

Neoplasia mieloproliferativa crónica con eosinofilia y basofilia

N. BRU¹, T. GIMÉNEZ¹, I. GRANADA², C. ARAGUÁS¹, R. AGUINACO¹, M. CERVERA¹, J. DO NASCIMENTO¹, C. TALARN¹, R. VALLANSOT¹, M. ROZMAN³, L. ESCODA¹

¹Servicio Hematología. Hospital Joan XXIII-ICO. Tarragona. ²Servicio Citogenética. Hospital Trias i Pujol-ICO. Badalona, Barcelona. ³Servicio Hematopatología. Hospital Clínic. Barcelona

Motivo de consulta

Mujer de 67 años de edad que acude en julio de 2014 a consultas externas de Anestesia para estudio preoperatorio por intervención quirúrgica de cistocele. En la analítica se objetiva una leucocitosis con eosinofilia y trombocitosis, por lo que es derivada a Hematología para estudio.

Historia clínica

Sin ningún antecedente personal ni familiar patológico de interés.

Exploración física

La paciente presenta buen estado general. No se palpan adenopatías ni tampoco organomegalias. El resto de la exploración física es estrictamente normal.

Pruebas complementarias

Hemograma: leucocitos $19,14 \times 10^9/L$ (neutrófilos 41%, cayados 1%, metamielocitos 4%, mielocitos 3%, blastos 1%, linfocitos 10%, monocitos 3%, eosinófilos 25%, basófilos 12%); hemoglobina 130 g/L; plaquetas $637 \times 10^9/L$.

Bioquímica: LDH 477 U/L (208-378). Resto de parámetros y hemostasia normal. Serologías víricas negativas.

Frotis sangre periférica: se observa presencia de elementos de la granulopoyesis en todos los estadios madurativos, con basofilia y eosinofilia marcada. Algún núcleo de megacariocito desnudo. Serie eritroide y plaquetar sin alteraciones morfológicas que destacar (Figuras 1-5).

Mielograma: médula ósea de celularidad normal, con representación de todos los elementos de la serie hematopoyéticas. Aumento del número de megacariocitos, algunos de pequeño tamaño y monolobulados, disminución de la serie eritroide e hiperplasia de la serie granulocítica en todos los estadios madurativos

sin alteraciones morfológicas. Incremento de la serie eosinofílica con granulación preeosinofilia y algún elemento en división celular. No se observa un aumento de células blásticas (Figuras 6-9).

Biopsia de médula ósea: de celularidad moderadamente aumentada. Predominio de la serie granulocítica en todos sus estadios madurativos sin alteraciones morfológicas. Predominio de la serie eosinofílica, aumento de megacariocitos, algunos de pequeño tamaño, más evidentes con la tinción del FVIII. No se observan células blásticas con la tinción CD34 ni tampoco fibrosis con la tinción de reticulina (Figuras 10-14).

Estudios citogenéticos y moleculares:

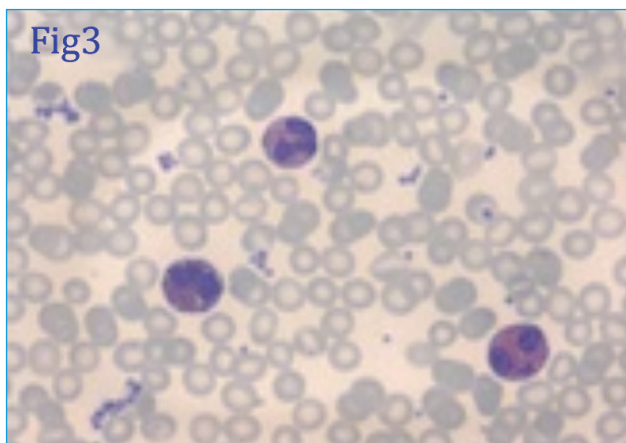
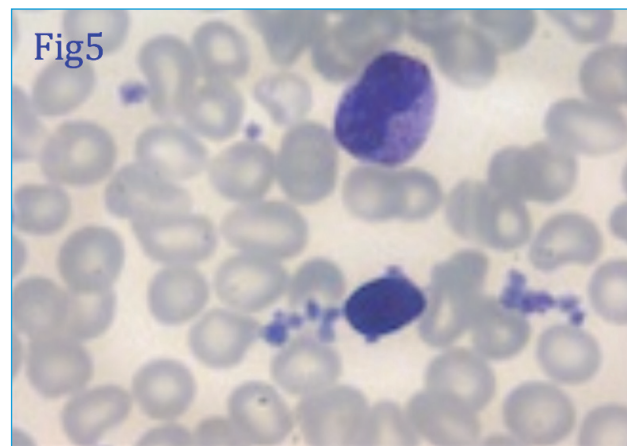
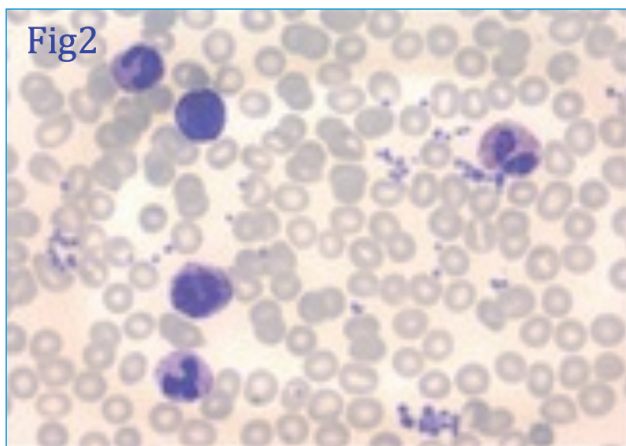
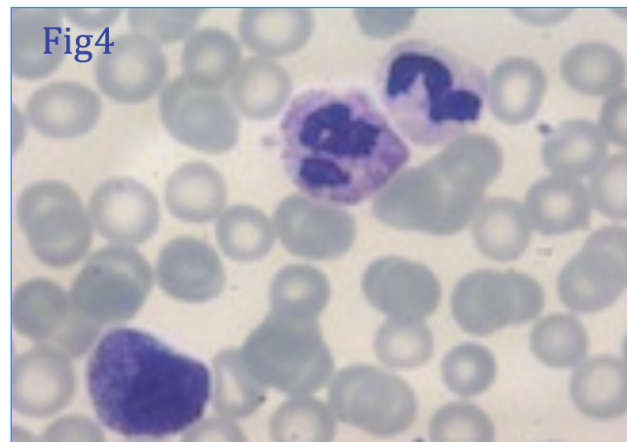
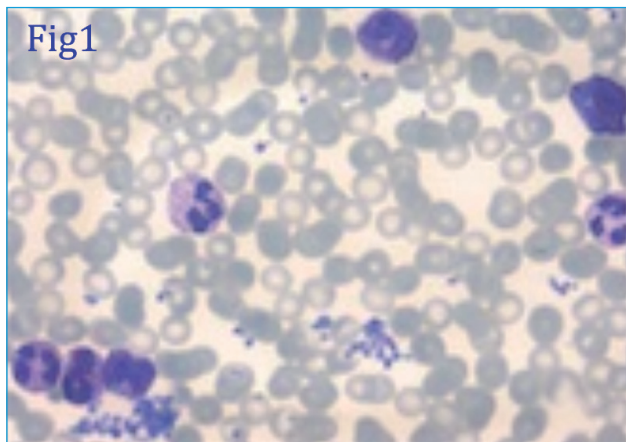
- Citogenética: 46,XX,del(3)(p13p23)[10]/ 46,XX,t(15;17)(q21;q12)[4]/ 46,XX[7] (Figura 15).
- FISH *BCR-ABL1*: se observan 2 copias de *BCR* sobre el cromosoma 22 y 3 copias de *ABL1*, dos sobre el cromosoma 9 y la tercera copia sobre el cromosoma 12p (Figura 16).
- FISH *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*: sin reordenamiento.
- PCR de *BCR-ABL1* para las isoformas p210 y p190: negativas.
- JAK2 no mutado.
- TCR no clonal.
- RT-PCR *PML-RARα*: negativo.

Diagnóstico

Neoplasia mieloproliferativa crónica inclasificable con reordenamiento de *ABL1* en 12p (probablemente *ETV6*).

Evolución

Inició tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg/día y, tras una semana de tratamiento, se constató normalización hemoperiférica, a excepción de discreta eosinofilia y basofilia, que se ha mantenido estable tras 15 meses de tratamiento. El estudio medular a los 6 y 12



Figuras 1-3. Sangre periférica: importante mielema y eosinofilia (MGG x 40).

Figuras 4-5. Sangre periférica: mielema sin presencia de blastos (MGG x 100).

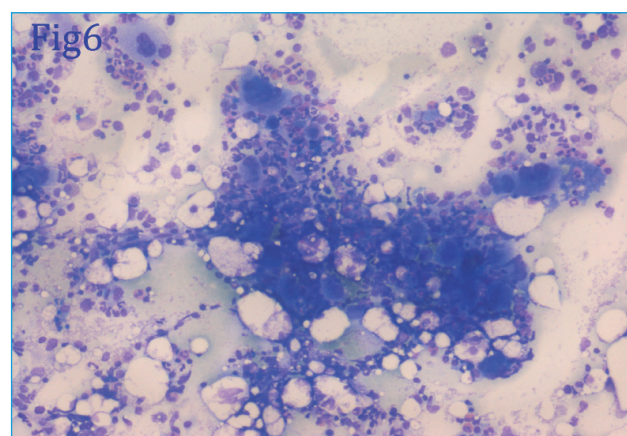


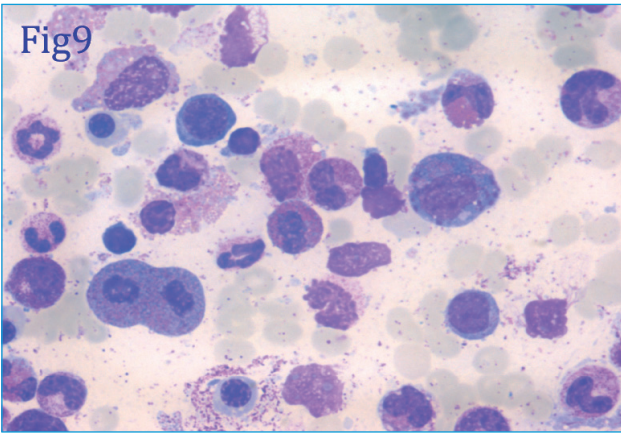
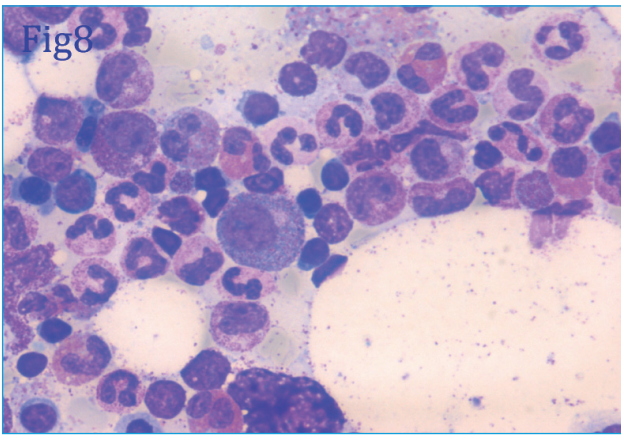
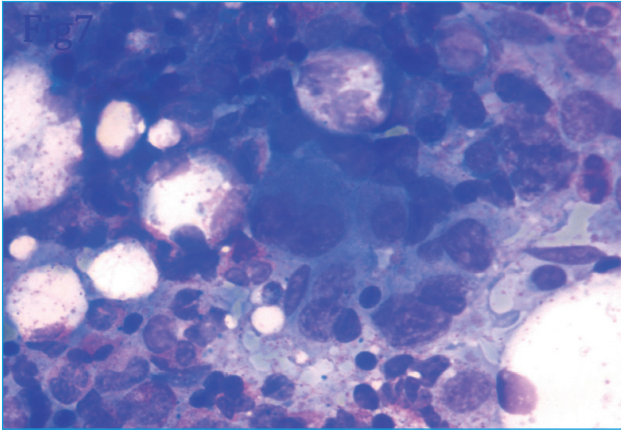
Figura 6. Aspirado medular: celularidad normal. Incremento de megacariocitos (MGG x 10).

meses de tratamiento evidenció una mejoría progresiva, tanto citológica como citogenética.

Discusión

Inicialmente, con los datos clínicos, analíticos y medulares, nuestra primera sospecha diagnóstica fue de una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC), tipo

leucemia mieloide crónica (LMC) *BCR-ABL1* positiva, pero la citogenética no evidenció alteraciones en los cromosomas 9 y 22, con lo que descartamos el diagnóstico. La marcada eosinofilia en sangre periférica



Figuras 7-9. Aspirado medular: megacariocitos de pequeño tamaño (Figura 7), hiperplasia de la serie granulocítica (Figura 8) e incremento de serie eosinofílica (Figura 9) (MGG x 100).

y medular nos hizo plantear el diagnóstico de leucemia eosinofílica crónica (LEC) y neoplasia mieloide y linfóide con anomalías de *PDGFRA*, *PDGFRB* y *FGFR1*. La ausencia de blastos en el primer caso y el FISH negativo para las alteraciones nombradas en el segundo nos hicieron desestimar dichos diagnósticos.

Llegados a este punto, y con una enfermedad que evocaba continuamente a LMC *BCR-ABL1* positiva,

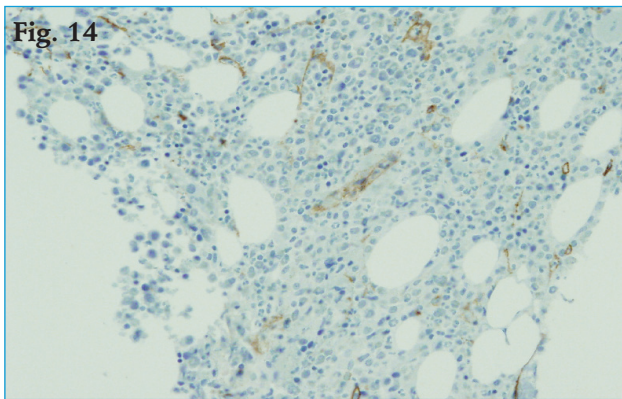
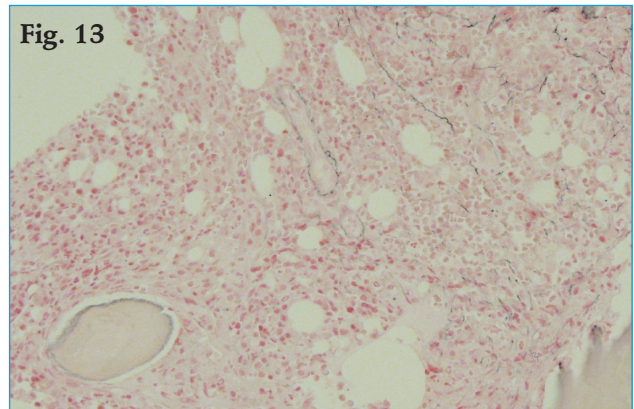
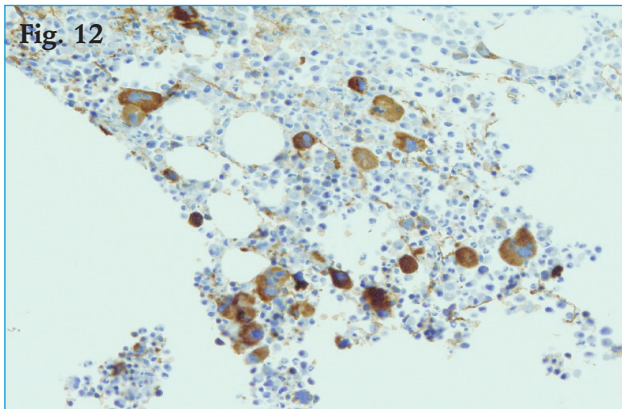
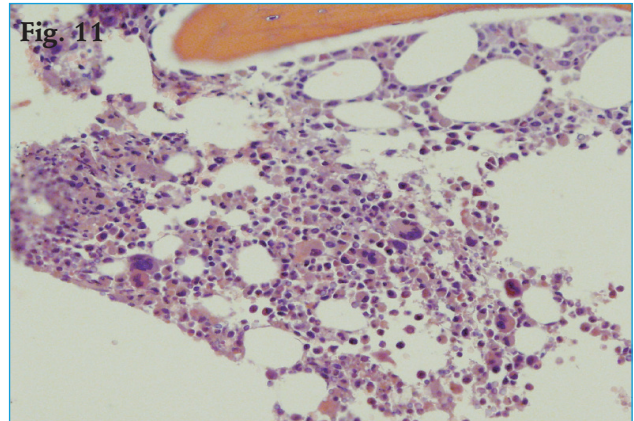
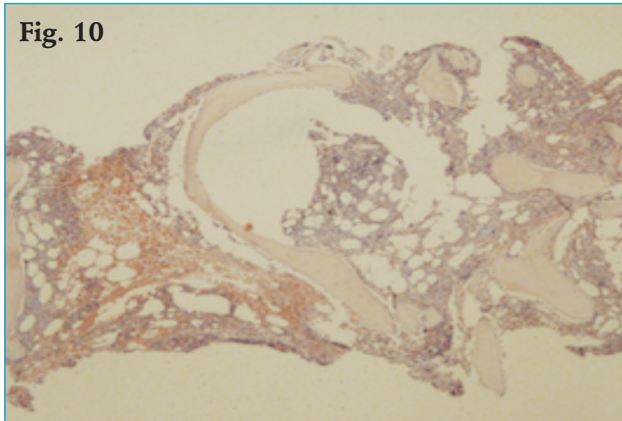
insistimos en la t(9;22) y realizamos el FISH para poder encontrar reordenamientos crípticos. Este reveló una tercera copia de *ABL1* en el cromosoma 12p. Se comentó el caso con varios expertos del comité de la Clasificación de Tumores Hematopoyéticos y Tejidos Linfoides de la OMS y se sugirió etiquetarlo como neoplasia mieloproliferativa crónica con reordenamiento de *ETV6-ABL1*.

Nuestro caso presentaba datos analíticos y citológicos sugestivos de LMC con reordenamiento *BCR-ABL1* positivo; sin embargo, aunque el cariotipo indicaba clonalidad, no reveló ninguna alteración en los cromosomas 9 y 22. El FISH del *BCR-ABL1* nos dio la clave al detectar una tercera copia de *ABL1* reordenada en el brazo corto del cromosoma 12, y así se pudo iniciar tratamiento con un inhibidor de las tirosina cinasa (ITK).

El protagonista de este caso es, sin duda, el gen *ABL1*. Se conocen hasta 6 genes que son *partners* de fusión con *ABL* relacionados con neoplasias hematológicas. El más frecuente es *BCR*, pero solo *ETV6* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12¹. Las fusiones de *ABL1* con sus *partners* mantienen el dominio con actividad tirosina cinasa de *ABL1*^{2,3}, característica que les confiere gran relevancia por su implicación terapéutica⁴, ya que los pacientes que presenten patologías con reordenamientos de *ABL1* pueden ser susceptibles a responder al tratamiento con ITK.

La identificación de la t(9;22)(q34;p13), propia del gen de fusión *ETV6-ABL1*, es muy difícil por citogenética convencional. En ocasiones pueden detectarse variantes, como translocaciones balanceadas t(9;12)(q34;p13)⁵, inserciones⁶ y alteraciones del cromosoma 12 y/o del cromosoma 9, estas últimas menos frecuentes. Este fenómeno se debe a que en la fusión *ETV6-ABL1* los cromosomas han de romperse por tres puntos distintos, dando lugar a traslocaciones crípticas, difíciles de identificar tanto por citogenética convencional como por FISH de *ETV6-ABL1*. El FISH de *BCR-ABL1*, muestra patrones anómalos de hibridación de *ABL1* en el cromosoma 12p, pero para confirmar el reordenamiento se precisan técnicas más específicas, como la PCR masiva y los estudios de clonación de fragmentos de ADN con cromosoma artificial bacteriano (BACs)^{2,3,4,10}.

El primer caso con reordenamiento *ETV6-ABL1* fue descrito en 1995. Se trataba de una niña de 22 meses diagnosticada de LLA¹². Desde entonces se han descrito en la literatura hasta 30 casos de neoplasias hematopoyéticas con este reordenamiento: 12 casos fueron diagnosticados de LMC sin *BCR-ABL1* (de los cuales 2 se encontraban en fase blástica mieloide, 1 en fase blástica linfóide y el resto en fase crónica), 2 casos como NMPC, 11 casos como LLA y por último 4 casos de leucemia mieloide aguda (LMA)¹¹.



Figuras 10-14. Biopsia medular: celularidad moderadamente aumentada (Figura 10) (MGG x 10) y con aumento de megacariocitos (Figura 11) (MGG x 20), más evidentes con la tinción FVIII (Figura 12) (FVIII x 10). Ausencia de fibrosis (reticulina x10) y sin blastos (CD34 x 10) (Figuras 13 y 14).



Figura 15. Cariotipo convencional.

Los casos que se diagnostican en forma crónica (LMC, LMC atípicas y NMPC) tienen características comunes, comparables con nuestro caso. No presentan predilección de género: de 13 casos, 7 eran mujeres y 6 hombres con una edad media de 51 años (24-79). La mitad de los casos presentaba esplenomegalia al diagnóstico y en todos ellos se describía una médula ósea hiper celular con megacariocitos de rasgos displásicos típicos de LMC. Todos los casos presentaban leucocitosis con mielema, el 80% eosinofilia y el 50% basofilia. La mitad de los casos presentaban hemoglobina normal (> 120 g/L) y en la totalidad de los casos la cifra de plaquetas era normal o elevada. Respecto la citoge-

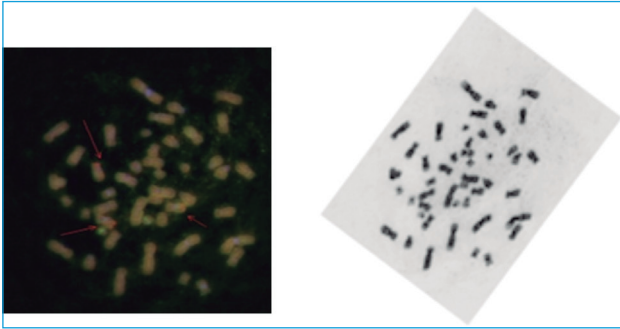


Figura 16. A. VERDE: BCR ROJO: ABL1 FISH BCR-ABL1. Dos copias del gen BCR en el cromosoma 22, dos copias del gen ABL1 sobre el cromosoma 9 y una tercera copia de ABL1 (B) situado en el brazo corto del cromosoma 12p.

nética, la mitad de los casos presentaban un cariotipo con implicación del cromosoma 9 o 12 y el resto un cariotipo normal; sin embargo, en todos los casos se detectó alteración en el patrón de hibridación del *ABL1* tras realizar el FISH del *BCR-ABL1*.

La mitad de los casos recibieron tratamiento con ITK y la otra mitad no. De los que no recibieron tratamiento con ITK, 3 fueron éxitos y los otros 3 están en respuesta completa (RC) tras realizar otros esquemas terapéuticos como trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos⁷, tratamiento con interferón en monoterapia⁹ o combinado con otros agentes quimioterápicos como hidroxiurea junto con esplenectomía¹⁵. Los pacientes que han recibido ITK están en RC, salvo un caso en el que se inició el tratamiento con ITK cuando el paciente ya estaba en fase de agudización. En 2 casos hubo que cambiar de esquema terapéutico a ITK de segunda generación por mala tolerancia^{5-10,13-17}.

Para recordar

- En los casos clínica y morfológicamente sugestivos de NMPC, especialmente LMC-*like*, sin la t(9;22), tengan o no alteraciones citogenéticas que impliquen el cromosoma 9, y en enfermedades hematológicas que cursen con alteraciones citogenéticas de los cromosomas 9 y/o 12, se debería realizar el FISH de *ABL1*, ya que la detección de reordenamientos de *ABL1* tiene implicación terapéutica, dada la buena respuesta descrita a ITK en aquellos pacientes en fase crónica de su enfermedad.
- La relevancia del diagnóstico integrado entre los clínicos, citólogos y genetistas. Las NMPC con reordenamientos entre *ABL1* y *ETV6* que podrían englobarse dentro de una misma entidad en la nueva clasificación de la OMS, ya que comparten características clínicas, morfológicas, genéticas y terapéuticas.

Bibliografía

1. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Rowe D, Bown N, Morel F, Berthou C, et al. ABL1 fusion genes in hematological malignancies: a review. *European Journal of Haematology* 2011;86:361-71.
2. Zuna J, Zaliouva M, Muzikova K, Meyer C, Lizcova L, Zemanova Z et al. Acute leukemias with ETV6/ABL1 (TEL/ABL) fusion: poor prognosis and prenatal origin. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:873-84.
3. De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris M-J, Basinko A, De Braekeleer M. ETV6 fusion genes in hematological malignancies: a review. *Leukemia Research* 2012;36:945-61.
4. Cross NCP, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2002;16:1207-12.
5. Keung Y-K, Beaty M, Steward W, Jackle B, Pettnati M. Chronic myelocytic leukemia with eosinophilia, t(9;12)(q34;p13), and ETV6-ABL gene rearrangement: case report and review of the literature. *Cancer genetics and cytogenetics* 2002;138:139-42.
6. Kelly J-C, Shahbazi N, Scheerle J, Jahn J, Suchen S, Christacos N-C et al. Insertion (12;9)(p13;q34q34): a cryptic rearrangement involving ABL1/ETV6 fusion in a patient with Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics* 2009;192:36-9.
7. Andreasson P, Johansson B, Carlsson M, Jarlsfelt I, Fioretos T, Mitelman F et al. BCR/ABL Negative Chronic Myeloid Leukemia with ETV6/ABL fusion. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1997;20:299-304.
8. Meyer-Monard S, Mühlematter D, Streit A, Chase A-J, Gratwohl A, Cross NCP et al. Broad molecular screening of an unclassifiable myeloproliferative disorder reveals an unexpected ETV6/ABL1 fusion transcript. *Leukemia* 2005;19:1096-9.
9. Mozzicini M-J, Sainity D, Chabannon C. A fifteen-year cytogenetic remission following interferon treatment in a patient with an indolent ETV6-ABL positive myeloproliferative syndrome. *Am J Hematol* 2007;82:688-9.
10. Song J-S, Shin S-Y, Lee S-T, Kim H-J, Kim S-H. A cryptic ETV/ABL1 rearrangement represents a unique fluorescence in situ hybridization signal pattern in a patient with B acute lymphoblastic leukemia. *Annals of laboratory medicine* 2014;34:475-7.
11. Gancheva K, Virchis A, Howard-Reeves J, CP Cross N, Brazma D, Grace C et al. Myeloproliferative neoplasm with ETV6-ABL1 fusion: a case report and literatura review. *Molecular cytogenetics* 2013;6:39.
12. Papadopoulos P, Ridge SA, Boucher CA, Stocking C, Wiedemann LM. The novel activation of ABL by fusion to a ets-related Gene, TEL. *Cancer Research* 1995;55:34-8.
13. Brunel V, Sainity D, Costello R, Mozzicini M-J, Simonetti j, Arnoilet C et al. Translocation of BCR to chromosome 9 in a Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;85:82-4.
14. Van Limbergen H, Beverloo HB, Van-Drunen E, Janssens A, Hählen K, Poppe B et al. Molecular cytogenetic and clinical findings in ETV6/ABL1 positive leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;30:274-82.
15. Lin H, Guo JQ, Andreff M, Arlinghaus RB. Detection of dual TEL-ABL transcripts and a Tel-Abl protein containing phosphotyrosine in a chronic myeloid leukemia patient. *Leukemia* 2002;16:294.
16. Kawamata N, Dashti A, Lu D, Miller B, Koeffler HP, Schreck R et al. Chronic phase of ETV6-ABL1 positive CML responds to imatinib. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:919-21.
17. Nand R, Brike C, Kroft SH, Divgi A, Bredeso C, Atallah E et al. Myeloproliferative disorder with eosinophilia and ETV6-ABL gene rearrangement: Efficacy of second-generation tyrosine Kinase inhibitors. *Leukemia Reseach* 2009;33:1144-6.