

# Neoplasia mieloide con eosinofilia con el reordenamiento PDGFRA con manifestaciones pulmonares y cutáneas. A propósito de un caso

Myeloid neoplasia with eosinophilia with PDGFRA reordention with pulmonary and cutaneous manifestations. About a case

► Juan Carlos Serrano Casas<sup>1</sup>, Carlos Roberto Varón Jaimes<sup>2</sup>, Luz Karine Maldonado Santos<sup>3</sup>, Juan Gabriel Celis Correa<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

<sup>2</sup> Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Director médico, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

<sup>3</sup> Bacterióloga. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

<sup>4</sup> Bacteriólogo. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

## Resumen

La hipereosinofilia se encuentra presente en un conjunto de trastornos con producción excesiva de eosinófilos, capaz de generar daño a órganos y sistemas. El estudio genético y molecular de estas entidades ha permitido la clasificación de un grupo de neoplasias mieloides o linfoides de evolución clínica variable. En neoplasias mieloides con hipereosinofilia, la afectación pulmonar es relativamente frecuente, sin embargo, la presentación con cuadro de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es muy inusual. En este artículo exponemos el caso de un paciente masculino con rápida instauración de síntomas respiratorios, hepatoesplenomegalia, anemia, leucocitosis con eosinofilia y detección de reordenamiento FIP1L1-PDGFRA, al que se le estableció diagnóstico bajo criterios OMS de neoplasia mieloide con eosinofilia y reordenamiento PDGFRA. Se inició tratamiento con imatinib, logrando rápida resolución de cuadro hematológico y respiratorio.

## Abstract

Hypereosinophilia is present in a group of disorders with excessive production of eosinophils capable of causing damage to organs and systems. The genetic and molecular study of these entities has allowed the classification of a group of myeloid or lymphoid neoplasms of variable clinical evolution. In myeloid neoplasm with eosinophilia, lung involvement is relatively frequent, however the presentation with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is very unusual. In this article we present the case of a male patient with rapid onset of respiratory symptoms, hepatosplenomegaly, anemia, leukosytosis with eosinophilia, and detection of FIP1L1-PDGFRA rearrangement that established a diagnosis under WHO criteria of mieloid neoplasia with eosinophilia and PDGFRA rearrangement. Treatment was started with imatinib achieving rapid resolution of hematological and respiratory symptoms.

## Introducción

La hipereosinofilia (HE) está presente en un conjunto de trastornos con producción excesiva y persistente de eosinófilos (mayor o igual a 1.500/ul), capaz de generar daño a órganos y sistemas. Ha sido observada en una variedad de desórdenes reactivos y clonales que, de acuerdo con un grupo de consenso internacional en 2012, se clasificaron en: HE primaria (HE clonal/neoplásica), HE secundaria (HE reactiva), HE hereditaria (HE familiar), HE de significancia incierta, también

conocida como HE idiopática, donde no se identifica causa reactiva o clonal pero sí hay daño a múltiples órganos, incluidos la piel, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central<sup>1</sup>. La caracterización molecular de estas entidades permitió separar un grupo de neoplasias mieloides o linfoides con expresión de hipereosinofilia que se puede encontrar relacionado con un contexto de anomalías en la expresión del inmunofenotipo de células T con producción de citoquinas Th2, con arreglos clonales, con aumento de

**Recibido:** 9 de abril de 2018; **Aceptado:** 15 de mayo de 2018

### DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Juan Carlos Serrano Casas. Correo electrónico: jserranocasas@gmail.com

expresión de blastos (>5% y <20%) o en asociación a otras entidades neoplásicas mieloides o linfoides OMS<sup>2</sup>. La afectación pulmonar es relativamente frecuente en HE de origen clonal, siendo evidente en el 25%-64%, predomina la disnea (45%), tos (39%) y sibilancias (24%)<sup>3</sup>. Sin embargo, a pesar de la afectación pulmonar frecuente, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) rara vez se observa en estos casos, con solo unos pocos descritos en la literatura<sup>4,5</sup>.

Describimos el caso de un paciente masculino de 29 años, natural y procedente de Ocaña (Norte de Santander), sin antecedentes personales patológicos, con cuadro clínico de un mes de evolución dado por tos seca, fatiga e intolerancia al ejercicio, que evoluciona progresivamente a franca dificultad respiratoria en tres semanas, lo que lo obliga a ingresar al centro médico, evidenciando al examen físico: palidez cutánea, mucosa generalizada, lesiones tipo máculas –manchas bien delimitadas en brazos y glúteos, con nódulos subcutáneos supurativos en axilas, hepatomegalia de 3 cm debajo del reborde costal derecho y esplenomegalia de 6 cm debajo del reborde costal–. La radiografía de tórax reportó

evidencia de infiltrados intersticiales pulmonares difusos bilaterales, saturación de oxígeno del 78%. Se llegó a considerar el caso como distrés respiratorio agudo del adulto. El cuadro hemático automatizado mostró leucocitosis de 16.780 x mm<sup>3</sup>, con un 70% de eosinófilos que presentaban alteraciones en degranulación y vacuolización citoplasmática, hipersegmentación nuclear (hasta cinco núcleos) y en diferentes grados de maduración (mielocitos, metamielocitos eosinófilos), Hb 7,7 g/dl, severa anemia normocítica normocrómica, plaquetas 201.000 x mm<sup>3</sup>, VIT B12 mayor de 2.000 pg/ml, IgG 2.328 mg% aumentado, IgM e IgA normales, baciloscopia de esputo seriado negativa, Elisa VIH negativo, TAC de tórax infiltrado reticular difuso y abdomen simple y contrastado con hepatoesplenomegalia, el ecocardiograma y la espirometría fueron normales. Los estudios coprológicos y parasitológicos fueron negativos. El estudio de fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar no se pudo practicar, por las condiciones de trabajo en Ocaña.

El aspirado de médula ósea fue hiper celular con serie megacariocítica normal, serie granulocítica



Figura 1

**Figura 2**



con disgranulopoyesis (hiposegmentación nuclear, hipogranulación), mielocitos y otros 33%, monocitos 1%, eosinófilos 34% con alteraciones en granulación y vacuolización citoplasmática, hipersegmentación nuclear (hasta cinco lobulaciones) y en diferentes grados de maduración (mielocitos, metamielocitos eosinófilos) en la serie eritroide con diseritropoyesis (núcleos hendidos, binucleación y mitosis) en un 8% y blastos 2%. El análisis inmunofenotípico por citometría de flujo (FACSCanto II, Becton Dickinson) evidenció eosinofilia del 37%, con células progenitoras mieloides CD34+ (blastos mieloides) del 0,2%, con alteraciones fenotípicas en la expresión de los antígenos CD14, CD16 y CD38 de línea granulocítica con predominio de neutrófilos maduros y alteraciones en la expresión de CD64, CD11b y CD16, ligero incremento de mastocitos en un 0,5% y basófilos 0,2% de basófilos con expresión parcial anormal de CD117. El cariotipo fue -18[3],45XY, monosomal compuesto. El BCR/ABL (PCR tiempo real, LightCycler ©Cobas Z 480) fue negativo. Se evidenció por FISH reordenamiento anormal de PDGFRA (fusión génica

FIP1L1/PDGFR A, por Cytocell Aquarius, OGT Company, USA), con detección del gen de fusión CHIC2 (rearrreglo FIP1L1/PDGFR A delección críptica 4q12) en el 18,6%. El PDGFR B por la misma técnica fue negativo. El ecocardiograma y la espirometría fueron normales. Se plantea diagnóstico de neoplasia mieloide con eosinofilia y rearrreglo FIP1L1- PDGFR A, con manifestaciones pulmonares cutáneas.

Debido a su condición crítica al ingreso, se empleó prednisolona 2 mg x kg, cada 12 horas, hidratación parenteral, oxígeno, presentando mejoría clínica. Dos semanas posteriores al inicio de su cuadro agudo comenzó a recibir imatinib 100 mg/día en combinación con eritropoyetina 4.000 unidades tres veces a la semana, alcanzando mejoría en cifras a Hb 13,5 gr/dl, hematocrito 39%, plaquetas 180.000 x mm, con reducción de leucocitos a 6.900 x mm, segmentados 44%, linfocitos 16% y eosinófilos 16%. Se ha mantenido con uso de imatinib en 100 mg/día desde septiembre de 2017 hasta la actualidad. El último estudio de biología molecular fue negativo para el rearrreglo FIP1L1- PDGFR A, con criterios de respuesta completa molecular.

## Discusión

El desarrollo de la citogenética y biología molecular en el estudio de la hipereosinofilia (HE) permitió una reclasificación por la OMS en 2008 y 2017 donde se reconocen situaciones clínico-patológicas, con alteraciones en genes de fusión con actividad tirosina quinasa y evolución particular: 1) neoplasias mieloides o linfoides con eosinofilia y rearreglo del PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2; 2) eosinofilia en asociación con neoplasias mieloides definidas por OMS; 3) leucemia eosinofílica crónica no especificada (CEL NOS); y 3) síndrome hipereosinofílico idiopático (SHE); este último se emplea para referir a cualquier daño crónico a órgano blanco por hipereosinofilia<sup>1,2,6</sup>.

Las neoplasias mieloides crónicas con hipereosinofilia y rearreglo del PDGFRA, asociadas con el gen de fusión FIP1L1-PDGFRA, se presentan más comúnmente como leucemia eosinofílica crónica, pero se requieren >5% y <20% de blastos mieloides para ajustarse a la descripción actualizada. La expresión clínica más severa es la fibrosis endomiocárdica con falla cardíaca restrictiva. Las manifestaciones pulmonares destacan síntomas obstructivos de tos y disnea, y luego restrictivos

relacionados con la fibrosis. Se aprecia elevación de la triptasa y vitamina B12<sup>7</sup>. El desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto en neoplasias mieloides con eosinofilia es excepcional, con pocos casos descritos<sup>4-6</sup>. Nuestro paciente requirió soporte con oxígeno y esteroides a altas dosis; al tener su diagnóstico molecular y después ser instaurado imatinib 100 mg/día, mostró respuesta hematológica completa en cuatro semanas. La neoplasia mieloides con eosinofilia y rearreglo FIP1L1/PDGFRA reporta un gen de fusión 100 veces más sensible a imatinib (100 a 400 mg) que el BCR/ABL<sup>8</sup>, aunque se ha descrito resistencia a imatinib como resultado a la mutación T674, con buenas respuestas a midostaurin y sorafenib<sup>9,10</sup>.

## Conclusiones

Este caso revela la importancia de la rápida caracterización molecular de los cuadros con hipereosinofilia de patrón clonal en el abordaje diagnóstico para poder lograr un oportuno control de la enfermedad y así revertir condiciones cardiopulmonares críticas en neoplasias mieloides con eosinofilia FIP1L1/PDGFRA.

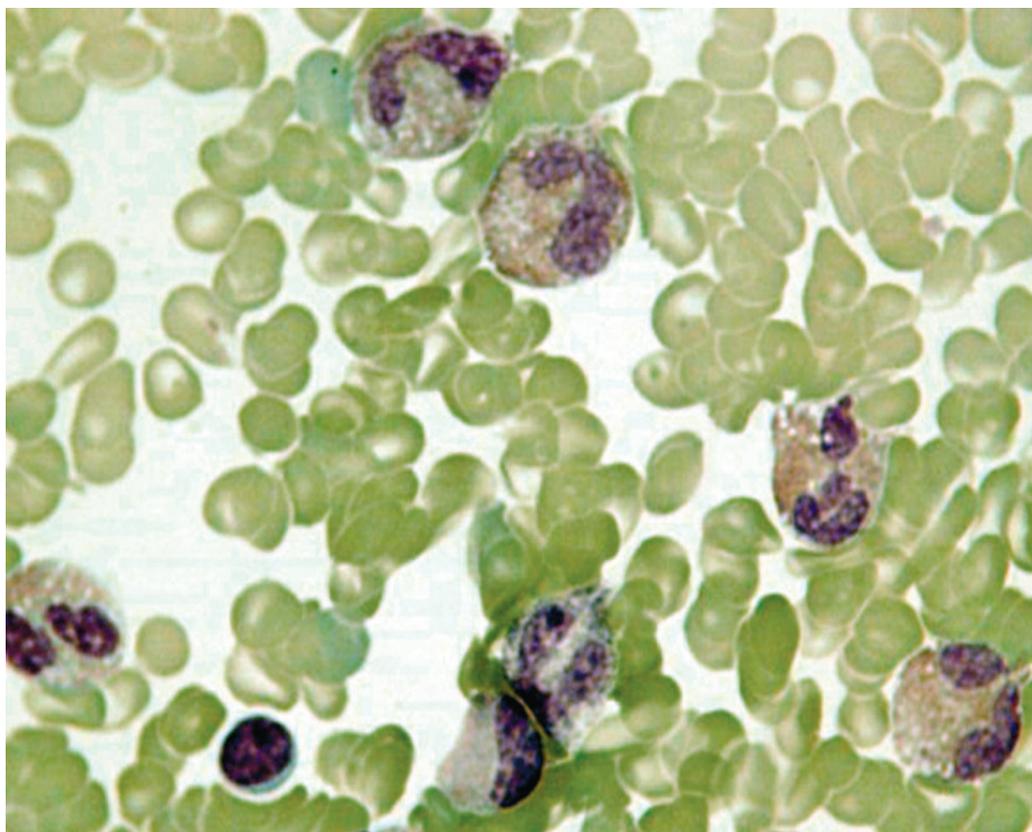


Figura 3

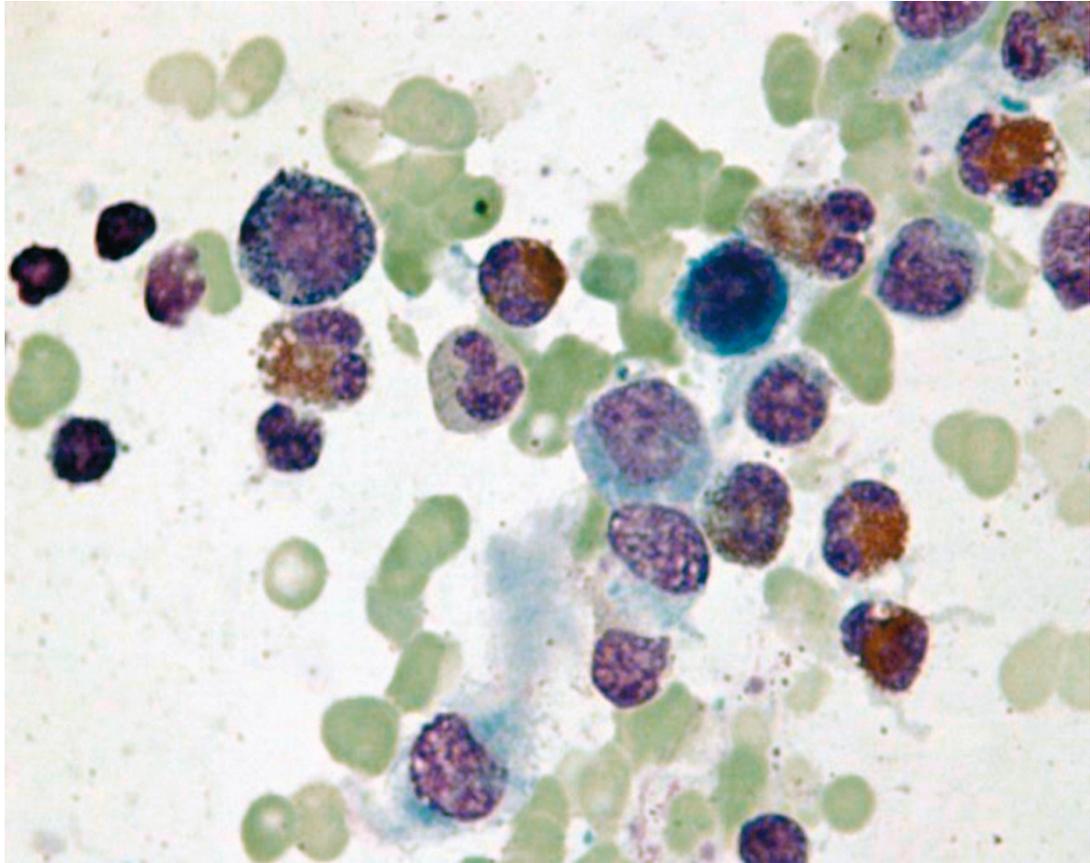


Figura 4

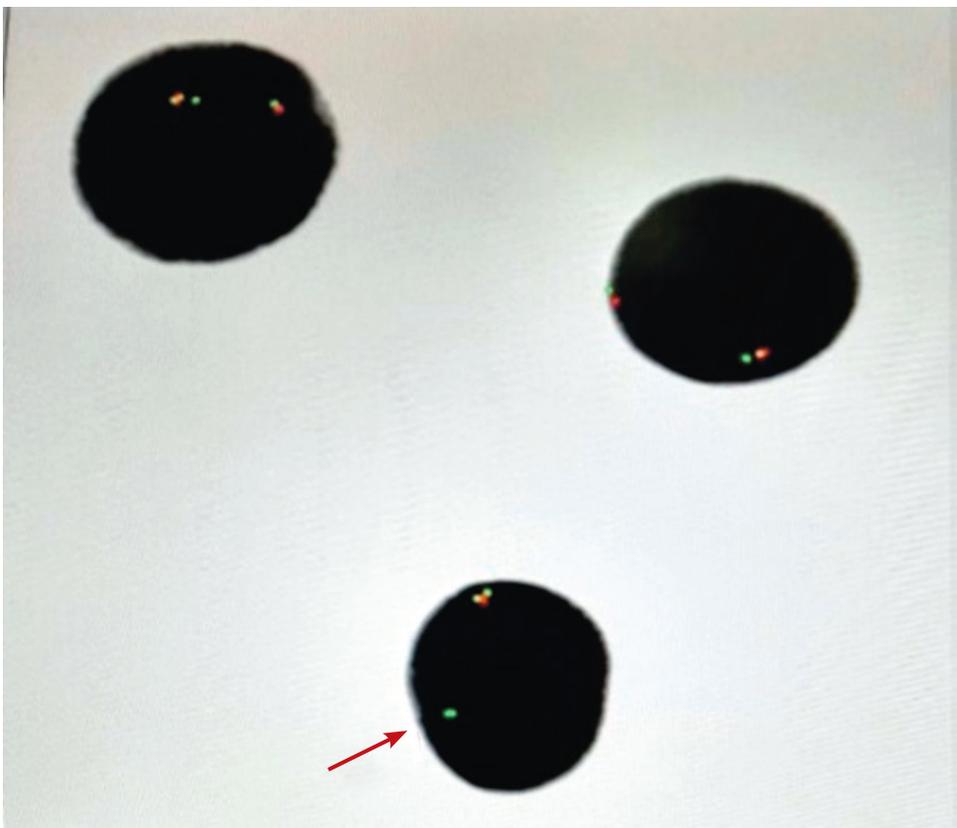


Figura 5

## Referencias

1. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-14.
2. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(3):325-37.
3. Dulohery MM, Pate RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med*. 2011;105(1):114-21.
4. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest*. 1994;105(3):656-60.
5. Jain A, Malhotra P, Suri V, Agarwal A, Bal A, Varma S. A young man with acute respiratory distress syndrome: eosinophilia is not always "benign". *Blood Res*. 2017;52(4):329-32.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E, et al. World Health Organization classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>a</sup> ed. Lyon: IARC; 2017.
7. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201-14.
8. Vanderberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachée P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia*. 2004;18(4):734-42.
9. Lierman E, Folens C, Stover EH, Mentens N, Van Miegroet H, Scheers W, et al. Sorafenibis a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRα and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRα T674I mutant. *Blood*. 2006;108(4):1374-6.
10. Cools J, Stover EH, Boulton CL, Gotlib J, Legare RD, Amaral SM, et al. PCK412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFRα-induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell*. 2003;3(5):459-69.