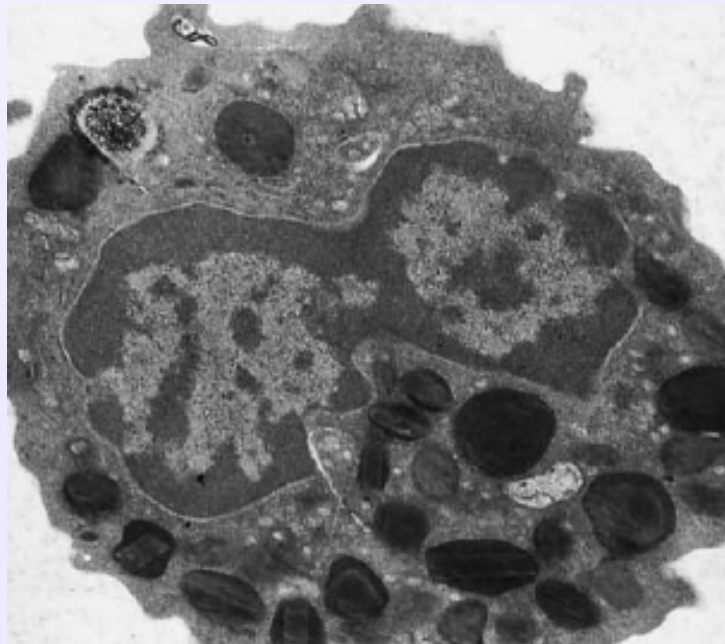


Síndromes Hipereosinofílicos asociados a anomalías del PDGFRA, PDGFRB, o FGFR1



Dra. Natalia Aránguiz G.
Becada Hematología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Generalidades

- Síndrome hipereosinofílico diagnóstico difícil en hematología.
- Dificultad histórica en separar causas “reactivas” con las “clonales”.
- Dificultad en establecer clonalidad: diagnóstico de exclusión.
- Importante por daño ante órgano blanco.

Regulación de producción de eosinófilos

La producción de eosinófilos requiere 3 citoquinas:

-IL5

-IL3

-GMCSF

- Células comprometidas a eosinófilos: mayor afinidad receptores IL5
- Linfoma o Leucemia al producir altas cantidades IL5 aumenta su secreción
- Población monoclonal de población T tienen marcadores aberrantes en superficie (cutáneos)

Generalidades

Maneras “Clásicas” de demostrar clonalidad:

- FISH
- Análisis citogenético de eosinófilos purificados
- Inactivación de un cromosoma X en mujeres (mayoría en hombres)

⇒ Brito-Babapulle estimó que demostrar otras clonalidades medulares sería suficiente

Clasificaciones a través de la Historia

- 1968 Hardy y Anderson: Síndrome hipereosinofílico.
- 1975 Chusid et al.:
 1. >1500 eosinófilos por más de 6 meses
 2. Sin evidencia de etiología alérgica, parasitaria u otra
 3. Compromiso de órganos

Clasificaciones a través de la Historia

2001 WHO:

1. Excluya causas reactivas: alergias, parásitos, enfermedad pulmonar
2. Excluya neoplasias con hipereosinofilia secundaria: Linfoma No Hodgkin T, Linfoma de Hodgkin, Leucemia/linfoma linfoblástico agudo, Mastocitosis.
3. Excluya otras neoplasias con eosinofilia: Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia Mieloide Aguda inv(16), t(16;16), Síndromes mielodisplásicos.
4. Excluya población celular T con fenotipo aberrante y producción anormal de citoquinas.
5. Si no hay enfermedad demostrable: diagnostique Síndrome Hipereosinofílico
6. Si se cumplen criterios 1 a 4, y se demuestra clonalidad mieloide citogenética o por otros medios, o si blastos en sangre, o en médula ósea (<19%) diagnostique Leucemia Eosinofílica Crónica

Clasificaciones a través de la Historia

- 2003: Cools et al: *A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome* :
Inicio descubrimiento de **marcadores** y “Era Molecular”.
- **Importancia:**
 - Diagnóstico no de exclusión.*
 - Conocimiento fisiopatológico.*
 - Terapias Target*
 - Prevención de secuelas en órgano blanco*

Clasificación WHO 2008:

- **Neoplasias Mieloproliferativas**

Leucemia Mieloide Crónica BCR-ABL1C

Leucemia neutrofílica Crónica

Polycitemia Vera

Mielofibrosis primaria

Trombocitemia escencial

Leucemia Eosinofílica Crónica no especificada

Mastocitosis

Neoplasia Mieloproliferativa No clasificable

- **Neoplasias Mieloide y Linfoides asociadas con Eosinofilia y anormalidades del *PDGFRA*, *PDGFRB*, o *FGFR1***

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del *PDGFRA*

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del *PDGFRB*

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del *FGFR1*

Clasificación WHO 2008:

- **Neoplasias Mieloproliferativas**

Leucemia Mieloide Crónica BCR-ABL1C

Leucemia neutrofílica Crónica

Polycitemia Vera

Mielofibrosis primaria

Trombocitemia escencial

Leucemia Eosinofílica Crónica no especificada

Mastocitosis

Neoplasia Mieloproliferativa No clasificable

- **Neoplasias Mieloide y Linfoides asociadas con Eosinofilia y anormalidades del *PDGFRA*, *PDGFRB*, o *FGFR1***

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del PDGFRA

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del PDGFRB

Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a reordenamiento del FGFR1

Clasificación WHO 2008

Diagnostic criteria of an MPN^a with eosinophilia associated with FIP1L1-PDGFR^a

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia

AND

Presence of a FIP1L1-PDGFR^a fusion gene^b

Diagnostic criteria of MPN associated with ETV6-PDGFRB fusion gene or other rearrangement of PDGFRB

A myeloproliferative neoplasm, often with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis

AND

Presence of t(5;12)(q31-q33;p12) or a variant translocation^c or, demonstration of an ETV6-PDGFRB fusion gene or of PDGFRB

Diagnostic criteria of MPN or acute leukemia associated with FGFR1 rearrangement

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis

OR

Acute myeloid leukemia or precursor T-cell or precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (usually associated with peripheral blood or bone marrow eosinophilia)

AND

Presence of t(8;13)(p11;q12) or a variant translocation leading to FGFR1 rearrangement demonstrated in myeloid cells, lymphoblasts or both

Diagnostic criteria of chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)^d

1. There is eosinophilia (eosinophil count $> 1.5 \times 10^9/l$)

2. There is no Ph chromosome or BCR-ABL fusion gene or other myeloproliferative neoplasms (PV, ET, PMF) or MDS/MPN (CMML or atypical CML)

3. There is no t(5;12)(q31-q35;p13) or other rearrangement of PDGFRB

4. There is no FIP1L1-PDGFR^a fusion gene or other rearrangement of PDGFR^a

5. There is no rearrangement of FGFR1

6. The blast cell count in the peripheral blood and bone marrow is less than 20% and there is no inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22) or other feature diagnostic of AML

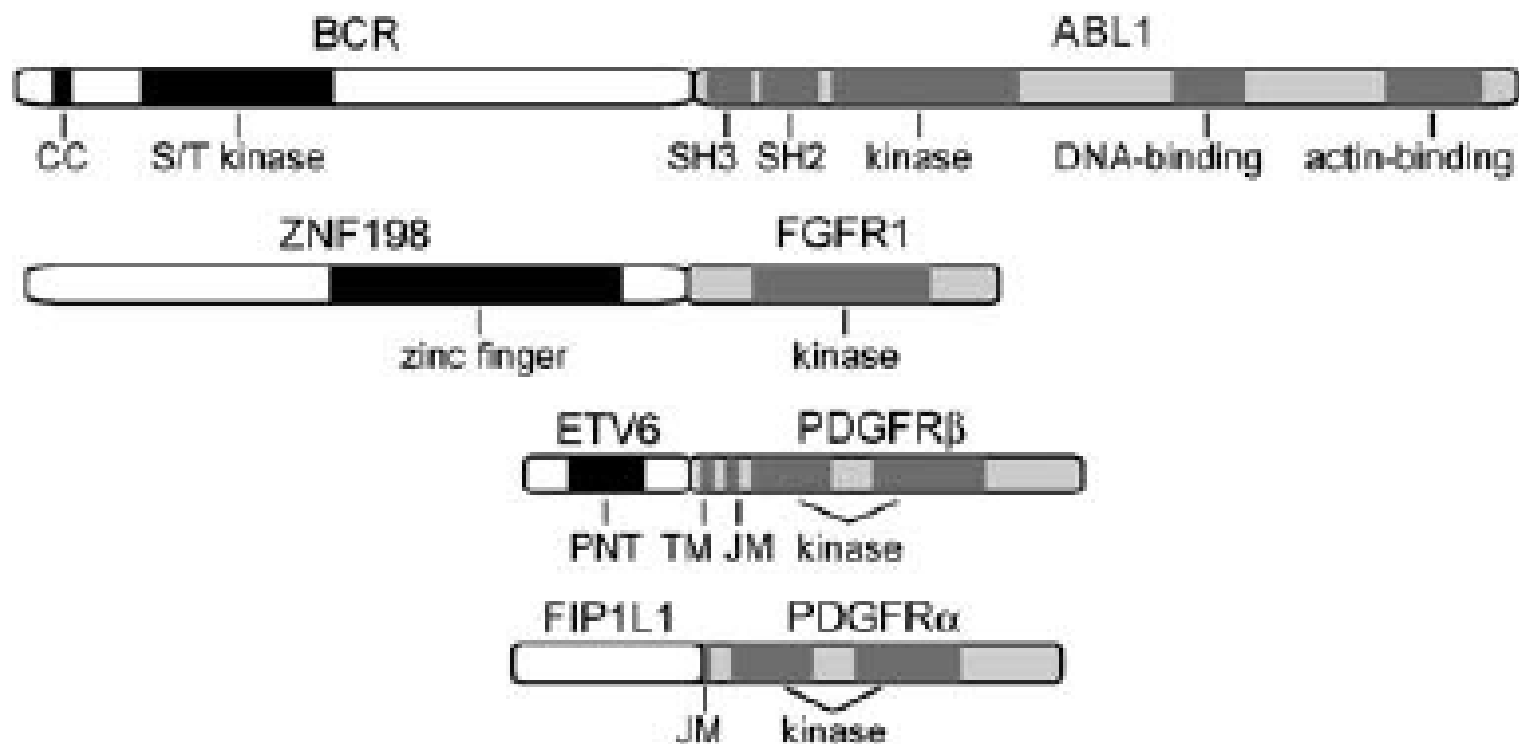
7. There is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality, or blast cells are more than 2% in the peripheral blood or more than 5% in the bone marrow.

Características Generales

- Entidades nuevas, métodos diagnósticos poco asequibles, otras alteraciones tal vez desconocidas: difícil evaluar incidencia.
- Se estima incidencia menor a 1/100.000
- Cools et al. Demostró en 9 de 16 ptes (56%): altamente seleccionado.

Características Generales

- TiroSinkinasas (TKs) que al ser activadas gatillan una serie de pasos intracelulares que llevan a un aumento en la sobrevivencia de la célula.



Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

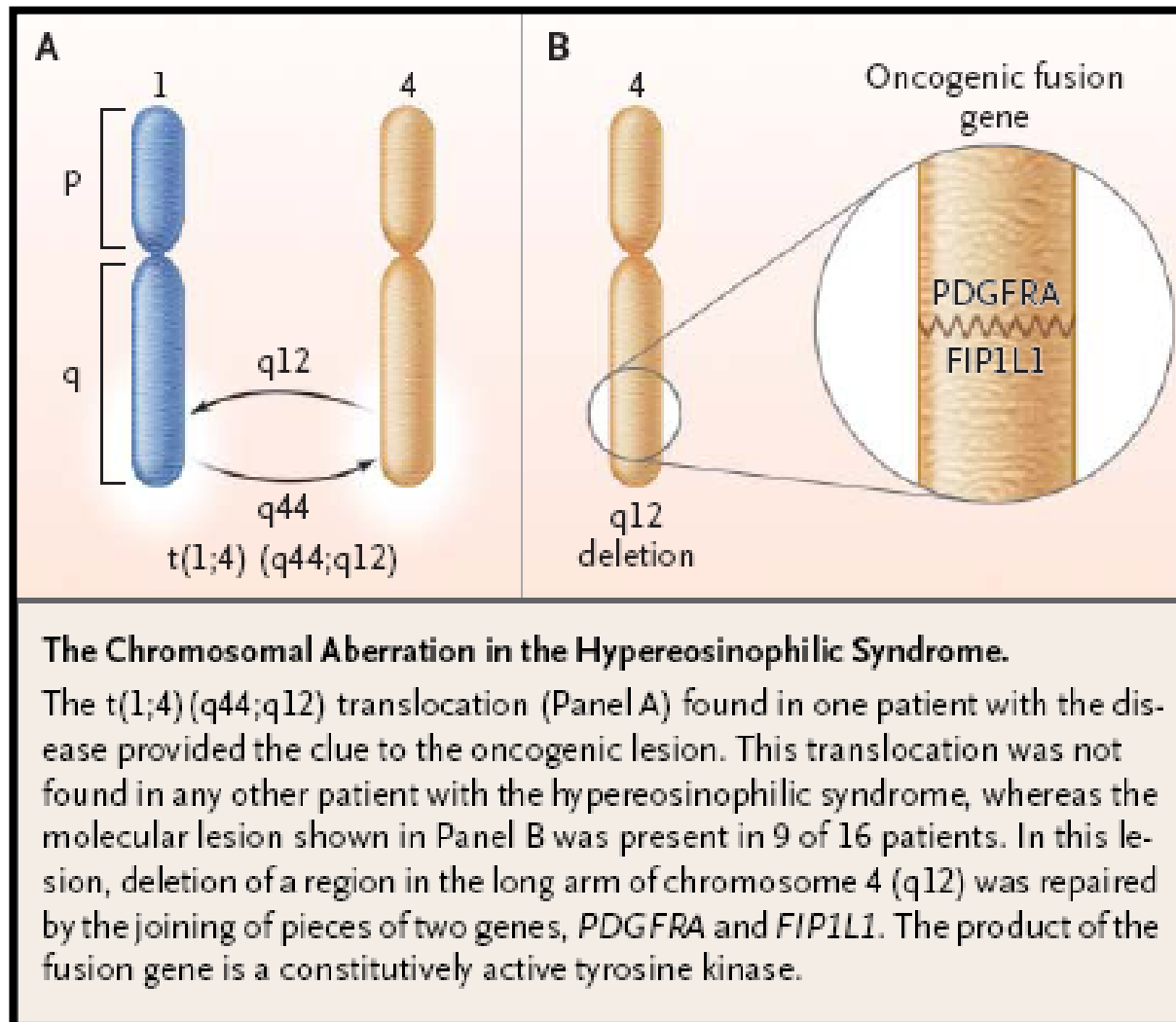
- Primera entidad descrita, mayor número de casos, más conocida.
- Asociada con gran número alteraciones cromosómicas.

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

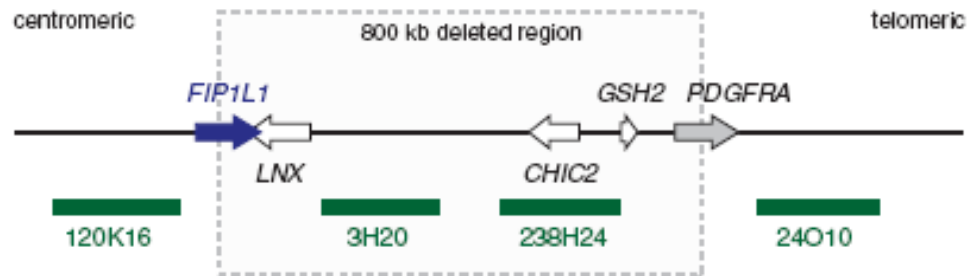
Entidad más frecuente y descrita: ***FIP1L1-PDGFRA***.

- Estudio italiano: 163 ptes eosinofilia: 16%. Otros 3 a 20%
- Característica “única”: ***deleción críptica***

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

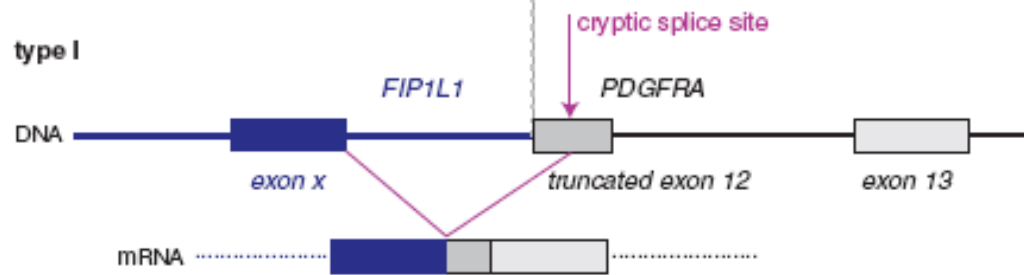


a - 4q12

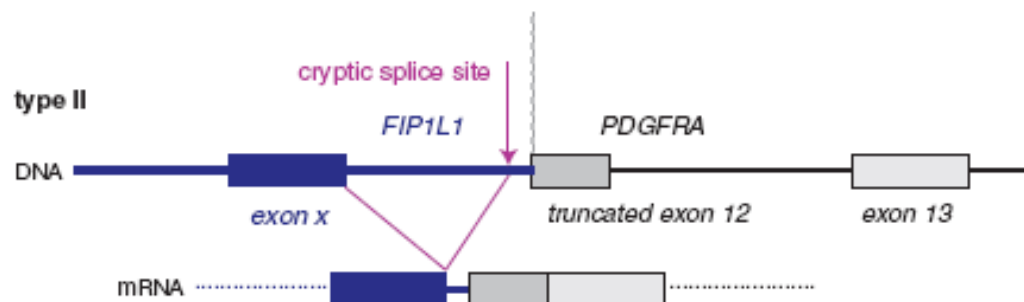


b - del(4)(q12q12)

type I



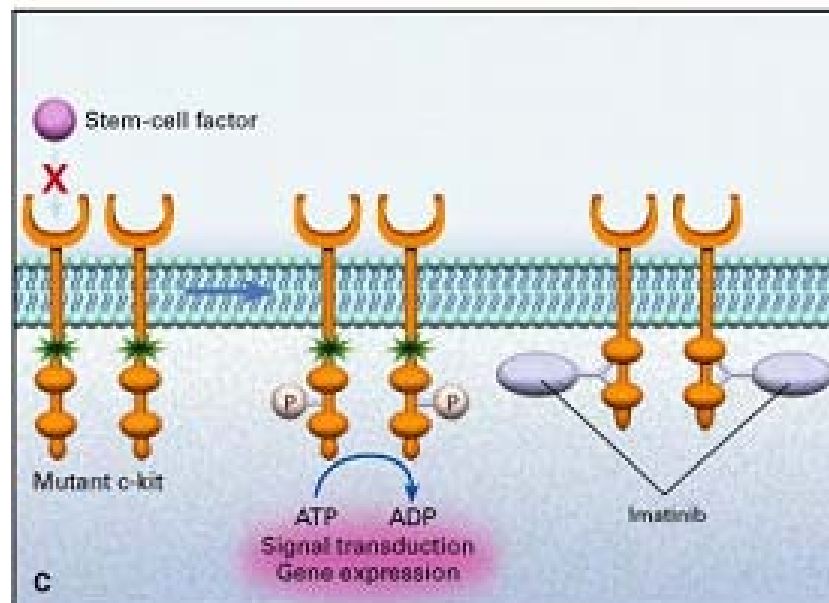
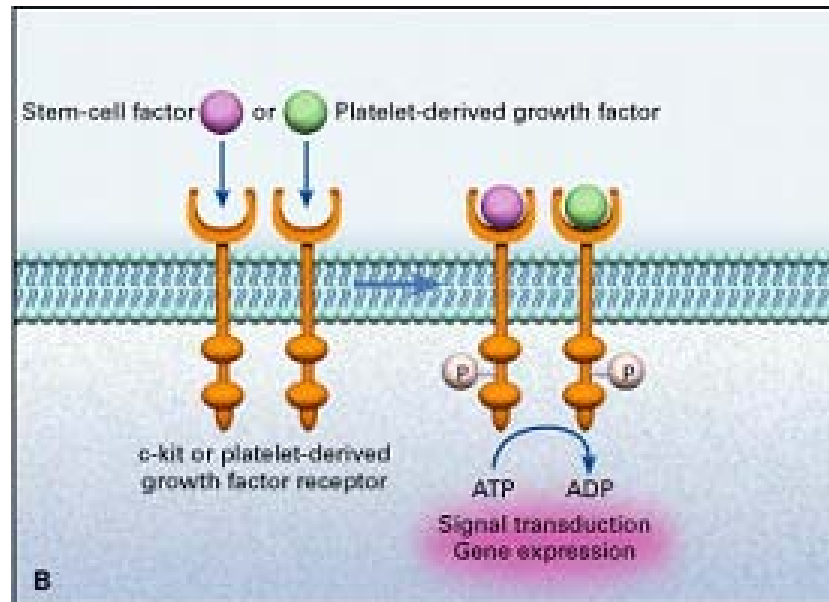
type II



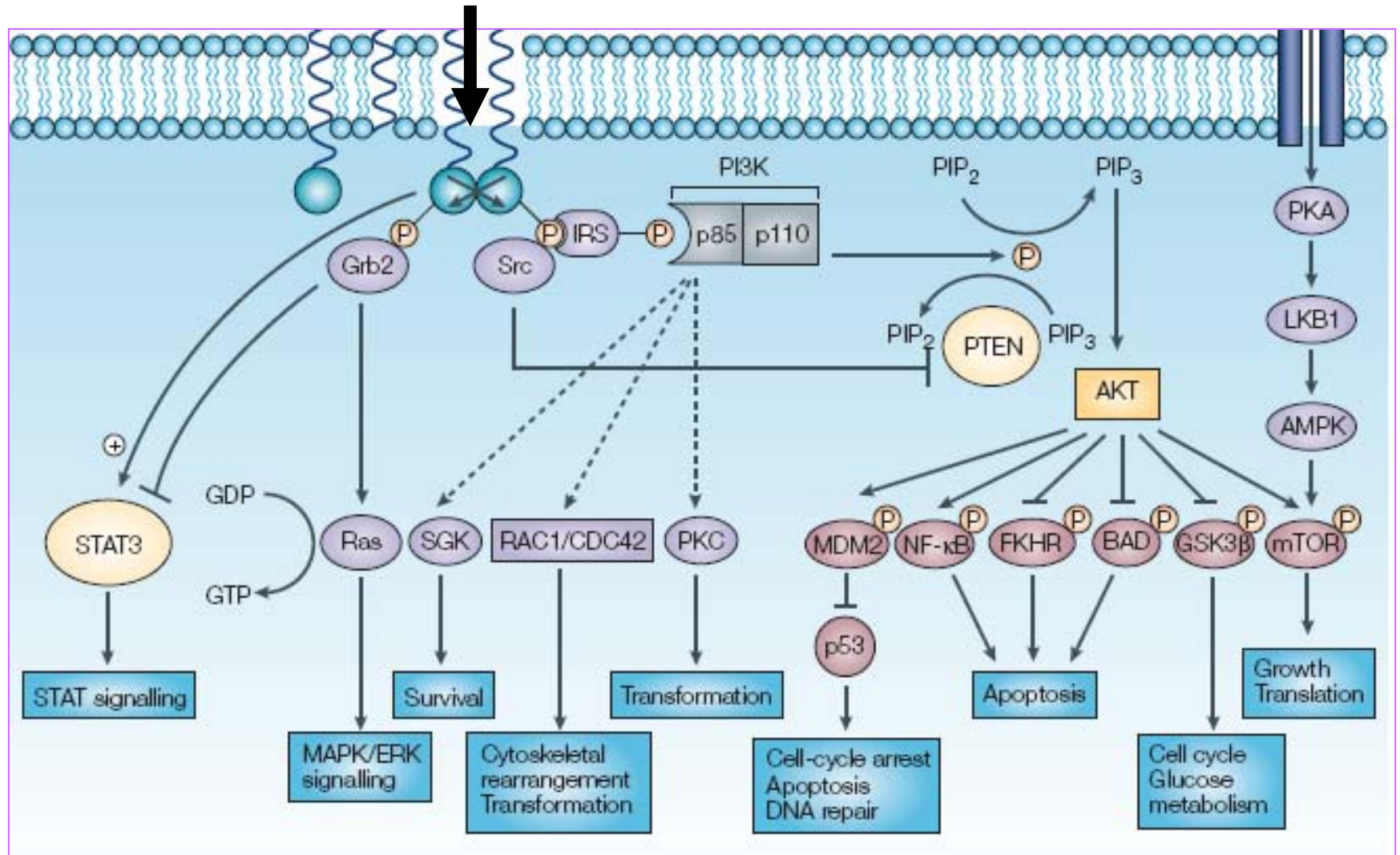
Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

FIP1L1-PDGFRA

- Estructura y mecanismo de acción similar a otras TK.
- FIP1L1 actúa como promotor y estabilizador de la TK



FIP1L1-PDGFR



Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

FIP1L1-PDGFRA

- Mecanismo primario en el cual afecta eosinófilos es desconocido: aumenta su supervivencia al activar varias señales downstream (PI3K/AKT, STAT5 etc.)
- Inserción de gen en ratones no *suficiente* para desarrollo de enfermedad, pero sí al agregar IL5, o al alterar su receptor: Rol IL5

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

FIP1L1-PDGFRA. Diagnóstico:

- Importante: tanto en ésta como en otras alteraciones cromosómicas ***siempre*** pedir, además, ***cariotipo***.
- Asociación con 4q12
- Diagnóstico con FISH o RT PCR

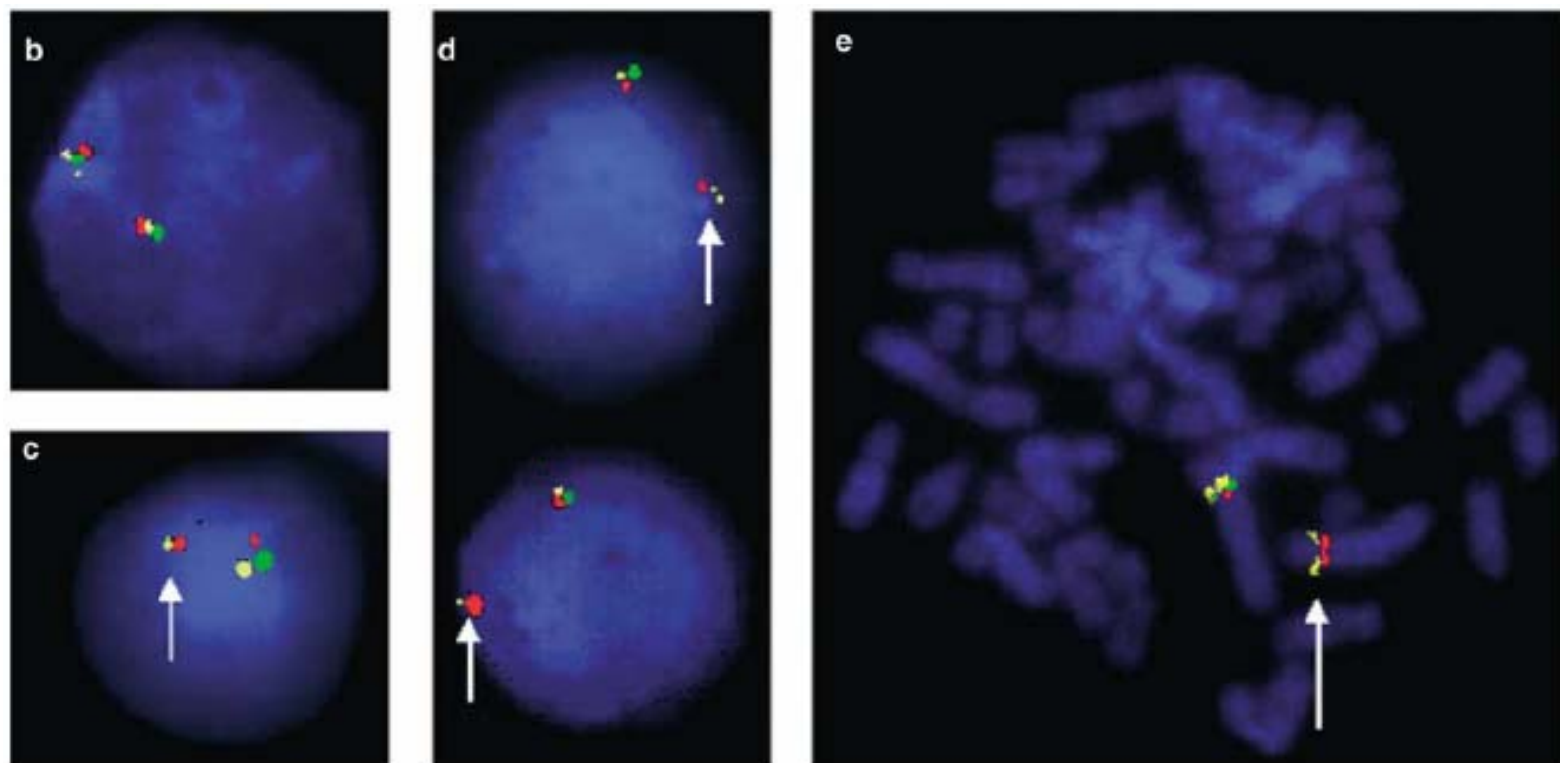
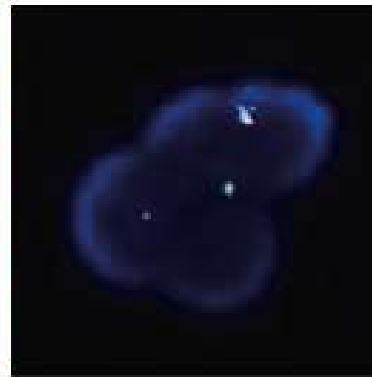
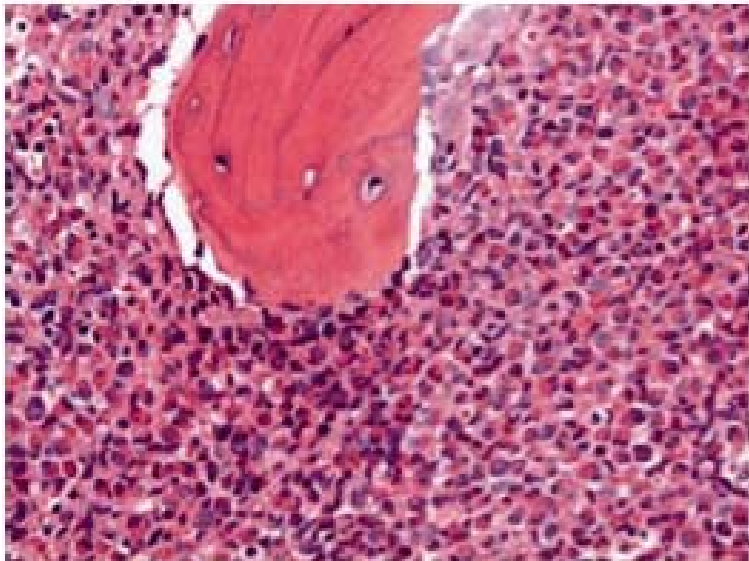
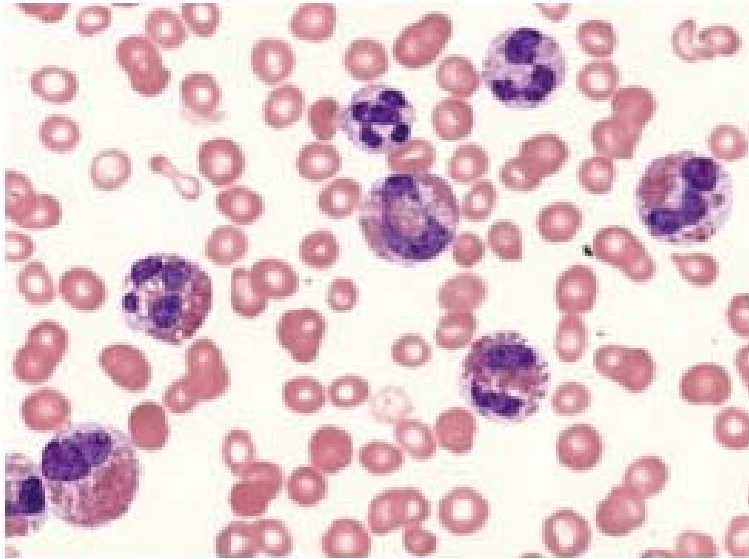


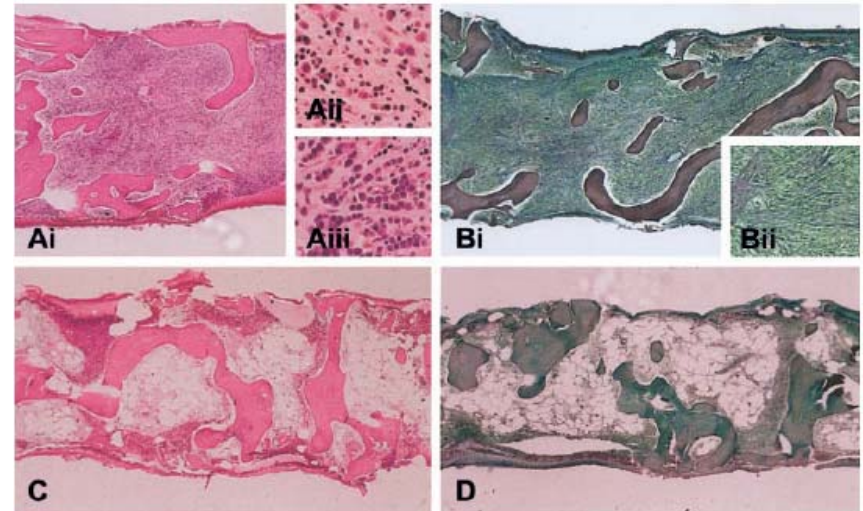
Figure 2 FISH detection of the 4q12 deletion associated with the *FIP1L1-PDGFR*A fusion. (a) A genomic map of the 4q12 region, with relevant genes and selected FISH probes is drawn to scale. Examples are shown of three-color FISH analysis performed on a control sample (b), patient 4 (c) and patient 8 (d and e), showing the loss of one 3H20 (green) signal in (c–e) (arrow). Arrow in (e) indicates a seemingly normal looking chromosome 4 with the cryptic *del(4)(q12)*.



Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

PDGFRA-FLIP1L1. Manifestaciones:

- Órganos más frecuentes: corazón 58%, piel 56%, neurológico 54%, pulmonar 49%, esplénico (43%), 20 a 30% ocular y GI
- MO hipercelular con aumento mastocitos y/o fibrosis
- Aumento niveles de triptasa
- Pobre pronóstico pre glivec.
- Aparición concomitante con mastocitosis sistémica, LMA (M0,M2,M4) y Linfoma No Hodgkin T

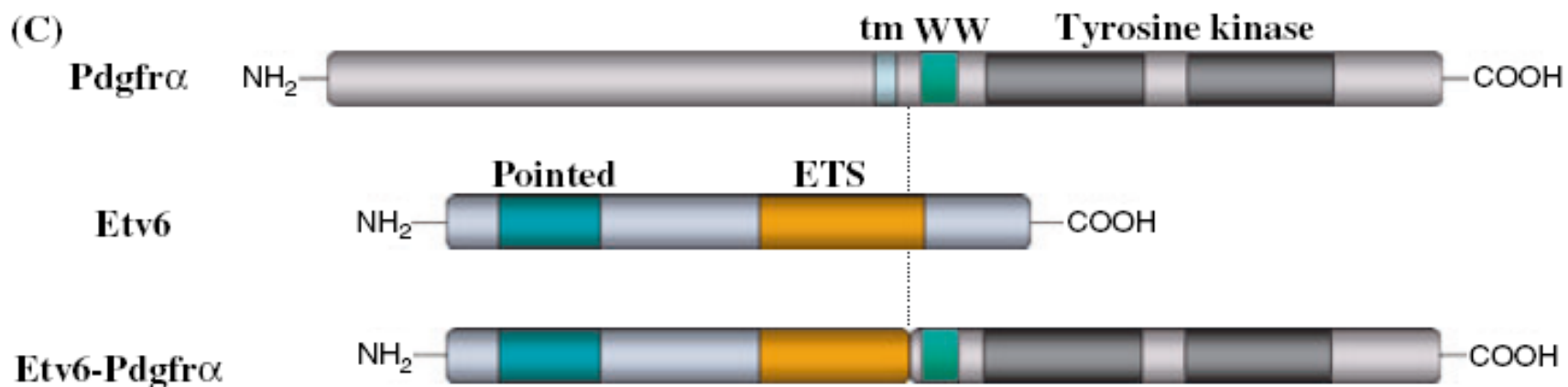
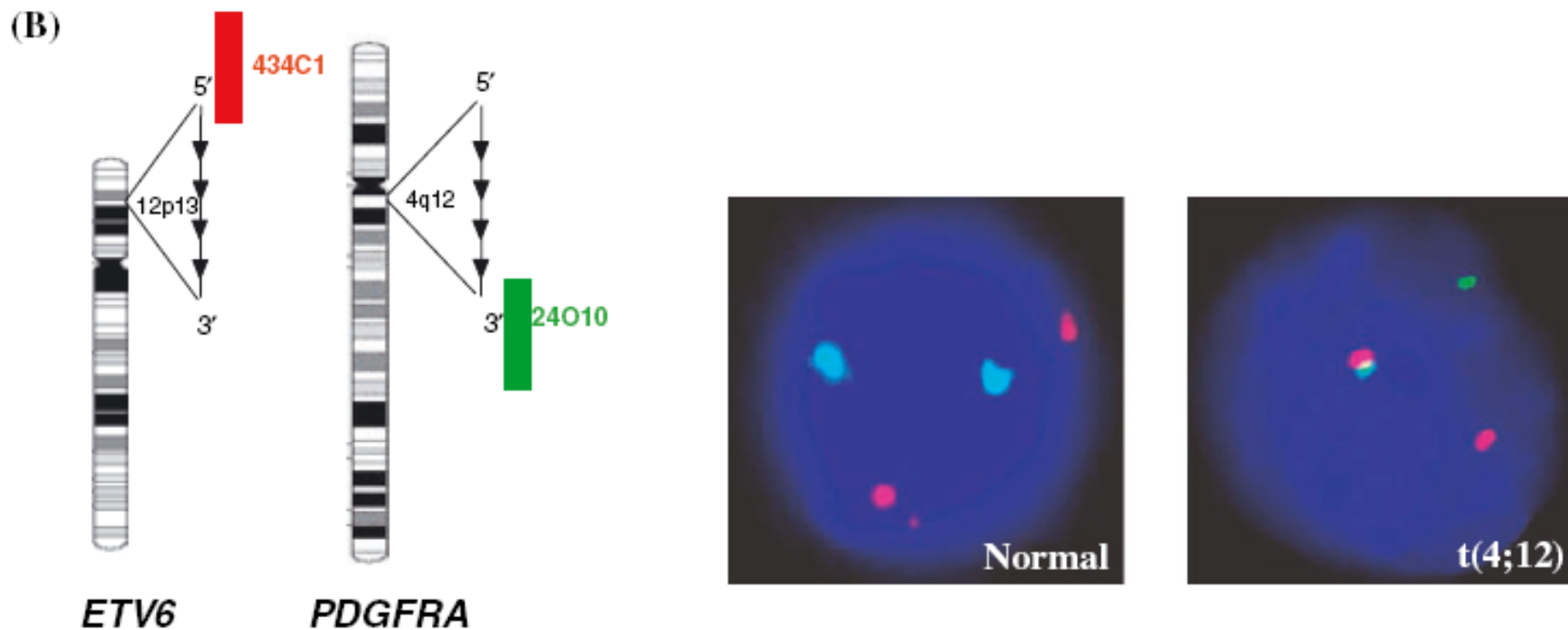


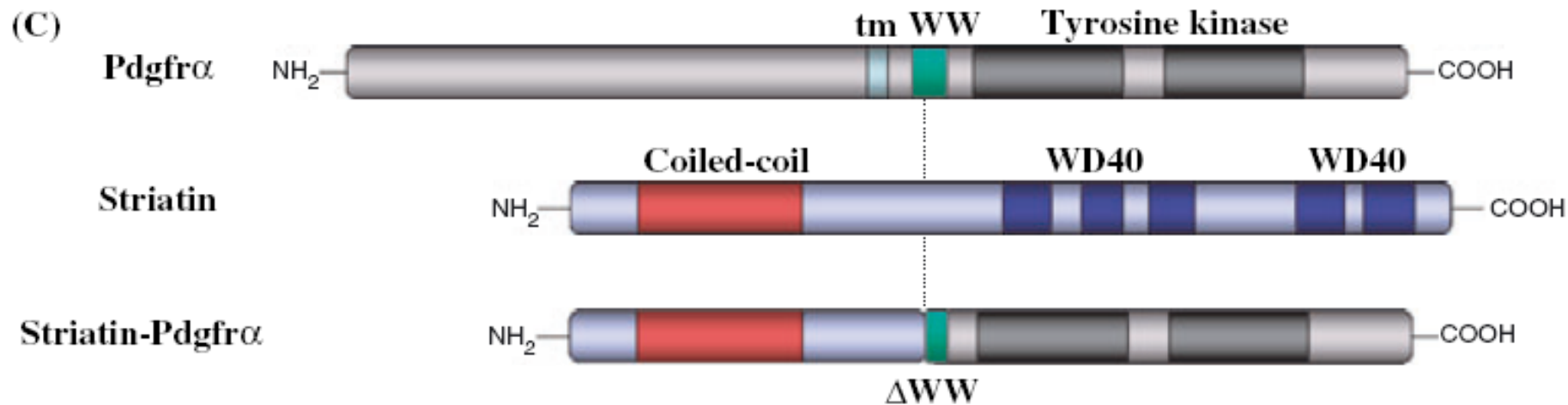
Eosinofalias asociadas a reordenamiento del PDGFRA

Otros genes de Fusión descritos:

- BCR-PDGFRA: t(4:22)
- ETV6-PDGFRA: t(4:12)
- STRN-PDGFRA t(2;4)

Gen de Fusión	Aberración cromosómica	Número de casos	Referencia
FIP1L1-PDGFR A	Del(4)	>100	Cools et al., Griffin et al. Y otros
BCR-PDGFR A	t(4;22)	5	Tremplat et al. Baxter et al.
KIF5B-PDGFR A	Cariotipo complejo, cromosomas 3,4, 10	1	Score et al.
CDK5RAP2-PDGFR A	ins(9;4)	1	Walz et al.
ETV6-PDGFR A	t (4;12)	1	Curtis et al.
STRN-PDGFR A	t (2;4)	1	Curtis et al.





Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRB

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del PDGFRB

- Primero descrito 1994 Golub et al. ***PDGFRB-ETV6*** en pte con LMMC y t(5;12) (no todos, hay otras)
- Frecuente en Síndromes Mieloproliferativo/mielodisplásticos con eosinofilia
- 25 de 56.000 ptes en Mayo Clinic (0,04%)
- Muy poco frecuentes, pero importante sospecharlo ante alteración cromosómica específica: respuesta a imatinib

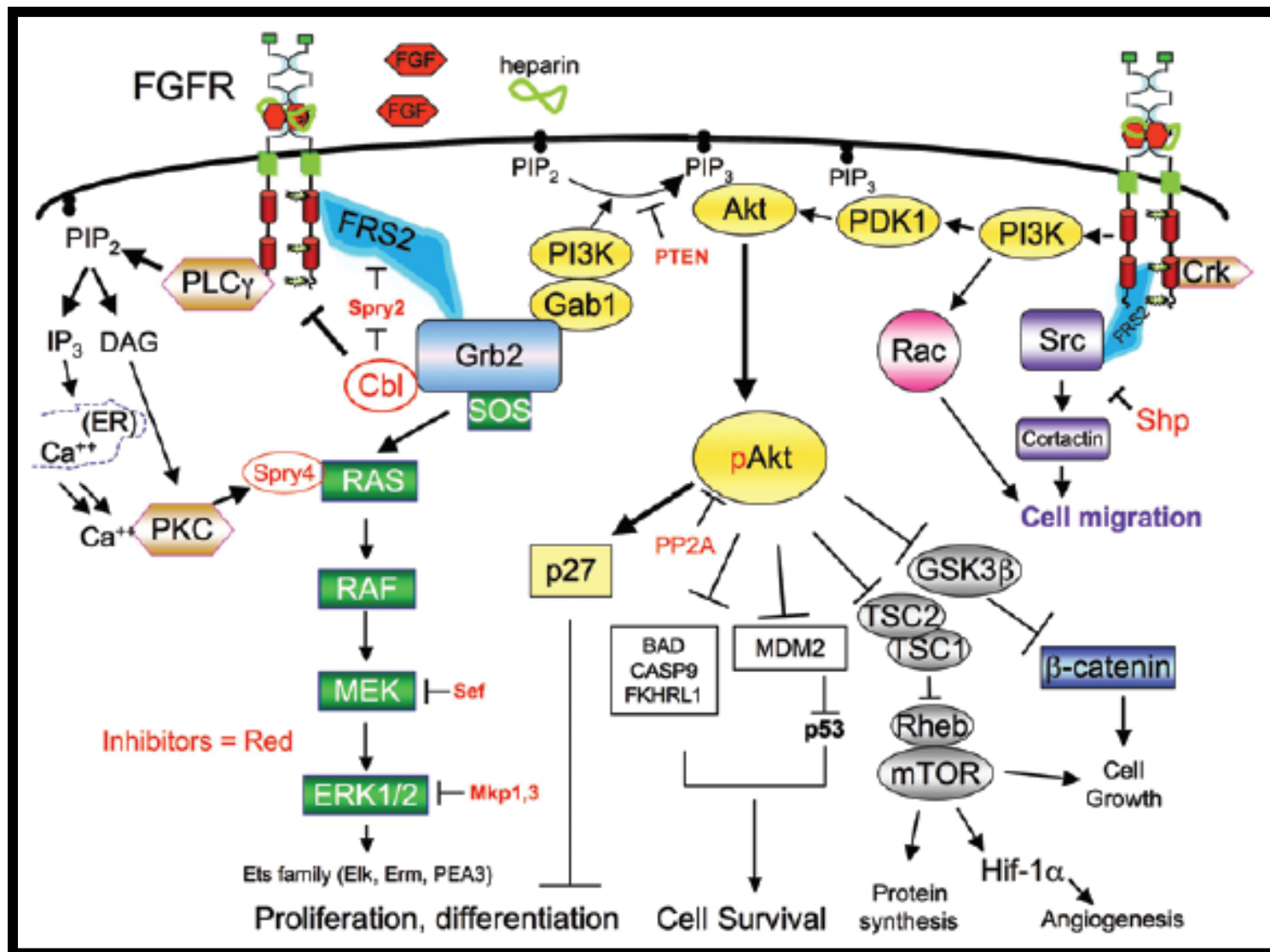
<i>Fusion gene</i>	<i>Chromosomal abnormality</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>Reference</i>
<i>WDR48-PDGFRB</i>	t(1;3;5)(p36;p21;q33)	CEL	Curtis <i>et al.</i> ²³ (Abstract)
<i>GPIAP1-PDGFRB</i>	der(1)t(1;5)(p34;q33), der(5)t(1;5)(p34;q15), der(11)ins(11;5)(p12;q15q33)	CEL	Walz <i>et al.</i> ²⁴
<i>TPM3-PDGFRB</i>	t(1;5)(q21;q33)	CEL	Rosati <i>et al.</i> ²⁵
<i>PDE4DIP-PDGFRB</i>	t(1;5)(q23;q33)	MPN/MDS with eosinophilia	Wilkinson <i>et al.</i> ²⁶
<i>PRKG2-PDGFRB</i>	t(4;5;5)(q23;q31;q33)	Chronic basophilic leukemia	Walz <i>et al.</i> ²⁴
<i>GOLGA4-PDGFRB</i>	t(3;5)(p21-25;q31-35)	CEL	Curtis <i>et al.</i> ²³ (Abstract)
<i>HIP1-PDGFRB</i>	t(5;7)(q33;q11.2)	CMML with eosinophilia	Ross <i>et al.</i> ²⁷
<i>CCDC6-PDGFRB</i>	t(5;10)(q33;q21)	aCML/MPN with eosinophilia	Schwaller <i>et al.</i> ²⁸ ; Kulkarni <i>et al.</i> ²⁹
<i>GIT2-PDGFRB</i>	t(5;12)(q31-33;q24)	CEL	Walz <i>et al.</i> ²⁴
<i>NIN-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q24)	Ph-negative CML	Vizmanos <i>et al.</i> ³⁰
<i>KIAA1509-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	CMML with eosinophilia	Levine <i>et al.</i> ³¹
<i>CEV14-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	AML with eosinophilia at relapse ^b	Abe <i>et al.</i> ³²
<i>TP53BP1-PDGFRB</i>	t(5;15)(q33;q22)	Ph-negative CML with eosinophilia	Grand <i>et al.</i> ³³
<i>NDE1-PDGFRB</i>	t(5;16)(q33;p13)	CMML	La Starza <i>et al.</i> ³⁴
<i>RABP1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p13)	CMML	Magnusson <i>et al.</i> ³⁵
<i>SPECC1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p11.2)	JMML	Morerio <i>et al.</i> ³⁶

Abbreviations: aCML, atypical chronic myeloid leukemia; CEL, chronic eosinophilic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; MPN/MDS, myeloproliferative neoplasm/myelodysplastic syndrome; Ph, Philadelphia chromosome.

Eosinofalias asociadas a reordenamiento del FGFR1

Eosinofilias asociadas a reordenamiento del FGFR1

- Poco frecuentes
- Asociado con Linfoma linfoblástico t(8;13), descrito en 1995: ZNF198-FGFR1
- Tanto en neoplasias mieloides como linfoides
- En patologías mieloides su curso es agresivo: bifásica, crónica corta y leucemia aguda. TMO único tratamiento



MPNs with eosinophilia and rearrangement of *FGFR1*^a

<i>Fusion gene</i>	<i>Chromosomal abnormality</i>	<i>Reference</i>
<i>ZNF198-FGFR1</i>	t(8;13)(p11;q12)	Xiao et al. ³⁷ , Reiter et al. ³⁸ , Popovici et al. ³⁹ , Smedlley et al. ⁴⁰
<i>CEP110-FGFR1</i>	t(8;9)(p11;q33)	Guasch et al. ⁴¹
<i>FGFR1OP1-FGFR1</i>	t(6;8)(q27;p11-12)	Popovici et al. ⁴²
<i>BCR-FGFR1</i>	t(8;22)(p11;q11)	Demiroglu et al. ⁴³
<i>TRIM24-FGFR1</i>	t(7;8)(q34;p11)	Belloni et al. ⁴⁴
<i>MYO18A-FGFR1</i>	t(8;17)(p11;q23)	Walz et al. ⁴⁵
<i>HERVK-FGFR1</i>	t(8;19)(p12;q13.3)	Guasch et al. ⁴⁶
<i>FGFR1OP2-FGFR1</i>	ins(12;8)(p11;p11p22)	Grand et al. ⁴⁷

Otras Anormalidades

Otras Proteínas de Fusión

- PCM1-Jak2: eosinofalias asociadas a leucemias: resulta en la desregulación de la tirosina kinasa JAK2 por oligomerización mediada por PCM1.
- Curso más agresivo que JAK2V617F

Tratamiento

Tratamiento

Como otras TK, son sensibles a bloqueadores de receptores de TK

FIP1L1-PDGFRΑ es 100 veces más sensible a imatinib que BCR-ABL

Tratamiento

- Primer reporte Schaller et al. Journal on line el 2001.
- Durante 2002 varios otros reportes 100 a 400 mg por día.
- Cools et al. 2003, 10 de 11 ptes responden a imatinib en esas dosis con media de 4 semanas. Mayoría en remisión a los 5 años.
- Cerca de 200 casos en la literatura
- Seguimiento con PCR

Tratamiento

- Estudio Europeo: n de 376, el 11% FIP1L1-PDGFR: tenían % de eosinófilos más altos que los negativos. Todos respuestas hematológicas completas al año.
- Discontinuación de la droga: recaída entre el año y año y medio: retomar vuelven a responder.
- Se ha observado respuestas en otras alteraciones pero pocos casos descritos en la literatura: 26 ptes con FGFR1 y 15 ptes con PDGFRB

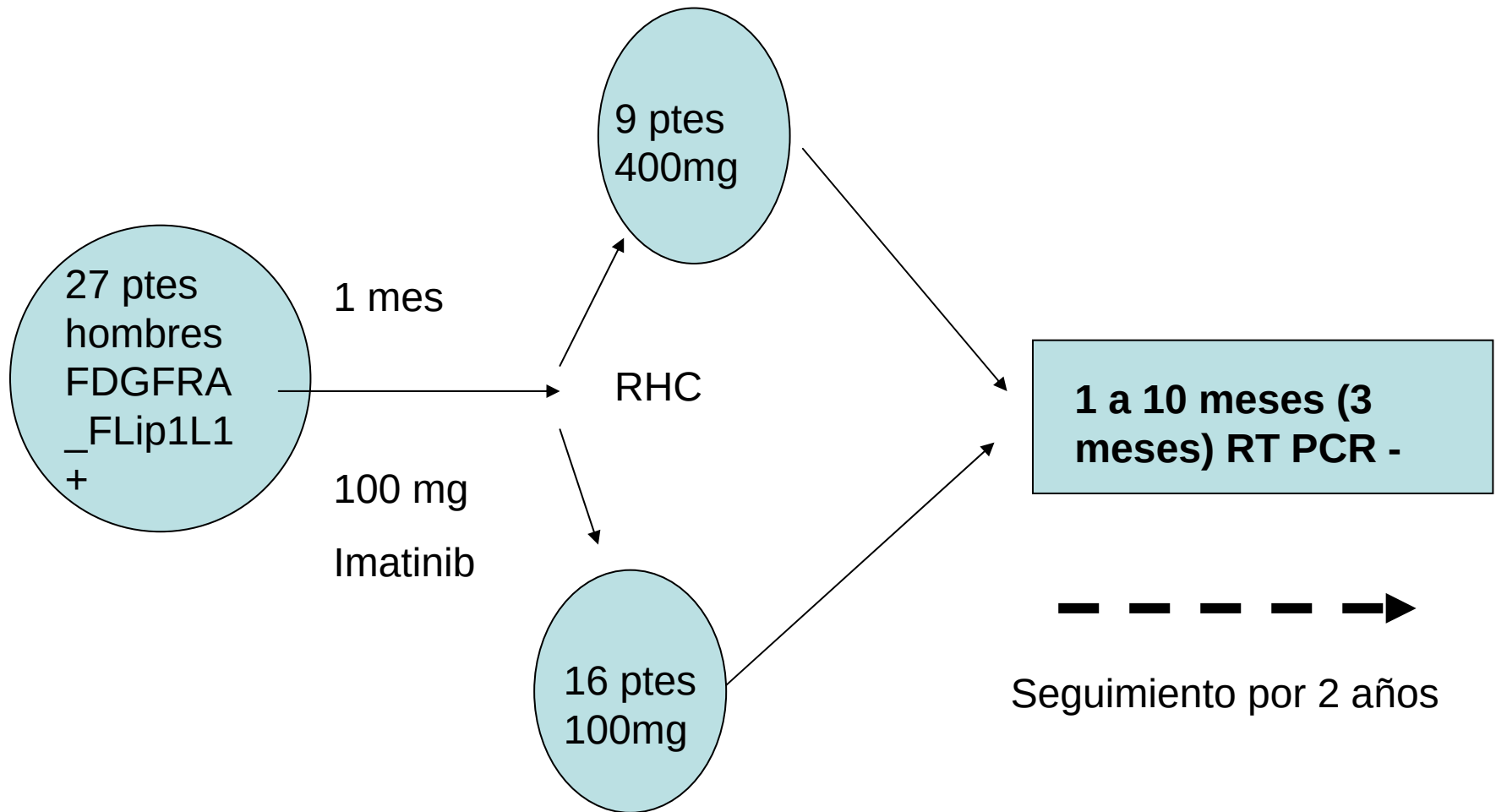
Blood 2007; 109: 4635–4640.

Haematologica 2007; 92:1173–1179.

Tratamiento

- Estudios con 100 a 200 mg semanales de “mantención” una vez alcanzada RC

Tratamiento



Baccarani et al. Haematologica 2007; 92:1173–1179.

Tratamiento

Resistencia:

- Sólo 4 casos en 5 años
- Mutación T6741
- Nuevos estudios con nuevos inhibidores de TK

7 Most important inhibitors for treatment of *FIP1L1-PDGFR* α -positive CEL

<i>Inhibitor</i>	<i>Main target</i>	<i>Activity against FIP1L1-PDGFRα</i>	<i>Activity against FIP1L1-PDGFRα T674I</i>	<i>Clinical use</i>
Imatinib (Gleevec, Glivec, Novartis)	BCR-ABL	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : 3 nM EOL1 cells: IC ₅₀ : 1 nM Efficacy demonstrated in mouse model	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : > 5 μ M Resistance of this mutant to imatinib confirmed in mouse model	Complete molecular response in most patients with <i>FIP1L1-PDGFR</i> α -positive CEL; No activity in patients with <i>FIP1L1-PDGFR</i> α T674I Not tested in CEL
PKC412 (Midostaurin, Novartis)	FLT3	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : ~150 nM EOL-1 cells: IC ₅₀ : ~20 nM Efficacy demonstrated in mouse model	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : ~100 nM Efficacy demonstrated in mouse model	
Sorafenib (Nexavar, Bayer)	BRAF, VEGFR	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : ~5 nM EOL-1 cells: IC ₅₀ : ~1 nM Efficacy tested in cellular models	Ba/F3 cells: IC ₅₀ : ~50 nM Efficacy tested in cellular models	One patient treated with <i>FIP1L1-PDGFR</i> α T674I mutant

Conclusiones finales

- Primer aproximación a diagnóstico molecular en eosinofalias
- Descubrimiento de nuevas alteraciones
- Importante para tratamiento futuro
- Sospechar frente a alteración cariotipo específico, si falta de exámenes moleculares