

INCIDENCIA DE LA SOBREEXPRESIÓN DE PDGFRA EN UNA SERIE DE 69 PACIENTES CON SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

C. Ormazábal^a, M. J. Larráyo^a, F. J. Novo^a, M. García-Delgado^a, C. Hurtado^a, M. J. Calasanz^a, N. C. P. Cross^b y J. L. Vizmanos^a

^aDepartamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra. ^bWessex Regional Genetics Laboratory, Salisbury & Human Genetics Division, University of Southampton., Reino Unido

Introducción: El síndrome hipereosinofílico idiopático (SHEi) engloba a un grupo heterogéneo de desórdenes crónicos infrecuentes, caracterizados por una sobreproducción de eosinófilos en médula ósea que resulta en una marcada y pronunciada eosinofilia en sangre periférica. Si se demuestra su clonalidad, esta enfermedad pasa a incluirse en los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) como leucemia eosinofílica crónica (LEC). Sus criterios de diagnóstico, definidos por la OMS son: eosinofilia superior a $1,5 \times 10^9/L$ mantenida durante un período superior a seis meses, exclusión de otras causas de la eosinofilia y la presencia de signos y síntomas de daño orgánico como consecuencia de la eosinofilia prolongada. La causa molecular de este tipo de enfermedades se desconoce en parte, por lo que su diagnóstico es complicado. Se ha descrito una delección de 800 Kb en la región 4q12, que genera un nuevo gen de fusión, *FIP1L1-PDGFRA* (*F-P*) como posible causa de SHEi en 4-12% de los casos. Esta fusión produce la activación constitutiva de *PDGFRA* y una sobreexpresión de la proteína codificada por dicho gen. Los pacientes que presentan esta alteración responden al tratamiento con imatinib (Glivec®). La prevalencia variable de *F-P* junto a la respuesta al imatinib en pacientes sin esta fusión plantea la hipótesis de que existen otras alteraciones en genes codificantes de proteínas con actividad tirosín-quinasa. La escasa expresión de *PDGFRA* en individuos normales frente a su sobreexpresión en individuos con reordenamientos que afectan a este gen, permite discriminar estos últimos mediante RT-PCR, siendo susceptibles de tratamiento con Glivec®.

Material y métodos: Se han analizado muestras de 69 pacientes con SHEi recibidas en el Departamento de Genética de la Universidad de Navarra, 45 varones (65%) y 24 (35%) mujeres, de los que 1/69 (1,4%) presentaba la fusión *F-P*. Se ha amplificado mediante una RT-PCR *multiplex* el exón 12 (dominio quinasa) de *PDGFRA*, determinando cualitativamente su posible sobreexpresión, lo que indicaría la presencia de algún tipo de alteración en él.

Resultados: En 14/69 (20%) de los pacientes analizados se ha observado sobreexpresión de *PDGFRA*, 2 de los cuales (14%) eran mujeres. De los 14, únicamente uno (7%, 1/14) presentaba la fusión *F-P*.

Conclusión: La prevalencia de *F-P* (1,4%) en las muestras estudiadas es inferior a la descrita (4-12%). Sin embargo, se ha observado una elevada incidencia de sobreexpresión de *PDGFRA* (20%). La sobreexpresión de *PDGFRA* en un número tan amplio de pacientes, plantea tres posibilidades distintas: que exista la fusión *F-P* y no haya sido detectada, que *PDGFRA* se encuentre reordenado con otros genes no descritos hasta el momento o por la presencia de otras alteraciones que afecten a dicho gen. Ello podría explicar la respuesta a imatinib de un grupo de pacientes *F-P* negativos.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del FIS (FIS PI040037) y de los Proyectos PIUNA de la Universidad de Navarra.