

# Hipereosinofilia: ¿clonal o no clonal? Esa es la cuestión

## Hypereosinophilia: clonal or not? A vital question

Agamennoni L, Almada D, Colombi Martínez F, Reynoso J.

HIGA San Martín, La Plata - Servicio de Hematología

lucisoleil@gmail.com // dav\_almada@hotmail.com

Fecha de recepción: 13/05/2015  
Fecha de aprobación: 19/06/2015



ATENEO  
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA: 149 - 154  
Volumen 19 n° 2  
Mayo - Agosto 2015

### Resumen

En el presente ensayo se analiza el caso clínico de un paciente de 46 años con eosinofilia y plaquetopenia, quien además presentó signos de síndrome mieloproliferativo subyacente. Utilizando la eosinofilia como evento disparador se construyó un análisis diagnóstico que descarta primero las causas reactivas que son las más prevalentes a nivel mundial; realizando posteriormente los exámenes complementarios que exploran la presencia de daño de órgano blanco. En el presente caso, además de la eosinofilia, el paciente presentó leucocitosis con desviación a la izquierda, esplenomegalia, plaquetopenia y una médula ósea con hiperplasia de la serie mieloide, por lo tanto se erigió como principal sospecha la presencia de eosinofilia de origen clonal. La OMS en 2008 incluyó a las eosinofilias clonales dentro de las neoplasias mieloproliferativas y las subclasificó en Leucemia Eosinofílica Crónica no especificada y neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y mutaciones que involucran al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\alpha$  o  $\beta$  (PDGFRA/PDGRFB) o al factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGF1). Para poder obtener un diagnóstico se realizaron métodos complementarios

específicos, sustentados en las metodologías actualmente disponibles, incluyendo estudios histológicos, de citogenética, FISH y biología molecular, sin obtenerse resultados relevantes. Una vez analizada la información que de tales métodos se desprende y teniendo en cuenta la presentación clínica, se llegó a la conclusión de que se trataba de un paciente con eosinofilia de origen clonal, sin evidencia molecular demostrable. Ante la evolución tórpida que presentó los días posteriores al ingreso hospitalario y sin lograr mejoría con tratamiento esteroideo se decidió realizar prueba terapéutica con ITK. Se indicó Imatinib a dosis estándares, de 400 mg/día, evidenciándose mejoría del estado clínico del paciente y remisión hematológica completa, la cual mantiene hasta el presente. La evolución aquí presentada, ha sido descrita en reportes aislados que muestran resultados favorables con imatinib en pacientes negativos para el rearrreglo FIP1L1/PDGFR.

**Palabras clave:** Eosinofilia,  
Síndrome hypereosinofílico,  
FIP1L1/PDGFR,  
Imatinib.

## Abstract

We present a clinical case of a 46 year old male patient with eosinophilia and thrombocytopenia, who also presented signs of an underlying myeloproliferative syndrome. We built a diagnostic analysis using eosinophilia as a trigger, always keeping in mind that reactive causes are still the most prevalent worldwide and therefore should be the first to rule out. On the other hand, diagnostic studies seeking for organ damage by eosinophils should always be undertaken as part of the first round of studies. In this case, our primary diagnostic approach was of a clonal eosinophilia, as the patient also presented leukocytosis with a left shift, splenomegaly and a bone marrow with myeloid hyperplasia. The 2008 WHO classification system for hematologic malignancies recognizes two distinct subcategories of clonal eosinophilia: chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and mutations involving platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  o  $\beta$  (PDGFRA/PDGRFB) or fibroblast growth factor receptor 1 (FGF). A series of specific complementary studies, including a bone marrow biopsy, cytogenetic

analysis, FISH and molecular studies for FIP1L1/PDGFR were performed in order to rule out these diseases. After analyzing all the available data we reached the conclusion that this particular case was indeed a clonal eosinophilia, without molecular evidence, at least with the available technology. The clinical condition of the patient deteriorated during the first few days since his admission and there was no improvement with glucocorticoid therapy. At this point we decided to practice a therapeutic test with TKI. Imatinib at 400 mg per day was started, achieving clinical improvement within days and accomplishing a sustained hematologic remission, until present day. This favorable outcome has been observed in other case reports which describe similar positive results with Imatinib in patients who were also negative for the mutation FIP1L1/PDGFR.

**Keywords:** Eosinophilia,  
Hypereosinophilic syndrome,  
FIP1L1/PDGFR,  
Imatinib.

## Presentación del caso clínico

Varón de 46 años sin antecedentes personales y/o heredo-familiares de relevancia que consulta por petequias de dos semanas de evolución. Ocupación jardinero. Niega hábitos tóxicos y consumo de medicación. Durante la anamnesis refirió varios episodios aislados de epistaxis (que se autolimitaron) y pérdida de peso no significativa (5 kg), en los últimos treinta días. Presentó desafío hemostático odontológico 10 días previos al ingreso sin complicaciones.

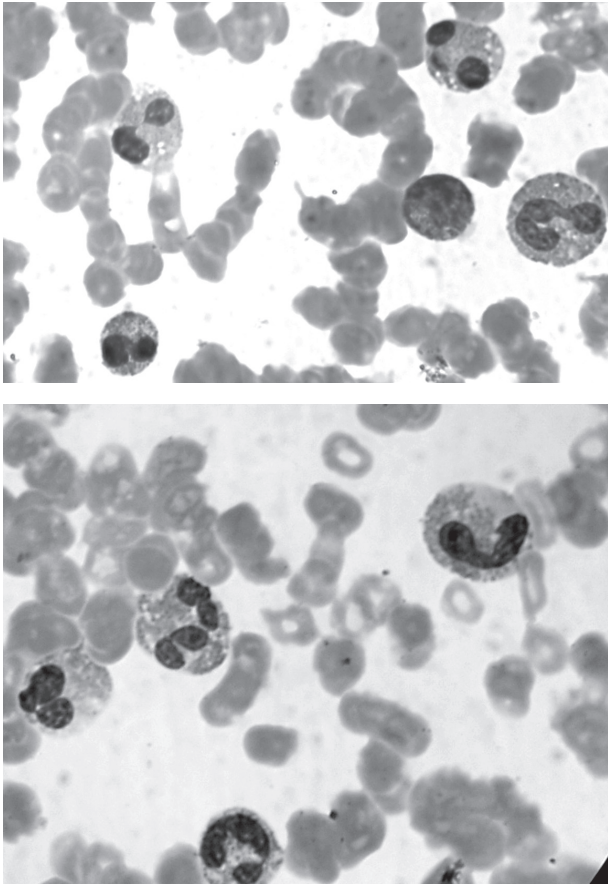
Al examen físico, paciente en buen estado general, estable hemodinamicamente, afebril. Presentaba petequias dispersas en miembros inferiores y lesiones maculares eritematosas, no pruriginosas, no descamativas, de bordes geográficos, de 4 cm de diámetro mayor en región inguinal bilateral. Enantema en mucosa yugal izquierda y lesión ulcerativa en cara

dorsal de lengua de 10 mm de diámetro. Se palpaba esplenomegalia a ocho centímetros por debajo del reborde costal (grado 3).

En laboratorio de ingreso presentaba anemia (Hto 26%, Hb 9.1 g/dL), leucocitosis ( $34 \times 10^9/L$ ) y plaquetopenia severa ( $6 \times 10^9/L$ ). En el extendido de sangre periférica se evidenció una fórmula leucocitaria alterada (Mi 2% /MM 2%/Ne 38%/Eo 52%/Li 3%/Mo 3%) con Eb 4%. Se observaban eosinófilos con marcados rasgos displásicos, como hipolobulación, vacuolas y polaridad en la granulación. Se evidenciaban dacriocitos. (**Ver figura 1**).

Bioquímica sanguínea: Glu 2.51 mg/dL, Ur 0.29g/L, Cr 1.24 mg%, Bil Tot 0.68mg%, TGO 10 UI/L, TGP 12 UI/L, LDH 265 UI/L.

Hemostasia normal.



**Figura 1:** Frotis de sangre periférica, se visualizan eosinófilos hipolobulados, con polaridad de las granulaciones. Trombocitopenia.

### Discusión

Se considera eosinofilia al recuento sanguíneo mayor a  $0.5 \times 10^9$  eosinófilos/L. Operacionalmente podemos clasificarlas en causas secundarias, clonales y por último idiopáticas. Las causas secundarias continúan siendo las más prevalentes a nivel mundial, e incluyen infestaciones parasitarias, reacciones alérgicas, vasculitis, reacciones medicamentosas y linfomas. Las eosinofilias de origen clonal se distinguen de las idiopáticas por la presencia de evidencia semiológica, histológica, citogenética o molecular de un proceso mieloproliferativo subyacente. Además, pueden asociarse a citopenias y hepatoesplenomegalia.<sup>(1)</sup> El resto de las eosinofilias, actualmente se consideran idiopáticas. En el presente análisis se expone el caso clínico de un paciente con eosinofilia, leucocitosis, esplenomegalia y displasia eosinofílica en sangre periférica.

El abordaje de un paciente con eosinofilia requiere siempre en primera instancia descartar las causas

secundarias y evaluar daño de órgano blanco. Este paciente, además de su ocupación, no presentaba ningún otro factor de riesgo ni signo-sintomatología compatible con parasitosis, vasculitis ni eosinofilia de origen farmacológico.

### Continuando con el caso clínico:

#### Estudios por imágenes:

ECO ABDOMINAL: esplenomegalia homogénea (Volumen 1459 cc). Litiasis vesicular.

ECOCARDIOGRAMA: Leve disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Fracción de eyección del 60%.

TAC DE TÓRAX, ABDOMEN Y PELVIS: en parénquima pulmonar derecho se apreciaba patrón en vidrio esmerilado con tendencia a la consolidación que ocupaba parcialmente lóbulo inferior (¿proceso hemorrágico?). Hepatomegalia homogénea y esplenomegalia de 26 cm de diámetro longitudinal.

Igualmente se realizó estudio coproparasitológico seriado en el cual se constató *Giardia lamblia*, protozoo que no explicaría este cuadro clínico. Para la evaluación de daño de órgano blanco por eosinófilos se realizó ecocardiograma trans-torácico (para descartar miocarditis eosinofílica) y TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste EV. Además del corazón, otros tejidos frecuentemente afectados son el sistema nervioso, la piel, el tracto gastrointestinal y los pulmones. Nuestro paciente presentaba un examen físico neurológico normal y sin síntomas gastrointestinales. No se pudo tomar biopsia de las lesiones de la piel debido a la plaquetopenia severa.

Los hallazgos clínicos (esplenomegalia, petequias, lesión de órgano blanco como es la piel) y de laboratorio (leucocitosis con desviación a la izquierda y eosinofilia, plaquetopenia, anemia) nos hicieron interpretar a este paciente como dentro del grupo de las eosinofilias de probable origen clonal.

Cuando la eosinofilia no aparenta ser de origen reactivo, es razonable plantearnos exámenes hematológicos complementarios dirigidos a buscar una eosinofilia de origen clonal o idiopático.<sup>(2)</sup>

La distinción entre ambas entidades es en última instancia arbitraria y podrían representar diferentes aspectos de una misma fisiopatología.

Según la clasificación de la OMS de 2008, las neoplasias mieloproliferativas reconocen dos subcategorías de eosinofilia clonal. La leucemia eosinofílica crónica no especificada y las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y mutaciones que involu-

cren al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\alpha$  o  $\beta$  (PDGFRA/PDGRFB) o al factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGF1). A su vez, la eosinofilia clonal puede acompañar otras neoplasias mielodes definidas por la OMS, como LMC, LMMC, SMD, Mastocitosis sistémica. El síndrome hiper eosinofílico (HES) es una subcategoría de la eosinofilia idiopática que se define por la presencia de eosinofilia  $>1.5 \times 10^9/L$  persistente por más de seis meses, (aunque una duración menor se acepta ante la presencia de síntomas que requieren tratamiento para reducir la masa eosinofílica), la exclusión de eosinofilia secundaria y clonal, evidencia de daño de órgano blanco y ausencia de linfocitos T fenotípicamente anormales.<sup>(3)</sup>

Los casos que actualmente se consideran idiopáticos, ya que fueron descartadas las causas reactivas y las de origen clonal conocidas, en un futuro podrían engrosar la lista de las eosinofalias primarias. Por ejemplo, antes del descubrimiento del rearrreglo FIP1L1-PDGFRB en el año 2003 los pacientes positivos para dicha mutación eran diagnosticados como HES.

Al momento de evaluar a un paciente con sospecha de eosinofilia de origen clonal, es indispensable realizar extendido de médula ósea, estudio citogenético y de biología molecular incluyendo screening para FIP1L1-PDGFRB.

Las características histológicas de una eosinofilia clonal incluyen desviación a la izquierda, presencia de blastos circulantes, mieloproliferación multilínea, dishematopoyesis y fibrosis reticulínica.<sup>(4)</sup>

El estudio citogenético es importante ya que puede informarnos sobre la presencia o ausencia de translocaciones que involucran 5q33, 4q12 u 8p11.2. Estas alteraciones señalan rearrreglos a nivel de PDGRFB, PDGFRA y FGFR1 respectivamente, y han tomado inmensa relevancia desde el punto de vista de la terapéutica dirigida a targets moleculares, ya que las dos primeras responden a Imatinib y la tercera se asocia una neoplasia mielode agresiva. Sin embargo, el rearrreglo FIP1L1-PDGFRB no se visualiza en el cariotipo, y requiere FISH o RT-PCR para su detección, ya que se trata de una delección intersticial. La prevalencia de este hallazgo es del 14% según un estudio donde se analizaron 89 pacientes con eosinofilia primaria.<sup>(5)</sup> Las translocaciones que involucran al PDGRFB y al FGF1 son extremadamente raras. Estas entidades tienen claro predominio masculino.

La fisiopatología molecular de la neoplasia mielode asociada con rearrreglo FIP1L1-PDGFRB se sustenta en la delección del material genético del locus CHIC2 del 4q12. Esto origina un gen de fusión FIP1L1-PDGFRB que da origen a una tirosina quinasa constitutivamente activada, que estimula la proliferación mielode. (Ver figura 2).

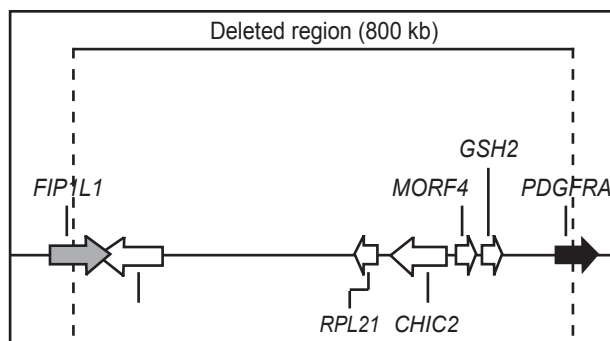
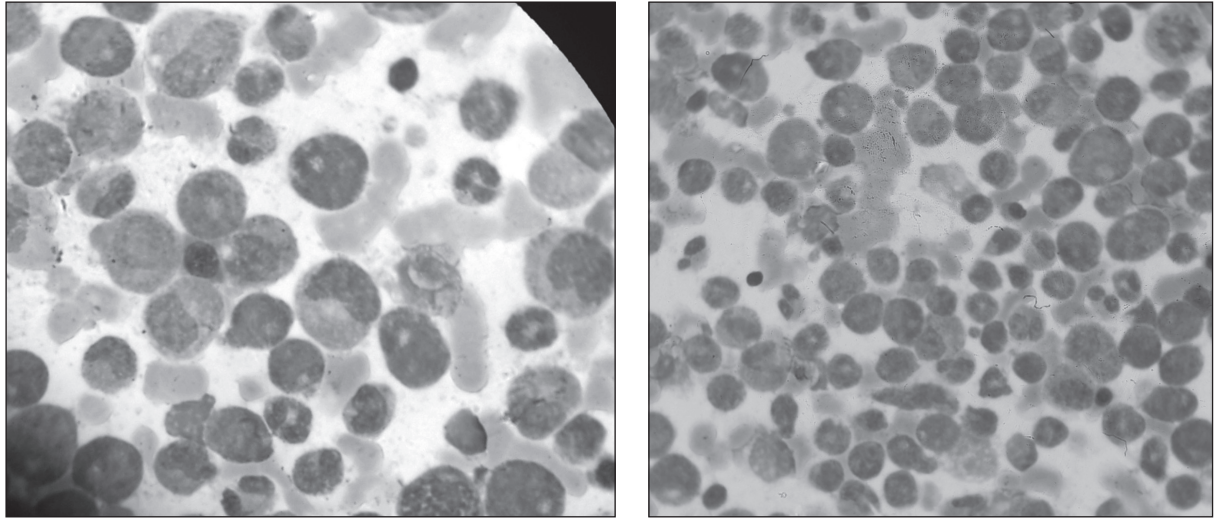


FIGURA 2

**Retomando el caso clínico en cuestión, se realizó:**

- PUNCIÓN ASPIRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA: Celularidad rica, heteromorfa, con serie megacariocítica presente; aumento de relación mieloid-eritroide con serie blanca 85%, 41% de la SB eran precursores Eosinófilos en todos los estadios madurativos (con rasgos de marcada displasia), serie eritroide 11% y serie linfoide 4%. Abundantes figuras mitóticas, polidiscariosis, rasgos megaloblásticos. (Figura 3)
- CITOGENÉTICO: normal 46 XY en 20 metafases.
- FISH: FIP1L1-PDGFRB (-). Disomía 4q12. Delección CHIC 2 no detectable (en 200 núcleos en interfase).
- BIOLOGÍA MOLECULAR: No amplifica para FIP1L1-PDGFRB.
- BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA: Médula ósea con celularidad hematopoyética del 99% en relación al tejido adiposo, con cambios dishematopoyéticos y aumento de los progenitores mieloides (Mieloperoxidasa positivo, CD 34 negativos), escasas formas maduras. Incremento de la trama reticular (+++/++++), sin fibrosis colágena.





**Figura 3:** Extendido de médula ósea: Se visualiza hiperplasia de precursores eosinófilos en todas las etapas madurativas.

**Evolución y Abordaje Terapéutico**

En los días posteriores al ingreso, el paciente evolucionó de manera desfavorable. En los controles hematológicos continuaba con plaquetopenia severa a pesar del soporte transfusional y había elevado el recuento de leucocitos a  $83.4 \times 10^9/L$ , con 43% de eosinófilos. Luego agregó hematuria macroscópica y gingivorragia con patrón en TAC que sugería sangrado alveolar, sin deterioro de función respiratoria ni hemodinámica.

Debido a la rápida progresión clínica del paciente se instauró tratamiento con Prednisona 60 mg/día,

gammaglobulina EV (2 gr dosis total) y transfusión de plaquetas. A las 48 horas continuaba con plaquetopenia severa, sin otro sangrado activo. En ese momento se tomó la decisión de comenzar tratamiento empírico con Imatinib a una dosis de 400 mg/día. A partir de ese momento se comienza a constatar una franca mejoría clínica y de los parámetros hematológicos.

En la **Tabla 1** se ilustra la progresión de los valores hematológicos luego de la instauración del tratamiento con Imatinib.

**Tabla 1:** Evolución de los valores hematológicos.

	Ingreso	Al momento de inicio de ITK	Día +10	Ultimo control
Hto (%)	26	24	31	40
Hb (g/dl)	9.1	8.8	10.6	13.9
Plaq ( $\times 10^9/L$ )	5.4	9.6	52.5	150
GB ( $\times 10^9/L$ )	34.8	83.4	12.7	8.5
% de Eo	52	43	6	2

Luego de 90 días de tratamiento se realizó una nueva ecografía abdominal donde se constata disminución del volumen esplénico (Volúmen 1000 cc). Las lesiones en piel remitieron completamente al cabo de catorce días de tratamiento. Actualmente el pa-

ciente concurre a control a nuestro servicio una vez por mes. Lleva seis meses de tratamiento con Imatinib y hasta la fecha se mantiene en remisión hematológica. La última ecografía realizada constata un volumen esplénico de 625 cc.

## Conclusión

Se describió el caso de un paciente con eosinofilia de aparente origen clonal, con signos de enfermedad mieloproliferativa subyacente (leucocitosis con desviación a la izquierda, esplenomegalia, MO hiperplásica), estudio citogenético normal y negativo para el rearreglo de FIP1L1-PDGFR, que sin embargo logró remisión completa con dosis estándares de Imatinib. Los ITK no suelen ser efectivos para el tratamiento del HES. Sí son de elección en el tratamiento de las neoplasias mieloides asociadas con eosinofilia y rearreglo FIP1L1/PDGFR, y responden a dosis bajas (100 mg/día). El sustento fisiopatológico de esta aseveración es la inhibición, por parte del ITK, de la tirosina kinasa quimérica resultante de la fusión FIP1L1/PDGFR. Esta enzima es inhibible por Imatinib a concentraciones menores que las necesarias para inhibir la enzima resultante de la fusión BCR/ABL en LMC. Sin embargo existen reportes aislados en la literatura que describen resultados favorables con mesilato de Imatinib en pacientes negativos para el rearreglo descrito, usualmente a dosis mayores (400-800 mg/día).<sup>(6, 7)</sup> Hay varias posibles respuestas para este fenómeno; una sería la formación de una tirosina kinasa quimérica entre PDGFR y otro gen cercano a FIP1L1; otra posibilidad sería que existieran diferentes puntos de clivaje para el gen FIP1L1 no detectables por la PCR convencional; finalmente, la activación constitutiva de cualquier otra tirosina quinasa pasible de ser inhibida por ITK.<sup>(8)</sup> Imatinib también es efectivo en las eosinofilias asociadas a mutaciones en PDGFRB.<sup>(9)</sup> Por lo tanto, es válido realizar una prueba terapéutica con dosis altas de imatinib (400-800 mg/día) antes de probar con otros esquemas terapéuticos.

## Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Review. Mayo Clin Proc. 2010;85(2): 158-164.
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Review. Mayo Clin Proc. 2010;85(2): 158-164.
3. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Review. Mayo Clin Proc. 2010;85(2): 158-164.
4. Tefferi A, Patnaik M, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Review. British J of Hematology. 2006;133(468-492).
5. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. Blood. 2004 Nov 15;104(10):3038-3045.
6. Butterfield JH. Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFR-negative hypereosinophilic syndrome. Leuk Res. 2009 Aug;33(8):1127-1129.
7. Wolf D, Gastl G, Rumpold H. Complete remission of an idiopathic hypereosinophilic syndrome while using imatinib. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(40):2104-2106.
8. Cools J, DeAngelo D, et al. A tyrosine Kinase Created by Fusion of the PDGFR and FIP1L1 Genes as a Therapeutic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. N Engl J Med 2003;348(13):1201-1214.
9. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med. 2002 Aug 15;347(7):481-487.