

Escuela de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.  
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Talca.  
<sup>a</sup>Licenciado en Medicina.

Recibido el 31 de diciembre de 2013, aceptado el 12 de marzo de 2014.

Correspondencia a:  
Dr. Mauricio Chandía  
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule.  
Av. San Miguel N° 3605.  
Talca, Chile.  
Teléfono: 56-71-203112  
Fax: 56-71-413657  
demetriotorres@gmail.com

## Leucemia eosinofílica crónica con respuesta hematológica sostenida tras tratamiento con bajas dosis de imatinib

DEMETRIO TORRES C.<sup>a</sup>, MAURICIO CHANDÍA MSC

### Sustained hematologic response in chronic eosinophilic leukemia with low dose imatinib. Report of one case

*We report a 58 year-old-man without comorbid conditions, with a history of two months of weight loss, malaise and headache. His initial laboratory analysis showed leukocytosis of 16,100/mL with 65% eosinophils and an absolute eosinophil count of 10,465/mL. Both bone marrow biopsy and aspirate showed infiltration by mature appearing eosinophils. Treatment was started with hydroxyurea, associated with prednisone without satisfactory decrease in the eosinophil count. Polymerase chain reaction showed the presence of the gene fusion product FIP1L1/PDGFR. Imatinib therapy was initiated, resulting in a rapid and progressive reduction in the absolute eosinophil count, with normalization at the second week of treatment. The incidence of the myeloproliferative variant causing hypereosinophilic syndrome is rare. However, the dramatic response to imatinib emphasizes the need to study the presence of the fusion product FIP1L1/PDGFR in all patients with eosinophilia of unknown etiology.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 516-520)

**Key words:** Hypereosinophilic syndrome; imatinib; Leukemoid reaction.

La eosinofilia en sangre o tejidos puede ser producida por una gran variedad de situaciones clínicas: desde cuadros autolimitados hasta enfermedades de riesgo vital. La gravedad de las manifestaciones clínicas está directamente relacionada con el tiempo de exposición y magnitud del recuento de eosinófilos. El término hipereosinofilia se refiere a recuentos sostenidos de eosinófilos superiores a 1.500/mL en sangre periférica, los que pueden producir daño e infiltración en órganos diana independiente de la causa que lo provoque<sup>1</sup>.

El término leucemia eosinofílica crónica (CEL) alude a un subgrupo de neoplasias mieloproliferativas, caracterizada por hipereosinofilia en médula ósea y sangre periférica; asociada a variable compromiso de mastocitos y neutrófilos. En su forma pura, es secundaria a alteraciones cromosómicas.

De ellas, la más frecuente, es la ocasionada por el reordenamiento 4q12 que origina el producto de fusión FIP1L1/PDGFR. Otras causas menos frecuentes son los reordenamientos en los genes PDGFRB y FGFR1, asociándose también este último a neoplasias linfoides<sup>2-4</sup>. A la fecha no existen reportes de su prevalencia en Chile y el subdiagnóstico dificulta la estimación de su real presencia en la población.

Se presenta el caso de un paciente con CEL asociada a reordenamiento de PDGFR, con rápida y sostenida respuesta a inhibidores de tirosina quinasa (ITK).

#### Caso clínico

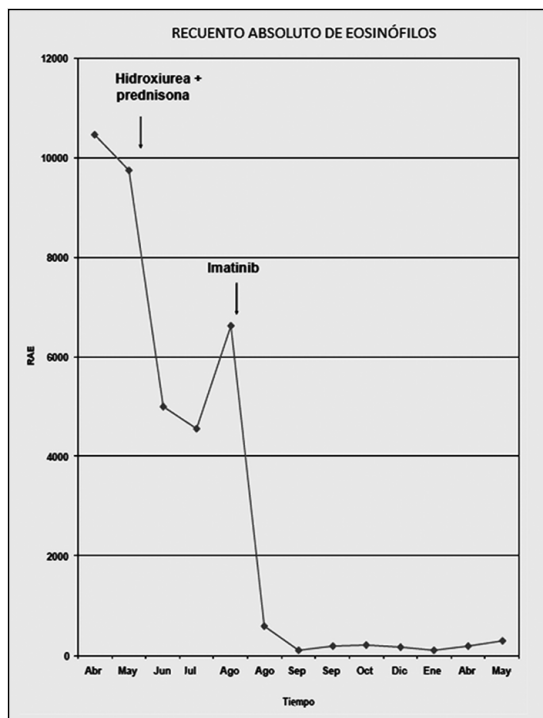
Paciente 58 años de edad, sexo masculino, previamente sano, sin antecedente de uso de medica-

mentos; quien consultó por cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por baja de peso, cefalea y astenia. El hemograma mostró hemoglobina de 13,9 g/L, plaquetas de  $183 \times 10^9/L$  y leucocitosis de  $16,1 \times 10^9/L$  con 65% de eosinófilos (recuento absoluto de eosinófilos (RAE):  $10.465 \times 10^9/L$ ). No refería antecedentes de alergias, atopia o asma. El examen coproparasitológico fue negativo. Los marcadores de daño miocárdico (troponinas) fueron normales. La biopsia de médula ósea y el mielograma mostraron infiltración medular por eosinófilos de aspecto maduro, sin células extrañas a la médula ósea. Se inició tratamiento con hidroxiurea hasta 1,5 g al día sin descenso satisfactorio del recuento de eosinófilos, por lo que se decide agregar prednisona 40 mg/día, sin mejoría de la respuesta.

Se estudió por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa, la presencia de transcriptos del producto de fusión *FIP1L1/PDGFR* en sangre periférica, la cual resultó positiva. Se inició tratamiento con imatinib 100 mg/día con reducción rápida y progresiva del RAE hasta su normalización a la segunda semana de tratamiento (Figura 1). Como reacción adversa se detectó al inicio anemia (Grado 2), la cual cedió al disminuir la dosis a 400 mg/semana, sin pérdida de la respuesta clínica ni hematológica. Tras un año de seguimiento el paciente se mantiene asintomático, sin evidencia de daño en órganos diana, con cifras hemoperiféricas y RAE normales (siempre  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) y sin necesidad de ajustes en las dosis de imatinib.

## Discusión

En 1975 Chusid et al describen los 3 criterios clásicos del síndrome hipereosinofílico idiopático: eosinofilia persistente en sangre ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ) por más de 6 meses, ausencia de otra causa que explique la eosinofilia y signos o síntomas presuntivos de daño orgánico<sup>3,4</sup>. Hoy con los métodos diagnósticos existentes el período de 6 meses de estudio ha disminuido, con el fin de favorecer la instauración de terapias que prevengan el desarrollo de complicaciones. Las causas de eosinofilia son de diversa naturaleza y varían en sus manifestaciones clínicas, respuestas al tratamiento y pronóstico<sup>4</sup>. Las más comunes obedecen a desórdenes alérgicos, infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores



**Figura 1.** Evolución del recuento de eosinófilos durante el tratamiento.

sólidos y neoplasias hematológicas (Tabla 1)<sup>5,6</sup>. En este último grupo deben considerarse en el diagnóstico diferencial aquellas que presentan la eosinofilia como una manifestación primaria (ej. leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico idiopático) y las que la manifiestan como parte de un síndrome paraneoplásico (ej. linfoma de Hodgkin, linfomas T, neoplasias derivadas de precursores linfoides T, mastocitosis sistémica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica y algunas variedades de leucemia mieloide aguda con reordenamientos del cromosoma 16)<sup>2</sup>.

El enfrentamiento inicial del paciente con hipereosinofilia debe ir dirigido a descartar que ésta constituya per se un riesgo vital para el paciente independientemente de cuál sea su causa, lo que no ocurrió en nuestro caso. Puede manifestarse inicialmente como un síndrome de hiperleucocitosis (asociado a RAE  $> 50-100 \times 10^9/L$ ), con compromiso de conciencia o respiratorio. En estos casos se recomienda que antes de tratar la causa específica, se inicie tratamiento con corticoides a dosis altas (ej. prednisona 1,5 mg/kg) y de ser

**Tabla 1. Principales causas de eosinofilia persistente (modificado de referencias 5, 6)**

Causa	Ejemplos
Desórdenes alérgicos	Asma, rinitis, dermatitis atópica
Hipersensibilidad a drogas	Variadas
Infecciosas con eosinofilia moderada	Protozoos (Isospora) Bacterias (tuberculosis, escarlatina) Hongos (Coccidiomicosis, aspergilosis) Virus (VIH)
Infecciosas con eosinofilia marcada (> 3.000/mm <sup>3</sup> )	Helmintos (ascariasis en invasión pulmonar precoz, triquinosis, fascioliasis, <i>strongyloidiasis</i> )
Neoplasias hematológicas	Linfoma de Hodgkin Leucemia mieloide aguda M4 con inv (16) Linfoma linfoblástico T con t (8;13) Leucemia linfoblástica aguda B con t (5;14) Leucemia mieloide crónica Síndrome de Sézary
Neoplasias no hematológicas	Carcinomas escamosos (pene, nasofaringe, etc.) Cáncer de pulmón indiferenciado de células grandes Carcinoma de células transicionales de vejiga Cáncer de colon Adenocarcinoma gástrico
Enfermedades reumatológicas	Sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinal Desórdenes linfoproliferativos autoinmunes Vasculitis (síndrome de Chürg-Strauss)
Otros	Hipoadrenalismo, Exposición a radiación Embolia grasa

posible, antes del comienzo de esta terapia realizar un amplio estudio que incluya niveles de vitamina B12, IgE, IgM, IgG, triptasa sérica, ANCA e inmunofenotipo para síndromes linfoproliferativos en médula ósea, y búsqueda de la mutación *FIP1L1/PDGFR* y *BCR/ABL*<sup>7</sup>.

Una vez descartada la emergencia médica, el estudio del paciente con eosinofilia debe continuar con un detallado interrogatorio acerca de síntomas constitucionales, enfermedades previas, uso de fármacos o viajes y síntomas de daño de órgano diana, los que en nuestro caso no fueron evidentes. En la exploración física deben buscarse con especial atención evidencias de insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar, esplenomegalia y adenopatías, ausentes en nuestro paciente. Los exámenes complementarios deben incluir un hemograma con frotis periférico, bioquímica general, estudio de parásitos en deposiciones, serología de acuerdo a los hallazgos del interrogatorio inicial

y marcadores de daño miocárdico (troponinas). Si los síntomas lo ameritan, se justifica el estudio de imágenes o endoscopia en busca de neoplasias, radiografía de tórax o ecocardiografía<sup>1</sup>. En nuestro caso, al no existir evidencias clínicas ni de laboratorio de daño miocárdico no se consideró necesario solicitar estudio de imágenes.

Los avances en citogenética y biología molecular han permitido un mayor conocimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos tras la hipereosinofilia de causa no explicada<sup>8</sup>. La clasificación de la OMS de 2008 ha incluido una nueva variedad para incluir las neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1*<sup>2</sup>. La neoplasia más característica de este grupo es la leucemia eosinofílica crónica (CEL), cuya lesión citogenética primaria es la deleción intersticial 4q12, que origina el producto de fusión *FIP1L1/PDGFR*. La CEL constituye una causa infrecuente de eosinofilia (11-17% de todos

los síndromes hipereosinofílicos), no tiene factores causales conocidos, se puede presentar a diferentes edades y con mayor frecuencia en hombres. Deja a evolución espontánea, la enfermedad provoca daño por infiltración en diversos órganos diana, especialmente corazón (miocardiopatía restrictiva por infiltración endocárdica) y pulmón (fibrosis pulmonar), entre otros. En forma infrecuente pueden evolucionar a una leucemia aguda<sup>1,2</sup>.

La aparición de imatinib (Gleevec®) en 1999 y su posterior aprobación por FDA en 2001, ha transformado en forma dramática el pronóstico y tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)<sup>11</sup>. El mecanismo de acción del imatinib en la LMC, basado en la inhibición competitiva al sitio de unión de ATP a la proteína *BCR/ABL1*, resulta en una selectiva y efectiva reducción de las células neoplásicas. Al documentarse la actividad inhibitoria de imatinib sobre otros tipos de receptores tirosina quinasa desregulados (*PDGFRA*, *PDGFRB* y *c-kit*), se iniciaron test intentado probar su utilidad en otras neoplasias, como la CEL, obteniendo respuestas duraderas con menores dosis del fármaco<sup>2,11</sup>. En este sentido; un estudio italiano prospectivo demostró, en una serie de 27 pacientes con documentación de la presencia del gen de fusión *FIP1L1/PDGFRB* y dosis de imatinib 100-400 mg/día, remisión hematológica completa y sostenida en un seguimiento de 25 meses<sup>12</sup>. Asimismo, en otra serie de 40 pacientes, se reportó remisión hematológica por más de un año, aún en aquéllos tratados con 100 mg/día de imatinib. Esto traduce una mayor sensibilidad general que LMC al tratamiento con ITK de primera línea<sup>9,13</sup>. En relación a la duración del tratamiento, se recomienda que éste sea permanente y en la dosis a la cual se haya producido respuesta. La monitorización de la respuesta molecular mediante la medición de los niveles del transcrito por PCR cuantitativa no está estandarizada para su uso de rutina, además de las limitaciones propias del valor y accesibilidad de la técnica. La resistencia a la terapia con ITK en CEL es poco frecuente, y puede ser debida a mutaciones de las proteínas de fusión como la T674I. Estos casos pueden responder a ITK de segunda generación como dasatinib o nilotinib<sup>2</sup>. En pacientes con evidencias de daño miocárdico, debe añadirse corticoides en las primeras semanas para disminuir el riesgo de injurias agudas secundarias al proceso inflamatorio de la lisis tumoral. En los reordenamientos asociados al *PDGFRB* también se

ha descrito respuestas a dosis mayores de imatinib o a ITK de segunda generación, mientras que para los reordenamientos asociados a *FGFR1* no se ha logrado desarrollar terapia efectiva<sup>2</sup>.

En los pacientes con estudio *FIP1L1/PDGFRB* negativo, de los cuales más de 50% continúa siendo catalogado como de causa idiopática, que no tengan evidencia de clonalidad T y posean características clínicas sugerentes de neoplasia mieloproliferativa (por ejemplo, niveles elevados de vitamina B12) se puede intentar un tratamiento de prueba con imatinib a dosis similares a las usadas en la LMC, el cual debe suspenderse a las 3-4 semanas de no haber disminución del recuento de eosinófilos<sup>14</sup>.

Nuestro reporte enfatiza la necesidad de considerar la presencia del producto de fusión *FIP1L1/PDGFRB* en todo paciente con eosinofilia sostenida sin otra causa demostrada, con el fin de instaurar en forma precoz un tratamiento efectivo que disminuya el riesgo de las complicaciones crónicas de la enfermedad.

## Referencias

1. Weller P. Approach to the patient with eosinophilia. www.uptodate.com. Topic 5691 Version 6.0.
2. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, Vardiman JW. Myeloid an lymphoidneoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB* or *FGFR1*. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, Editores. WHO classification of tumours of haemotopoietic and lymphoid tissues. WHO PRESS 2008. p. 67-74.
3. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341 (15): 1112-20.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114 (18): 3736-41.
5. Venkatesh C, Mahender E, Janani S, Malathi S, Vijayakumar M, Nammalwar BR. Hypereosinophilic syndrome. *Indian J Pediatr* 2006; 73 (3): 237-9.
6. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009; 145 (3): 271-85.
7. Roufosse F, Bochner BS, Feldweg AM, Connor RF. Treatment of the hypereosinophilic syndromes. www.uptodate.com. Topic 2210 Version 5.0.
8. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic

- syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 37.
9. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, Cilloni D, Gottardi E, Metzgeroth G, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007; 109 (11): 4635-40.
  10. Cools J, De Angelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1201-14.
  11. Kunick C, Egert-Schmidt AM. Jung, kompetitiv, erfolgreich, Die kurze Geschichte der Proteinkinase-Inhibitoren. *Pharm Unserer Zeit* 2008; 37 (5): 360-8.
  12. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, Ottaviani E, Mesa F, Merante S, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92 (9): 1173.
  13. Helbig G, Moskwa A, Hus M, Piszcz J, Swiderska A, Urbanowicz A. Durable remission after treatment with very low doses of imatinib for FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukaemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67 (4): 967-9.
  14. Roufosse FE, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (26): 2687; author reply 2687.15.