

Neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia y reordenamiento *FIP1L1-PDGFR*A asociado a linfoma T periférico NOS. ¿Es probable?

Myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and *FIP1L1-PDGFR*A rearrangement associated with peripheral T-lymphoma NOS ¿Is it probable?

Chiang H¹; González-Saldaña P²; Farfán P³.

¹ Unidad de Hematología, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

² Unidad de Patología Clínica, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

³ Unidad de Genética y Molecular, Hospital "José Carrasco Arteaga". Cuenca, Ecuador.

jhonjoy3@hotmail.com

Fecha recepción: 21/9/2022
Fecha aprobación: 21/12/2022



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 3: 84-88
Septiembre - Diciembre 2022

Palabras claves: eosinofilia,
linfoma T,
*PDGFR*A.

Keywords: eosinophilia,
T lymphoma,
*PDGFR*A.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente masculino con neoplasia mieloide/linfoide con eosinofilia (NML-eo) y reordenamiento *PDGFR*A (gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas), con antecedente de linfoma T periférico sin otras especificaciones (LT-NOS) e hipereosinofilia.

Las NML-eo con *PDGFR*A surgen de una célula pluripotencial progenitora hematopoyética, que genera linajes de diferenciación tanto mieloide como linfoide. El gen de fusión puede expresarse en eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, células T, células B y monocitos.

¿Es posible la asociación entre LT-NOS y NML-eo con *PDGFR*A?

Abstract

We present the case of a male patient with myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia (NML-eo) and *PDGFR*A rearrangement, with a history of peripheral T-cell lymphoma (LT-NOS) and hypereosinophilia.

NML-eo and *PDGFR*A rearrangement arise from a pluripotent hematopoietic progenitor cell, which generates both myeloid and lymphoid differentiation lineages. The fusion gene can be expressed in eosinophils, neutrophils, mast cells, T cells, B cells and monocytes.

Is the association between T NOS and NML-eo lymphoma with *PDGFR*A possible?

Introducción

Las NML-eo y reordenamiento genético se definen por la presencia de un gen de fusión que origina una tirosina-quinasa constitutivamente activada, que desregula la señalización celular que promueve la proliferación⁽⁵⁾. Abarcan una variedad amplia de entidades como forma de presentación: neoplasias mieloproliferativas (NMP), síndromes mielodisplásicos (SMD), SMD/NMP, leucemia mieloide aguda (LMA), así como leucemia/linfoma linfoblástico B o T^(4,7).

La 5ta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) categorizó a las NML-eo de acuerdo al reordenamiento en:

- *PDGFRA*: efecto de la delección intersticial del gen *CHIC2* en el cromosoma 4q12, dando como resultado a *FIP1L1-PDGFR*⁽³⁾.
- *PDGFRB* (gen del receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas): resultado de la t(5;12)(q32;p13.2) que conduce a *ETV6-PDGFRB*; con identificación de otras treinta variantes⁽⁴⁾.
- *FGFR1* (gen del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos): equivalente de cariotipo 8p11-12.
- *JAK2* (janus quinasa 2), *ETV6-ABL1*, *FLT3* (FMS-like tirosina quinasa)
- Otros: *ETV6-FGFR2*; *ETV6-LYN*; *ETV6-NTRK3*; *RANBP2-ALK*; *BCR-RET*; *FGFR1OP-RET*⁽⁴⁾.

Caso clínico

Paciente masculino de 34 años con antecedentes de hipereosinofilia idiopática objetivado desde el año 2011, y de LT-NOS (estadío IIIB, índice pronóstico internacional intermedio bajo) en el año 2015; en remisión morfofmetabólica completa posterior a dos líneas de tratamiento (1ra. línea: CHOP x 3, 2da. línea: ESHAP x 4). Por carencia de un centro para trasplante de células progenitoras en el lugar de residencia, no se procedió a la consolidación. El diagnóstico se instauró en una biopsia de ganglio inguinal con un infiltrado difuso de células linfoides pleomórficas grandes con cromatina vesicular y nucléolos prominentes; con la siguiente inmunohistoquímica: CD5+, CD3+, CD20-, CD15-, CD79-, CD45+, LCA+, CD4+, CD8-, granzima B, CD10-, BCL6-, CD1a-, TDT-, KI67 (MIB1) del 35% (Figura 1). En ese entonces presentaba un hemograma con glóbulos blancos 10.900 cél./mm³ × (4.500-11.000),

neutrófilos: 1.600 cél/mm³ (1800-7700), eosinófilos: 7.400 cél/mm³ (0-450), linfocitos: 1.200 cél/mm³ (1000-4000), Hb: 10.4 gr/dL (13-15 gr/dL), plaquetas: 130.000/mm³ (150.000-400.000/mm³).

Por la continuidad de la hipereosinofilia, sumado a la existencia de alteraciones cardiológicas (hipertensión pulmonar, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea moderada); recibió empíricamente imatinib (100 mg/día) previo descarte de otras causas, sin la puesta en práctica de estudios moleculares/citogenéticos ni histopatológicos para evaluar clonalidad o infiltración. El paciente estuvo con imatinib por el lapso de un año (suspendió por molestias gastrointestinales por cuenta propia); y debido a la pandemia sanitaria durante el año 2020 interrumpió el seguimiento clínico.

En marzo del 2022 (a los 7 años del diagnóstico de LT-NOS) acudió a Emergencias por dolor osteomuscular en cadera (celulitis) acompañado de alza térmica (38.5 grados) de un mes de evolución. Al examen físico presentó hepatomegalia y esplenomegalia (medición de 25 cm en ambos casos por tomografía axial computarizada).

Los exámenes de laboratorio reportaron un hemograma con glóbulos blancos 37.900 cél/mm³ (neutrófilos: 11.100 cél/mm³, eosinófilos: 8.200 cél/mm³, monocitos: 2.900 cél/mm³, linfocitos: 7.000 cél/mm³), Hb: 13.3 gr/dL, plaquetas: 47.000/mm³. En el perfil bioquímico resaltó una creatinina: 1.51 mg/dl (0.9-1.2), ácido úrico: 10.5 mg/dl (3.4-7 mg/dl), LDH: 1420 U/L (50-150 U/L), niveles de vitamina B12: elevados, BCR/ABL negativo, mutación *JAK2*: negativo. No se dosificaron niveles de triptasa. El estudio de médula ósea expuso un incremento de los eosinófilos (28%) con vacuolas citoplasmáticas y pérdida de la granulación, relación mieloide-eritroide de 4.9, ausencia de mastocitos y presencia de 14% de blastos (Figura 2A-2B). En la biopsia de médula ósea no se objetivó fibrosis (tinción de reticulina normal). Por citometría de flujo se expresaron 2 poblaciones de blastos que equivalían el 19.37% del total celular con fenotipo mieloide. Fenotipo de las células clonales 1: CD45+, CD34+, HLA DR+; CD33+; CD15-/+ (46%); CD16-; CD13+; CD19-; CD3-. Fenotipo de células clonales 2: CD45+; CD34+; HLA DR; CD33+; CD15-; CD16+; CD13+; CD19-; CD3- (Figura 2C).

Por autogestión del paciente se efectuó estudio en sangre periférica por FISH (hibridación fluorescente

in situ), identificando el reordenamiento del gen *PDGFRA* y detección del gen *CHIC2*, en el 97.5% de las células analizadas.

Sustentados en la integración de resultados, se reanudó el empleo de imatinib (a dosis de 400 mg/día), con mejoría clínica y hematológica (reducción de visceromegalias, normalización de recuentos y

desaparición de los blastos); en espera de que se refleje asimismo a nivel citogenético para empezar el descenso de dosis.

Discusión

La eosinofilia o síndrome hipereosinofílico (SHE) primario o clonal se sospecha al agregarse: elevación

Figura 1. Biopsia (ganglio inguinal): CD5+, CD3+, CD20-, CD15-, CD79-, CD45+, CD4+, CD8-, Granzima B-, CD10-, BCL6-, CD1a-, TDT-, KI67 (MIB1) del 35%.

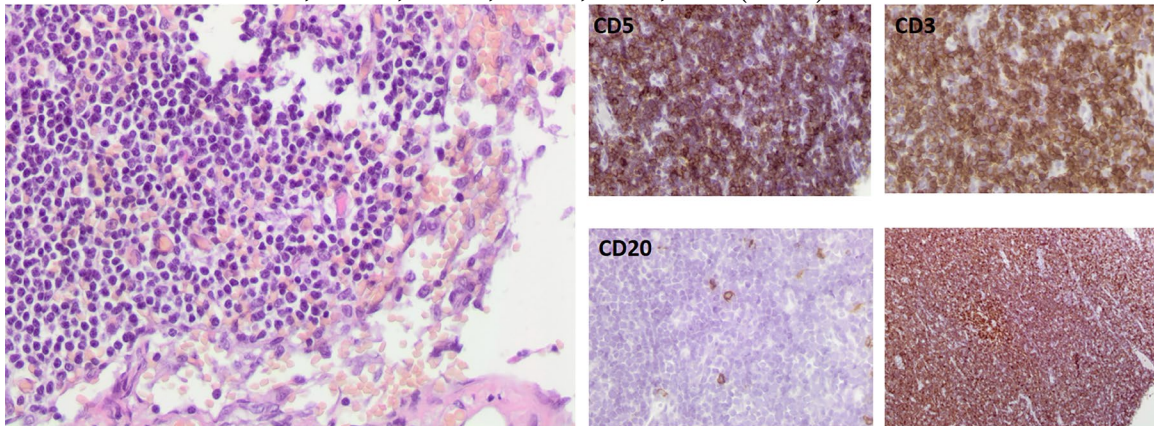
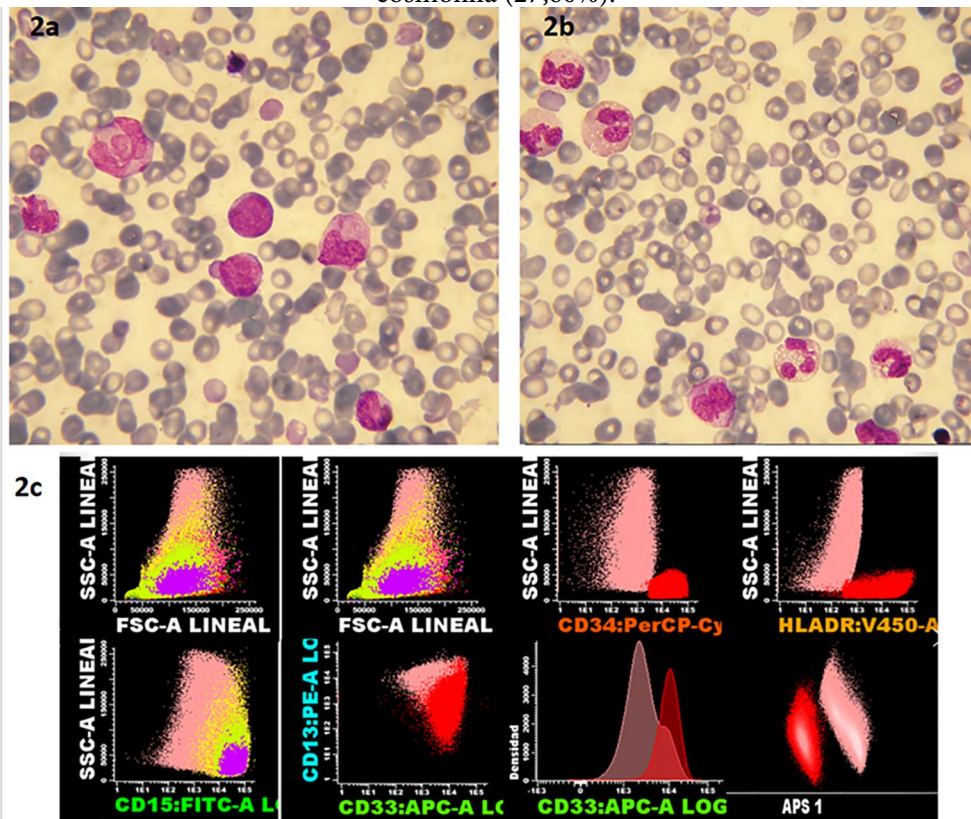


Figura 2A-2B. Eosinófilos degranulados con vacuolas citoplasmáticas (28%), y blastos (14%).

Figura 2C. Fenotipo de células clonales: (14,39%) CD45+; CD34+; HLA DR+; CD33+; CD15/+ (46%); CD16-; CD13+; CD19-; CD3-. Conclusión: médula ósea infiltrada por blastos con fenotipo mielóide con eosinofilia (27,60%).



de triptasa, población anormal de células T, incremento de blastos, displasia, alteraciones citogenéticas o moleculares, fibrosis medular, esplenomegalia o linfadenopatías^(2,5,8). En nuestro paciente no se corroboró la clonalidad de la hipereosinofilia en el debut, pero su evolución clínica en el tiempo nos implicó a elucubrarlo.

La eosinofilia es común en las NML-eo con *PDGFRA* (70-99% de los casos); pero puede estar ausente o disminuida en los pacientes con *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3*, *ABL1*⁽³⁾. En nuestro paciente la infiltración por blastos (14% por citomorfología y 19% por citometría de flujo) pudo aminorar porcentualmente los eosinófilos. La fase acelerada en estas entidades clínicas no está conceptualmente establecida.

No obstante, la fase blástica se fundamenta como progresión de la fase crónica, producto de una evolución clonal citogenética/molecular; insertando mutaciones que conllevan resistencia al imatinib (*PDGFRA* T674I y D842V)⁽³⁾.

¿Es posible la asociación entre LT-NOS y NML-eo con *PDGFRA*?

- Las NML-eo con *PDGFRA* surgen de una célula pluripotencial progenitora hematopoyética, que genera linajes de diferenciación tanto mieloide como linfoide. El gen de fusión puede expresarse en eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, células T, células B y monocitos^(1,6).
- La presentación clínica regular de las NML-eo con *PDGFRA* son como una leucemia eosinofílica crónica o LMA, y ocasionalmente como un sarcoma mieloide o linfoma linfoblástico agudo de células T, lo que complejiza el diagnóstico diferencial.
- Linfoma T se relaciona con el SHE variante linfocítica, como forma de progresión en el 10-20% de los casos.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

La historia natural de las NML-eo con *PDGFRA* o *PDGFRB* ha variado con los inhibidores de la tirosina quinasa (particularmente con el imatinib) con supervivencias mayores del 90% a 10 años, supervivencia libre de progresión del 88% a 6 años, y tasa de respuesta del 96%; en contraste de los pacientes con *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* y *ETV6-ABL1*, que proporcionan una sensibilidad y respuesta variable o parcial^(4,7). La dosis óptima de imatinib es desconocida (100-400 mg/día). La respuesta es inmediata, en un mes se normaliza la fórmula leucocitaria, a los tres meses ya no se detecta la translocación por FISH en médula ósea, y al sexto mes se negativiza la PCR para *FIP1L1-PDGFR*, pero puede demorar hasta un año. La afectación orgánica responde en unos tres meses, salvo la lesión cardíaca que suele ser irreversible, pero al menos se impide la progresión⁽²⁾.

Conclusión

El diagnóstico integrado es esencial en las NML-eo, particularmente por su origen pluripotencial y subsecuente linaje de diferenciación.

Se establecería una asociación con mayor certeza entre NML-eo con *PDGFRA* y *LT-NOS*; si el rearrreglo se hubiera efectuado en la biopsia ganglionar al comienzo del cuadro clínico del paciente. Requerimos mayor evidencia acumulada para precisarlo, ya que por el momento no hay reportes en la literatura médica de este vínculo.

Agradecimiento

- A la Unidad de Hematología del Hospital “José Carrasco Arteaga” de Cuenca-Ecuador.
- A los siguientes profesionales: Dr. Alfredo Campoverde Cisneros (Biología Molecular), Dr. Sebastián Coronel Montero (Patólogo).

Bibliografía

1. Capovilla M, Cayuela J, Bilhou-Navera C y col. Synchronous FIP1L1–PDGFRA-positive chronic eosinophilic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma: a bilineal clonal malignancy. *European Journal of Hematology*. 2008 Jan;80(1):81-6.
2. GEMFIN: Manual de Recomendaciones de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 2020;78-91.
3. Gerds A, Gotlib J, Bose P y col. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(9):1248-1269
4. Khoury J, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719.
5. Klion A. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126 (9):1069-1077.
6. Pozdnyakova O, Orazzi A, Kelemen K y col. Myeloid/Lymphoid Neoplasms Associated With Eosinophilia and Rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or With PCM1-JAK2. *American Journal for Clinical Pathology*. 2021;155:160-178.
7. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129 (6):704-714.
8. Shi M, Rech K, Ottenson G. y col. Prevalence and spectrum of T-cell lymphoproliferative disorders in patients with Hypereosinophilia: A reference laboratory experience. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2020, 44:151412.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.