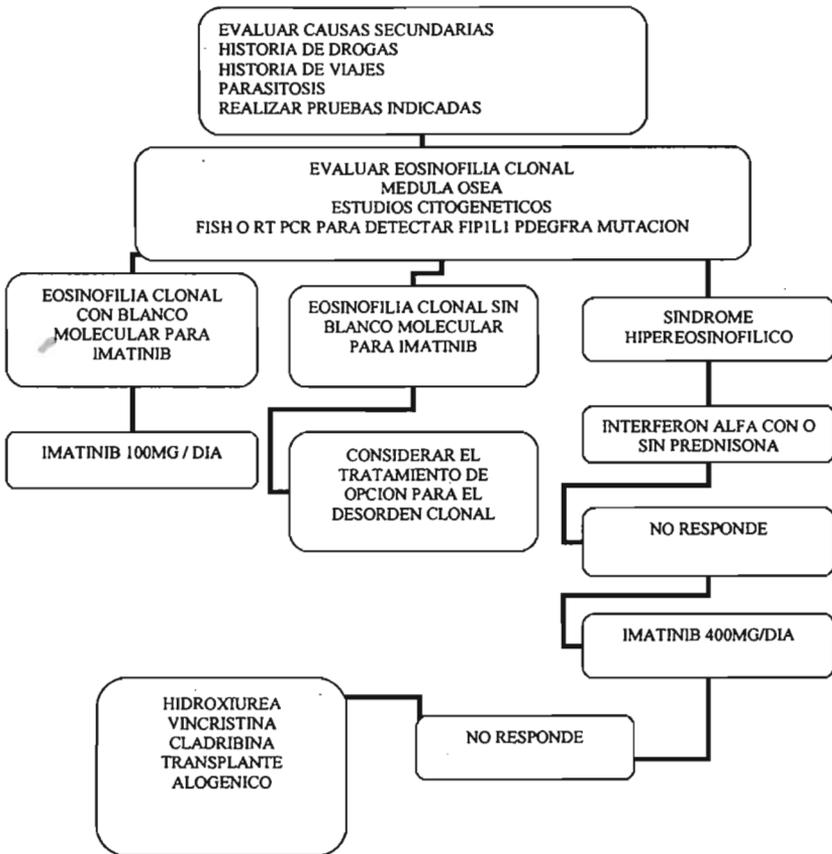


Tabla 3. Diagnostico y Tratamiento de Hipereosinofilia Persistente.

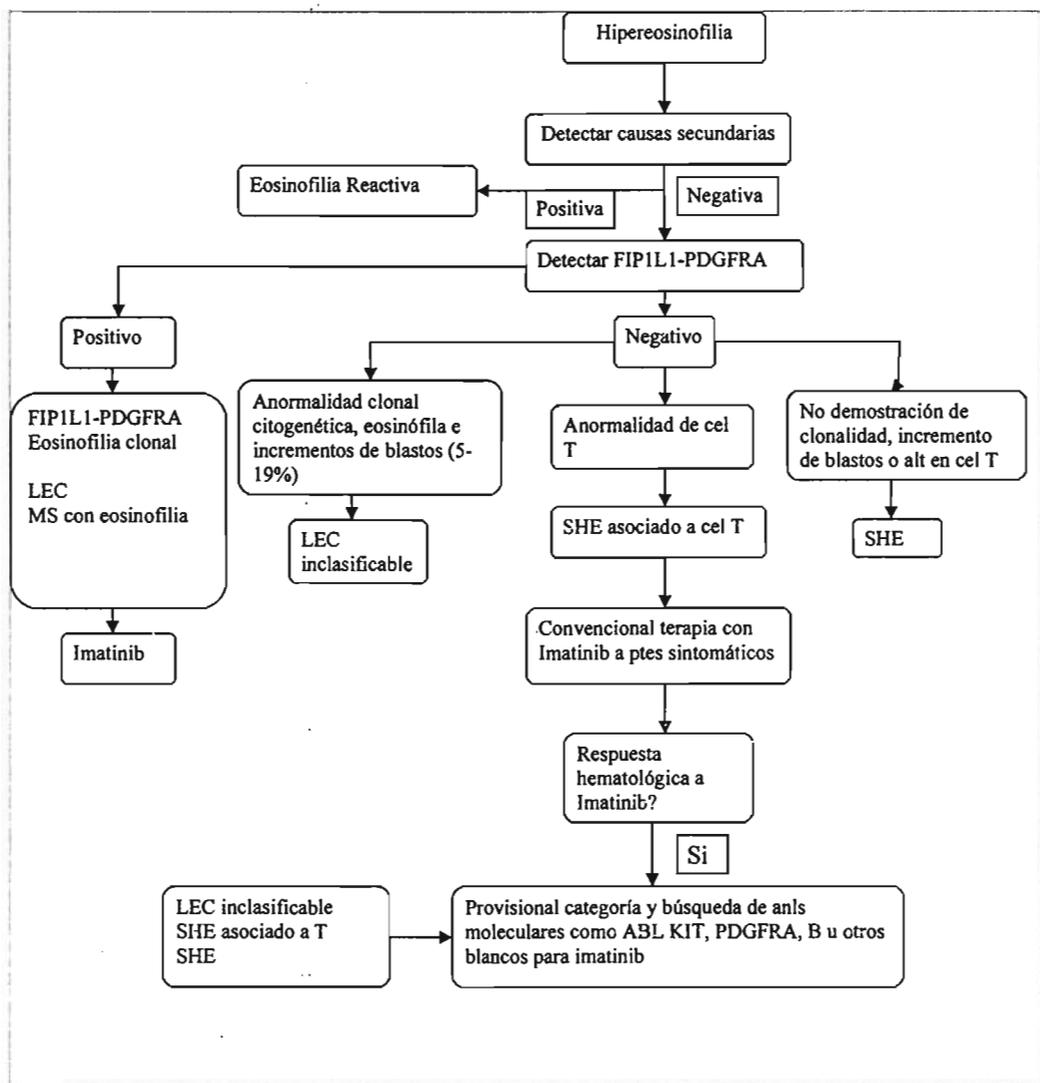


Tabla 4. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de hipereosinofilia implicando la fusión FIP1L1-PDGFR

## DISCUSIÓN:

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 piel, hígado, pulmonar y cardiaca, recalando en este último, la presencia de la fusión FIP1L1-PDGFR en pacientes con daño miocárdico por la hipereosinofilia sostenida y complicaciones cardíacas como las observadas en el paciente (7).

Además de la clínica mostrada el paciente mostró eosinofilia en sangre periférica, por lo que se inició el estudio de la misma buscándose en un inicio causas secundarias como infecciones, inflamatorias, auto inmunitarias, alérgicas, medicamentosas y neoplasias en otros tejidos, descartándose las mismas, evidenciándose alteración clonal en los estudios citogenéticos y de médula ósea, mostrando en la primera alteraciones numéricas en los cromosomas correlacionando con las reportadas por ejemplo la trisomía del cromosoma 17 (observada por Goldman et al 1975, Bitran et al 1977, Weide et al 1977, Huang et al 1979, Chan et al 1994, Yamaoka et al 1994) diagnosticándole leucemia eosinofílica crónica,

Considerando actualmente que las alteraciones cromosómicas y sus mutaciones favorecen la fusión de proteínas quinasas como se comentó previamente la asociación con la fusión de FIP1L1-PDGFR y su implicación en el diagnóstico y tratamiento de las Hipereosinofilias, se decidió iniciar Imatinib en forma empírica con dosis bajas obteniendo la remisión completa a los 2 meses.

Puntualizando el paciente recibió Imatinib, por las alteraciones clonales en el estudio citogenético, y aunque no se pudo identificar por técnica de FISH la fusión de tirosina quinasas FIP1L1-PDGFR por no tener en ese momento sonda molecular para su búsqueda en el laboratorio de citogenética del Hospital Juárez de México y posteriormente en el Instituto Nacional de Cancerología, la literatura avala su administración en pacientes con LEC y síndromes hipereosinofílicos.

En nuestro paciente 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.

Como se comentó previamente respecto al 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 k/día para evitar esta complicación (4). (Ver tabla 3).

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

El trasplante alogénico de células madre/ medula ósea ha sido recomendado para pacientes con enfermedad agresiva. La sobrevida libre de enfermedad se ha observado en un rango de 8 meses a 5 años (24,25) El trasplante alogénico usando regimenes mieloablativos se reportó en 3 pacientes con remisión de 3 a 12 meses (26,27) . En general los casos han sido seleccionados y el rol de trasplante en LEC no se ha establecido

Se ha propuesto mepolizumab, que tiene actividad antiIL-5 observandose mejoría para la dermatosis alérgicas y problemas respiratorios en pacientes con SHE, pero no hubo beneficio en la demás sintomatología causado por la hipereosinofilia en un estudio de 4 pacientes a 28 semanas de seguimiento con tres dosis e intervalos de aplicación de cada 4 semanas . (10)

En serie del Instituto Nacional de Salud de EUA, el 38% de los pacientes respondieron a esteroides y el 31% solo parcialmente. Los que no respondieron desarrollaron complicaciones cardíacas y neurológicas además de esplenomegalia. (8)

Pronostico: un estudio previo INH de 57 casos entre 1919 y 1973. La mediana de sobrevida fue de 9 meses y a 3 años la sobrevida fue de 12%. Estos pacientes generalmente tenían enfermedad avanzada, falla cardiaca congestiva en más de 65% de las causas de muerte en autopsia. Un reporte posterior de 40 pacientes con HES se observo a 5 años una sobrevida del 80% y decremento a 42% a 15 años. Modernos métodos del diagnostico y tratamiento para enfermedad cardiaca probablemente contribuya la mejoría de sobrevida. (6,17).

## CONCLUSION:

La eosinofilia reactiva es la causa más común de hipereosinofilia. La principal causa de eosinofilia en países del tercer mundo son las helmintiasis tisulares, en cambio en países del primer mundo son las enfermedades alérgicas.

Sus causas diversas siendo el tratamiento enfocado a las mismas. La eosinofilia clonal requiere la evidencia citogenética y de médula ósea de desórdenes mieloides crónicos o leucemia aguda. Dentro de los desórdenes mieloides crónicos atípicos se encuentra la leucemia eosinofílica crónica que es un desorden resultante de la mutación en la célula madre con la proliferación subsecuente aunque no específica de los eosinófilos la cual conlleva por lo general una evolución crónica con afección multisistémica.

Con la adecuada clasificación y estudio de las hipereosinofilias de éstas, cada vez hay menos Síndromes hipereosinofílicos idiopáticos. (1) Ver tabla 2

El diagnóstico de SHE se realiza cuando se excluye las eosinofilia clonal y reactiva.

El paciente inició manejo con esteroide, con remisión de la sintomatología, sin evidencia de daño orgánico; sin embargo, persistió con eosinofilia, se suspende el esteroide y se inició el imatinib (Fig. 1) Se mantuvo en remisión completa. El imatinib se suspendió al mes, por presentar mielosupresión secundaria al efecto del tratamiento.

La fase blástica se quiso tratar con 7+3 pero el daño miocárdico, impidió el uso de antracíclico debido a que el paciente presentó cardiopatía restrictiva sintomática, no fue posible dar quimioterapia con una antraciclina.

Reportes de la literatura afirman que dosis bajas de imatinib de 100mg VO día son lo suficientemente eficaces para disminuir el recuento de eosinófilos 4 días después de su inicio (3,9) sin embargo los efectos adversos se pueden presentar y se ha reportado necrosis miocárdica asociada, para ello pacientes que presentan niveles de troponina T elevados en respecto a basal previo se debe agregar prednisona a razón 1mg k/día para evitar complicación (4)

Nuestro paciente presentó una evolución aguda, la cual pudo ser debida a las aberraciones cromosómicas presentadas.

A pesar de que el imatinib ha mostrado su eficacia en síndromes hipereosinofílicos y leucemias eosinofílicas crónicas y en las cuales se ha identificado el rearrreglo FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , no han sido suficientes los estudios en pacientes con FIP1L1-PDGFR $\alpha$  negativo, por lo cual el interés en otras tirosinas quinasas como PDGFR $\beta$ , c-KIT, VEGF y su efecto en la proliferación, diferenciación y supervivencia de eosinófilos pudiesen ser punto de partida para nuevos estudios. Considerando la evolución crónica de estos padecimientos.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Brain B. The Idiopathic Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemia. *Haematologica* 2004; 89:236-237.
2. Finella B. B. The Eosinophilias, including the Idiopathic Hypereosinophilic syndrome. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 203-223.
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: 3391-3397.
4. Tefferi, Ayalew MD. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80(1): 75-83
5. Tracy I. G., Arber D.I.A. Pathology of the myeloproliferative diseases. *Hematology/oncology Clinics of North America* 2003; Vol 17 Number 5.
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: 2879-2891.
7. P Vandenberghe, et al. Clinical and Molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemia. *Leukemia* (2004) 18, 734-742.
8. Weller P F, Bublely G J. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *Blood* 1994; 83(10): 2759-2779.
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 Chronic eosinophilic leukemia : 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 Leukemia 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, Andreesen 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.
17. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR: NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 97:78, 1982
18. Cools J, Stover EH, Boulton CL, et al. PKC412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFR $\alpha$  induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell*, 2003; 3:459-469
19. Forrest DL, Horsman DE, Jensen CL, et al. Myelodysplastic syndrome with hypereosinophilia and nonrandom chromosomal abnormality dic(1:7): confirmation of eosinophil clonal involvement by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998; 107:65-68
20. Luupi M, Marasca R, Morselli M, Barozzi P, Torelli G. Clonal Nature of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 84:349-350
21. Brito- Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev.* 1997; 11: 129-145
22. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris).*1989; 140:253-257.
23. Fitzpatrick JE, Johnson C, Simon P, Owenby J. Cutaneous microthrombi a histologic clue to the diagnosis of hypereosinophilic syndrome. *Am J Dermatopathol.* 1987; 9:419-422
24. Vázquez L, Caballero D, Canizo CD, et al. Allogeneic peripheral blood cell transplantation for hypereosinophilic syndrome with myelofibrosis. *Bone Marrow transplant* 2000; 25:217-218

25. Esteva-Lorenzo FJ, Meehan KR, Spitzer TR, Mazumder A. Allogeneic bone marrow transplantation in patient with hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol.* 1996; 51:164-165
26. Juvonen E, Volin L, Kopenen A, Ruutu T. Allogeneic blood stem cell transplantation following non- myeloablative conditioning for hypereosinophilic Syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:457-458
27. Ueno NT, Anagnostopoulos A, Rondon G. et al. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J haematol.* 2002; 119:131-134.
28. Taps S, Simonart T. Management of drugs rash with Eosinophilia and systemic symptoms: an update. *Dermatology* 2003; 206:353-356
29. Ma SK, Kwong YL, Shek TW, et al. The role of trisomy 8 in the pathogenesis of chronic eosinophilic leukemia. *Hum Pathol.* 1999; 30:864-868
30. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF et al FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion: prevalence and clinic pathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe Eosinophilia. *Blood* 2004; 104:3038-3045
31. Jan Cools Ph D, Daniel J De Angelo et al. A Tyrosine Kinase created by fusion of the PDGFR $\alpha$  and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *NEJM* 2003; 348: 1201-1214