



Transformación blástica de leucemia eosinofílica: caso clínico y revisión de la literatura[†]

Luis Manuel Valero Saldaña,* Mauricio Jaramillo Restrepo,** Jorge Cruz Rico,*** Mónica Tejeda R,*** Juan Labardini,**** Eduardo Cervera C,**** Enriquez CV,***** Cruz VL,***** Salles MT*****

RESUMEN

Para hacer el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica se debe descartar la presencia de otras neoplasias hematológicas. La transformación blástica sucede en algunos pacientes en un tiempo no determinado de evolución. **Caso.** Masculino de 21 años de edad con cuadro clínico de nueve meses con presencia de máculas eritematosas, pruriginosas, con eosinofilia en sangre periférica y médula ósea con evolución a insuficiencia cardiaca. Se administra imatinib con mielosupresión secundaria. El FISH se observa alteración numérica de cromosomas y específicamente delección del cromosoma 16 en q22. En posterior AMO se observan blastos mieloides. **Conclusión.** Las neoplasia hematológicas asociadas con t(5;12)(q33,p13) y variantes PDGFRB conducen a desórdenes mieloides. La transformación blástica 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, el cual fue tratado con imatinib, pudiera ser punto de partida para nuevas investigaciones al respecto.

Palabras clave: Leucemia eosinofílica crónica, crisis blástica, imatinib, síndrome hipereosinofílico (SHE).

ABSTRACT

To make the chronic eosinophilic leukemia one should exclude the presence of other hematologic neoplasias. The blastic transformation is brought about in some patients in unspecified evolution time. **Case.** 21-year old patient; his clinical frame: affected by erythematous, pruriginous macular, with eosinophilia in peripheral blood and bone marrow with evolution to cardiac insufficiency. He's administered imatinib with secondary myelosuppression. Chromosome numerical alteration and specifically chromosome 16 deletion in q22 is 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 chromosome 8p11 produces a myeloproliferative syndrome with eosinophilia and chronic eosinophilic leukemia with evolution to blastic phase. The chromosomal 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).

INTRODUCCIÓN

El síndrome hipereosinofílico (SHE), de acuerdo con la WHO, se define como la persistencia de eosinofilia (eosinófilos mayores de 1,500/ul en sangre periférica), por más de seis meses, sin causa aparente y evidencia de daño tisular.

Para hacer el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica 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

[†] Trabajo presentado en el XLVI Congreso Anual de Hematología. Querétaro, Qro., 4 al 8 de mayo de 2005.

* Médico residente del 4º año de la especialidad de medicina interna.

** Médico residente del 3º año de la especialidad de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

*** Médicos adscritos al departamento de Hematología. Hospital Juárez de México.

**** Médicos adscritos al departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

***** Laboratorio de Citogenética. Instituto Nacional de Cancerología.

mieloproliferativos. Las tres categorías de síndrome hiper-eosinofílico 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.

REPORTE DEL CASO

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

Cuadro clínico de nueve meses de evolución, con procesos infecciosos de vías respiratorias superiores; hace cinco meses máculas eritematosas, pruriginosas que posteriormente se hiperpigmentaron, tratadas con esteroides y antimicótico con mejoría. Desde hace tres meses, broncoespasmo 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 69%, plaquetas 109,000/ul, DHL 797, ecocardiograma normal, IgE 58.2.

AMO: Eosinofilia e infiltrado linfoido, 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.

Facies cushingoide, Karnosky 90, soplo sistólico mitral II/VI que aumenta con la apnea postespiratoria, 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 co-proparasitoscópico: negativo. VIH (-)

AMO: eosinofilia en diferentes fases de maduración (Fig. 1). Fish BCR/ABL 5%

Gabinete: Rx tórax, cardiomegalia grado I. EKG: bloqueo incompleto de rama derecha.

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

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

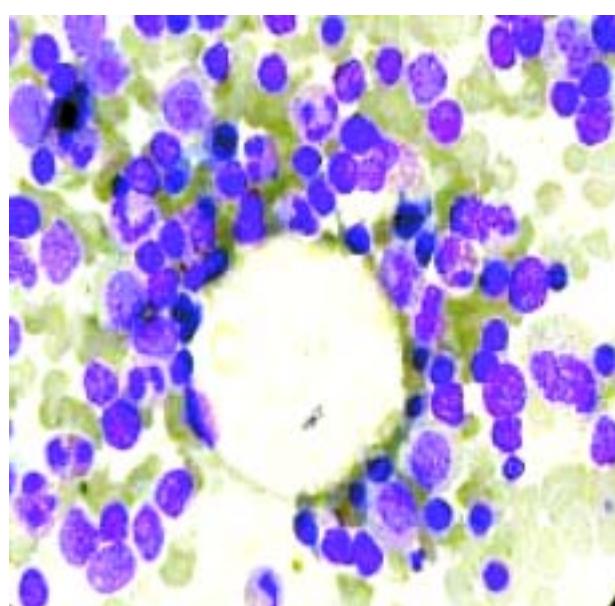


Figura 1. Médula ósea en donde se observa eosinofilia en diferentes estadios de maduración.

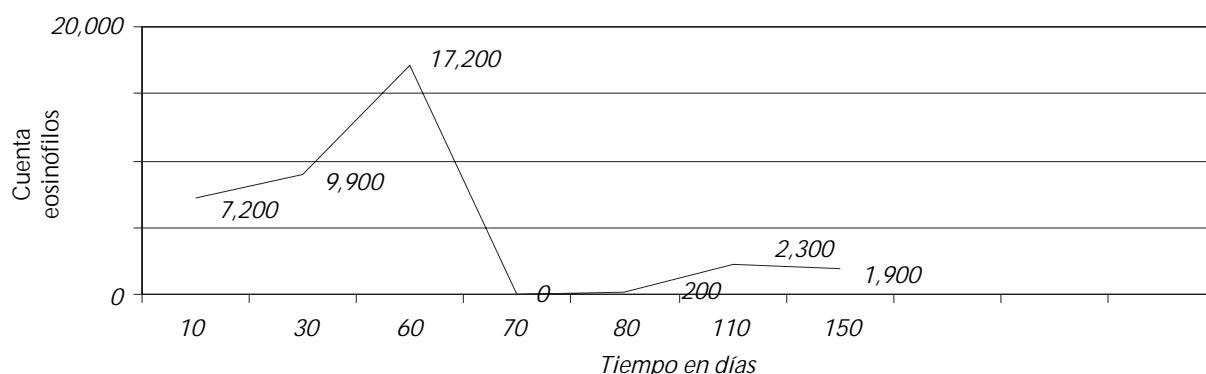


Figura 2. Respuesta a imatinib.

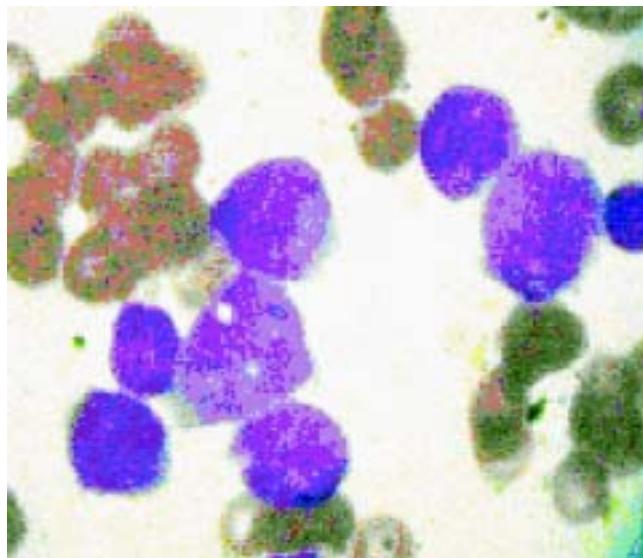


Figura 3. Médula ósea en donde se observan blastos mieloideos de morfología M4.

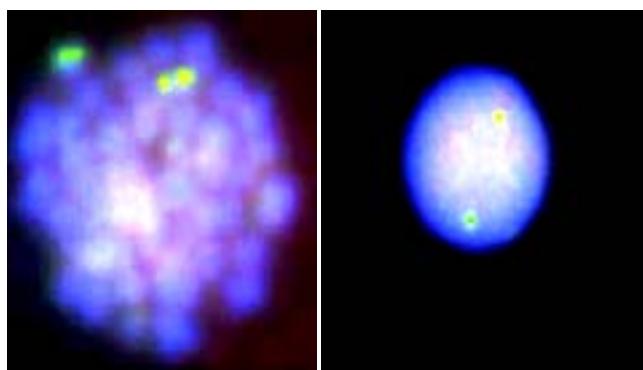


Figura 4. FISH: (Izq.) Metafase con 16q- y núcleo interfásico (Der.) con 16q-. Señal amarilla marca cromosoma 16 normal y la señal verde marca un cromosoma 16 deletado.

Posteriormente acude por presentar disnea de medios 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 un cm. de diámetro. Soplo sistólico mitral grado III/VII. Esplenomegalia de 5 cm. Teleradiografía de tórax: cardiomegalia. EKG taquicardia sinusal.

AMO: Muestra blastos en 70% de morfología mieloide de aspecto M4 (Fig. 3).

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

CITOGENÉTICA

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).

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).

DISCUSIÓN

La eosinofilia reactiva es consecuencia de la producción de linfocitos T aberrantes, 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 1% de los SHE. El 25% de los pacientes diagnosticados con SHE tiene 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). 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 eosino-

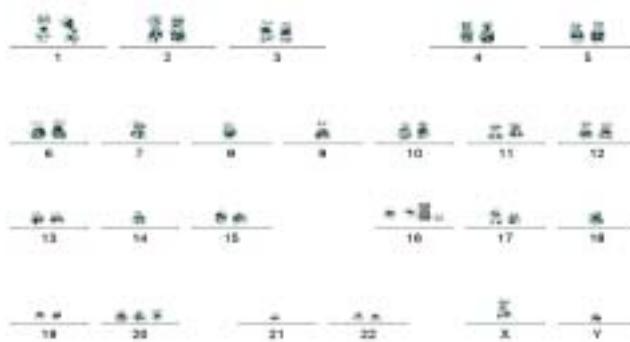


Figura 5. Cariograma

nofilia clonal es un trastorno propio de jóvenes y potencialmente curable con trasplante² (Figura 2).

Las categorías de SHE son: reactiva, clonal e idiopática. La clonal incluye: leucemia eosinofílica crónica, LMC, policititemia rubra vera, trombocitopenia esencial, LAM, síndromes mieloproliferativos, linfoma T linfoblástico, síndromes mielodisplásicos y mastocitosis sistémica.^{2,4}

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 que conducen a desórdenes 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

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 rearreglo 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) q44q12) 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 de 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 codifi-

can 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, cardiaco 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, pulmonar y cardiaca, además de las lesiones dermatológicas que al inicio presentó.

Tratamiento

Reportes de la literatura afirman que dosis bajas de imatinib, de 100 mg PO/día son eficaces para disminuir el recuento de eosinófilos cuatro 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 1 mg k/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 serie de INH 38% de los pacientes respondieron a esteroides y 31% sólo parcialmente. 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 suspende 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.

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 géne-



tica del INCan por la proporción del material fotográfico.

REFERENCIAS

1. Brain B. The idiopathic hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemias. Haematologica 2004; 89: 236-7.
2. Finella BB. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. B J Haematol 2003; 121: 203-23.
3. Animesh P, Terra R, Luis FP, 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, Ayelew MD. Blood eosinophilia: A new paradigm in disease classification, Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings 2005; 80(1): 75-83.
5. Tracy IG, Arber DIA. 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-PDGFRα fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. Blood 2004; 103: 2879-91.
7. P Vandenbergh, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα (+) chronic eosinophilic leukemias. Leukemia 2004; 18: 734-42.
8. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994; 83(10): 2759-79.
9. Gerald JG, Kristin ML, Animesh P, Ayalew T, Joseph HB. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. The Lancet 2002; 359: 1577-8.
10. Garrett JK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 115-19.
11. Weide R, Rieder H, Mehraein Y, Wolf M, Kaiser U, Seifart U, Gora C. Chronic eosinophilic leukaemia: a distinct myeloproliferative disease. B J Haematol 1997; 96(1): 117-23.
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: 477-80.
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 JB. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. B J Haematol 2003; 122: 173-9.
15. Von Bubnoff, Sandherr M, Schlimok G, Andreessen R, Peschel C, Duyster J. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR α-positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. Leukemia 2005; 19: 286-7.
16. Martha W, Daniel J, De Angelo, James DG, Richard M. After chronic myelogenous leukemia: tyrosine kinase inhibitors in other hematologic malignancies. Blood 2005; 105: 22-30.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Luis Manuel Valero Saldaña
Mixtecas No. 7, Lote 3, Manzana 114. Col. Ajusco
Deleg. Coyoacán. C.P. 04300. México, D.F.
Correo electrónico: luis_valero_2000@yahoo.com.mx