

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS ENFERMOS CON SÍNDROME HIPEREOSINÓFILICO Y FUSIÓN FIP1L1/PDGFRALFA

M. Arefi<sup>1</sup>, J.L. García<sup>2</sup>, M.J. Peñarrubia<sup>1</sup>, M. Montserrat Briz<sup>3</sup>, F. de Arriba<sup>4</sup>, J.N. Rodríguez<sup>5</sup>, G. Martín-Núñez<sup>6</sup>, J. Martínez<sup>7</sup>, J. López<sup>8</sup>, J. G. Suárez<sup>9</sup>, M.J. Moreno<sup>10</sup>, N.C. Gutiérrez<sup>11</sup>, J.M. Hernández<sup>2,11</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. <sup>2</sup>IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. <sup>3</sup>Hospital Sierrallana. Torrelavega. <sup>4</sup>Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. <sup>5</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. <sup>6</sup>Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres). <sup>7</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid). <sup>10</sup>Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Salamanca

El síndrome hipereosinofílico (SHE) es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de eosinofilia ( $> 1.5 \times 10^9/L$ ) persistente e inexplicada durante más de 6 meses acompañada de afectación de órganos en ausencia de otras causas de eosinofilia. La causa de SHE es desconocida, aunque en algunos casos es posible demostrar la presencia de reordenamientos del gen PDGFRalfa.

**Objetivos:** conocer la incidencia de la fusión FIP1L1-PDGFRalfa en los enfermos con SHE y analizar la respuesta a Imatinib en este grupo de pacientes.

**Métodos y Pacientes:** Desde el año 2002 al 2009 se analizó la médula ósea de 78 pacientes con eosinofilia crónica mediante citogenética convencional e hibridación "in situ" fluorescente (FISH). En el estudio de FISH se usaron sondas específicas para detectar la fusión FIP1L1-PDGFRalfa. Para ello, se marcaron en doble color los BACs 120K16, 3H20, 24C10 situados en el cromosoma 4q12. En todos los enfermos se determinaron las características clínicas y biológicas así como la respuesta al tratamiento.

**Resultados:** En total 19 pacientes (24,3%) cumplían los criterios de SHE. Casi todos eran varones (18) con una mediana de edad de 49 años (rango 19-84 años). En 15 de los 19 enfermos el cariotipo fue normal, mientras que dos casos tenían alteraciones citogenéticas: un enfermo presentó una trisomía del cromosoma 8, mientras que otro tenía un cariotipo con alteraciones estructurales en 3q y pérdida de 7q. En los dos casos restantes no se obtuvieron metafases analizables. El estudio de FISH demostró la fusión FIP1L1-PDGFRalfa en 8 de los 19 enfermos con eosinofilia (42%). Estos enfermos se caracterizaban por presentar más anemia, leucocitosis, trombopenia e infiltración por eosinófilos ( $p < 0,05$ ), así como una tendencia a tener más hepatoesplenomegalia, afectación cardíaca o pulmonar ( $p$  n.s.) que los pacientes sin fusión FIP1L1-PDGFRalfa. Por el contrario, los pacientes sin reordenamiento FIP1L1-PDGFRalfa tenían más lesiones cutáneas y aumento de los niveles de IgE y de gammaglobulinas. Todos los enfermos que tenían fusión FIP1L1-PDGFRalfa recibieron Imatinib (100-200 mg/día) mientras que 10 de los 11 enfermos sin reordenamiento se trataron con Imatinib y esteroides. Todos los enfermos con reordenamiento FIP1L1-PDGFRalfa lograron una respuesta hematológica con remisión citogenética, mientras que en el grupo de los enfermos sin fusión FIP1L1-PDGFRalfa tres enfermos no obtuvieron respuesta a pesar de haber recibido dosis más altas de Imatinib (300-400 mg/día). La respuesta en los casos con reordenamiento FIP1L1-PDGFRalfa fue rápida (1-2 meses) y mantenida ya que con una mediana de seguimiento de 2 años (rango 1,5-7 años) no se ha observado recaída en ningún enfermo.

**Conclusiones:** La fusión FIP1L1-PDGFRalfa es un marcador de clonalidad y determina el diagnóstico diferencial entre SHE/LEC y la respuesta al tratamiento con Imatinib. Por tanto, el análisis de la fusión FIP1L1-PDGFRalfa debe realizarse en todos los enfermos con síndrome hipereosinofílico.