



Importancia de las pruebas moleculares en neoplasia mieloproliferativa con eosinofilia y reordenamiento PDGFRB. Reporte de caso.

Importance of molecular tests in myeloproliferative neoplasia with eosinophilia and PDGFRB rearrangement. Case Report.

» Katherine Seneth Muñoz Garzón. Esp.¹



» Carlos Arturo Ramírez Sierra MD. Esp.¹

» Olga Paola Omaña Orduz MD. Esp.¹

» Beatriz Amaya Bernal.

¹Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Recibido el 31 de marzo de 2022; aceptado el 25 de julio de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.390>

Resumen

La eosinofilia reactiva se presenta por la sobreproducción de citoquinas como IL-3, IL-5 o GM-CSF, las cuales están asociadas a procesos alérgicos, infecciosos, reacciones medicamentosas, desórdenes autoinmunes o, raramente, a neoplasias hematológicas. Las eosinoflias clonales frecuentemente son asociadas a neoplasias mieloides tales como: neoplasias mieloproliferativas, leucemia eosinofilia crónica no especificada de otra manera (NOS), neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas y, rara vez, en leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda/linfoma (LLA/linfoma). En países en vía de desarrollo, el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia generalmente se realiza por datos morfológicos, citometría de flujo y pruebas moleculares o genéticas. Algunas veces, estas últimas no son incluidas por la existencia de barreras de acceso en el sistema de salud (costos, rentabilidad o demoras en los procesos administrativos), generando retraso en el diagnóstico. Este reporte de caso permite ver la importancia de utilizar las pruebas moleculares como criterio diagnóstico, ya que neoplasias hematológicas relacionadas con eosinofilia como: leucemia mieloide crónica (LMC), síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo de leucemia mieloide crónica atípica (SMD/NMP-LMCA) o neoplasias mieloides con eosinofilia y reordenamientos de algunos genes como PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2, pueden presentar características morfológicas similares.

* **Autor para correspondencia:** Katherine Seneth Muñoz Garzón. Bacterióloga – Morfóloga, Especialista en gerencia de calidad.

Correo electrónico: kseneth22@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.390>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Aun así, su tratamiento es diferente y llega a tener gran impacto en la salud del paciente, ya que una demora en la introducción de la terapia con imatinib disminuye la supervivencia media a menos de dos años, produce daño cardíaco o una posible transformación a un proceso agudo.

Palabras clave: Neoplasias hematológicas; reordenamiento génico; eosinofilia; médula ósea; biología molecular.

Abstract

Reactive eosinophilia occurs due to the overproduction of cytokines such as IL-3, IL-5 or GM-CSF, which are associated with allergies, infectious processes, medications, autoimmune disorders or rarely hematological neoplasms. Clonal eosinophilia is frequently associated with myeloid neoplasms such as: myeloproliferative neoplasms, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified, myeloproliferative/myelodysplastic neoplasms and, rarely, in acute myeloid leukemia or acute lymphoid leukemia/lymphoma (ALL/Lymphoma). In developing countries, the diagnosis of myeloproliferative neoplasms with eosinophilia is generally made by morphological data, flow cytometry, and molecular or genetic tests. Sometimes, the latter are not included due to the existence of barriers of access to the health system (costs, profitability or delays in administrative processes) and that diagnosing is delayed. This case report allows us to see the importance of using molecular tests as diagnostic criteria, because hematological neoplasms related to eosinophilia such as: chronic myeloid leukemia (CML), myelodysplastic/myeloproliferative syndrome of atypical chronic myeloid leukemia (MDS/MPN-AMLCa) or myeloid neoplasms with eosinophilia and rearrangements of some genes such as PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 or PCM1-JAK2 could show similar morphological characteristics, their treatment is different and can have a great impact on the patient's health, since a delay in introduction of imatinib therapy, decreasing median survival to less than two years, producing heart damage or a possible transformation to an acute process.

Keywords: Hematologic neoplasms; gene rearrangement; eosinophilia; bone marrow; molecular biology.

Introducción

La eosinofilia se produce cuando el conteo absoluto de eosinófilos (CAE) es mayor de $0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ y las causas más frecuentes son procesos alérgicos, parasitosis u otros factores externos.¹ La gravedad de la eosinofilia es clasificada de acuerdo con el CAE como media, moderada y severa, con rangos de $0.5-1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, $1.5 - 5.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ y superior a $5.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ respectivamente.² Cuando se ha excluido una eosinofilia reactiva, se habla entonces de una eosinofilia primaria, definiéndose como una proliferación clonal de eosinófilos y se subclasifica en diferentes grupos de

acuerdo con sus características moleculares (reordenamientos clonales), citogenéticas y hallazgos histopatológicos.

Los principales desórdenes eosinofílicos clonales fueron descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 y reafirmados en la actualización del 2016. Sin embargo, el reconocimiento de eosinoflias primarias identificadas molecularmente, resultó en una mayor clasificación como el grupo de las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia, asociado con anomalías en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1o PCM1-JAK2.³ Entre las neoplasias mieloproliferativas (NMP) es importante destacar la leucemia eosinofílica

crónica no especificada de otra manera (NOS) por la ausencia de alteraciones moleculares conocidas; de esta forma, el uso de pruebas moleculares se convierte en un punto vital para el diagnóstico de entidades hematológicas raras.⁵

Las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociada a anomalías en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1o PCM1-JAK2, son un grupo de enfermedades que presentan características de neoplasias crónicas o síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas (SMD/NMP) asociados a eosinofilia. Por consiguiente, el diagnóstico diferencial con otras neoplasias asociadas con eosinofilia actualmente es todo un reto; es importante destacar su diagnóstico mediante la correlación entre sus características clínicas, morfológicas, estudios citogenéticos y moleculares.^{3,6} Además, la identificación de alteraciones genéticas en genes como PDGFRA, PDGFRB llegarían a predecir el pronóstico de una enfermedad, como en el caso de una mutación en el receptor PDGFRA, que desarrolla una fibrosis progresiva en tumores estromales gastrointestinales.⁷

Sin embargo, en países en vía de desarrollo como Colombia, el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia generalmente se realiza por datos morfológicos, citometría de flujo y en ocasiones por pruebas moleculares o genéticas. Algunas veces, estas últimas pruebas no son incluidas, por la existencia de barreras de acceso en el sistema de salud, principalmente debido a su alto costo y la disminución en la rentabilidad de la institución prestadora de salud o a demoras en los procesos administrativos (retraso en el tiempo de los resultados), generando diagnósticos y seguimientos imprecisos.⁸

Para el 2018, la incidencia de leucemias y linfomas en Colombia fue de 8.42 por cada cien mil habitantes.⁹ En el 2020, la incidencia de leucemias fue de 3367 casos por año y una mortalidad anual de 2419.¹⁰ Estas cifras indican que existe un problema clínico emergente y, una

de sus causas, es la falta de implementación de pruebas diagnósticas especializadas como las pruebas de biología molecular y las genéticas.⁹

Al contrario, regiones como Estados Unidos o Europa intentan emplear estas pruebas en el diagnóstico de rutina como la secuenciación masiva (NGS), para entender la patogénesis de las neoplasias hematológicas o determinar mutaciones adicionales o raras, que conllevan a entender el desarrollo y evolución de la enfermedad. Se logra así, determinar un diagnóstico adecuado, hacer estratificación de riesgo, vigilancia para enfermedad mínima residual y desarrollar nuevos tratamientos.¹¹

Presentación de Caso

Paciente masculino de 61 años, procedente de Bogotá, Colombia. Consultó en enero de 2019, con un cuadro de cinco días de evolución que inició con fiebre cuantificada hasta 40 °C; 24 horas posterior de la fiebre presentó orina colorica e ictericia generalizada, sin presencia de dolor abdominal ni deposiciones diarreicas.

Al examen físico no presentó signos de dificultad respiratoria, se detectó escleras ictericas, conjuntivas rosadas y presencia de inyección conjuntival en ojo izquierdo. No reportó pérdida de peso ni adenopatías. En los exámenes de laboratorio se evidenció hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa (GGT) elevada, pruebas de función renal normal, lactato deshidrogenasa (LDH) normal, leucocitos: $27.13 \times 10^3/\mu\text{l}$ con neutrofilia, recuento de plaquetas y hemoglobina (Hb) normales. El extendido de sangre periférica (ESP) se observó presencia de células inmaduras (desviación a la izquierda) con granulaciones tóxicas.

Asimismo, la colangiografía y tomografía de abdomen contrastada, documentaron absceso esplénico sin compromiso de la vía biliar. Conjuntamente se realizaron exámenes para corroborar hallazgos reactivos a proceso infeccioso activo. Se dio manejo antibiótico por 21 días con piperazilina-tazobactam por el

proceso infeccioso. Se decidió dar egreso al paciente y seguimiento de manera ambulatoria. En julio de 2019, se efectuó una colonoscopia por sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, con resultado negativo para lesiones inflamatorias, vasculares o neoplásicas.

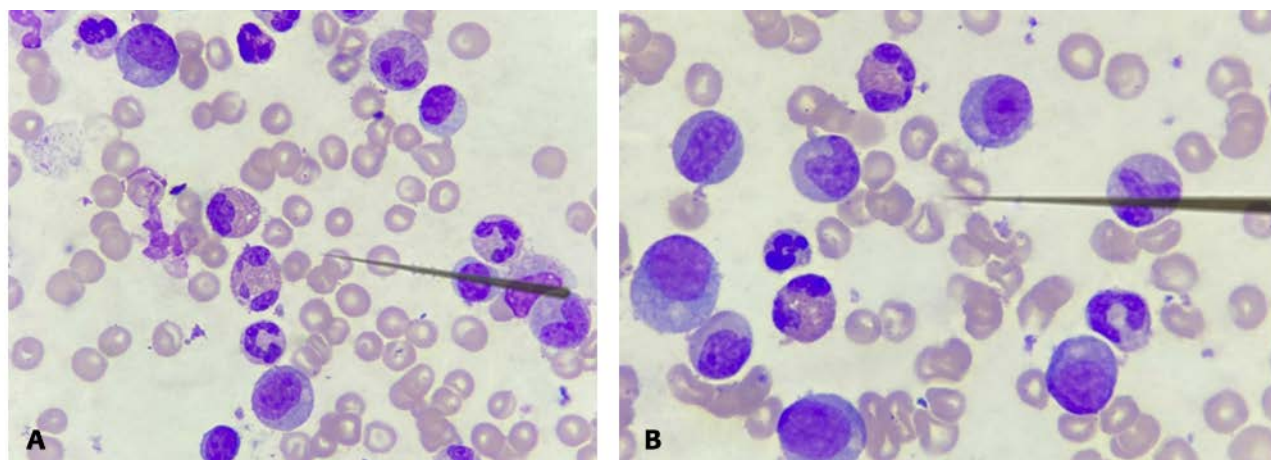
Ocho meses después, en diciembre de 2019, ingresa nuevamente al hospital al área de hematología por presentar un aumento de los leucocitos, diaforesis, fatiga, dolor osteomuscular y cefalea, síntomas que se incrementaron en los últimos meses. Al examen físico se detectó hepatoesplenomegalia. En los resultados de laboratorio evidenciaron: leucocitos $18.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinófilos $6.53 \times 10^3/\mu\text{l}$ y monocitos $1.92 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobina 8.9 mg/dl y plaquetas $253 \times 10^3/\mu\text{l}$, en el ESP se observó presencia de formas inmaduras (15 % de mielocitos), aumento de LDH y ácido úrico. Se solicitaron estudios de médula ósea y prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección gen de fusión BCR/ABL, por sospecha de una neoplasia mieloproliferativa tipo leucemia mieloide crónica.

El informe de mielograma reportó médula ósea hipercelular con hiperplasia granulocítica y segmentados hipogranulares con 2 % de basófilos y 6.3 % de eosinófilos (Figura 1). La

citometría de flujo indicó hallazgos fenotípicos relacionados con neoplasia mieloproliferativa crónica, posiblemente leucemia mieloide crónica, sin aumento de basófilos en la muestra analizada. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron células atípicas acompañadas de una población de eosinófilos; estas células atípicas presentaron mieloperoxidasa (MPO), HLA-DR positiva y con expresión focal para CD56 y CD10. La hibridación in situ fluorescente (FISH) fue negativa para gen fusión BCR/ABL y un cariotipo normal. El paciente se trató con hidroxiurea 500 mg cada 12 horas.

En enero de 2020 se redujo la dosis de hidroxiurea por presentar paraclínicos con leucocitos de $1.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinófilos del 17.9 %, Hb 6.2 gr/dl y plaquetas $53 \times 10^3/\mu\text{l}$. Se realizó soporte transfusional con mejoría de los síntomas. Quince días más tarde, se observó incremento de leucocitos $14.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hb 9.8 gr/dl, plaquetas $264 \times 10^3/\mu\text{l}$, con formas inmaduras (promielocitos y mielocitos) en ESP y con LDH muy aumentada. Se retomó el uso de hidroxiurea 500mg cada 12 horas, con recuentos normales en el cuadro hemático, sin embargo, se mantuvo la presencia de desviación a la izquierda en ESP. Se realizó control cada mes para seguimiento de los hallazgos hematológicos.

Figura 1. Mielograma 1



Nota: A. (coloración de Wright) Aspirado de médula ósea con presencia de eosinófilos de morfología normal y un basófilo. B. Aspirado de médula ósea con presencia de eosinofilia.

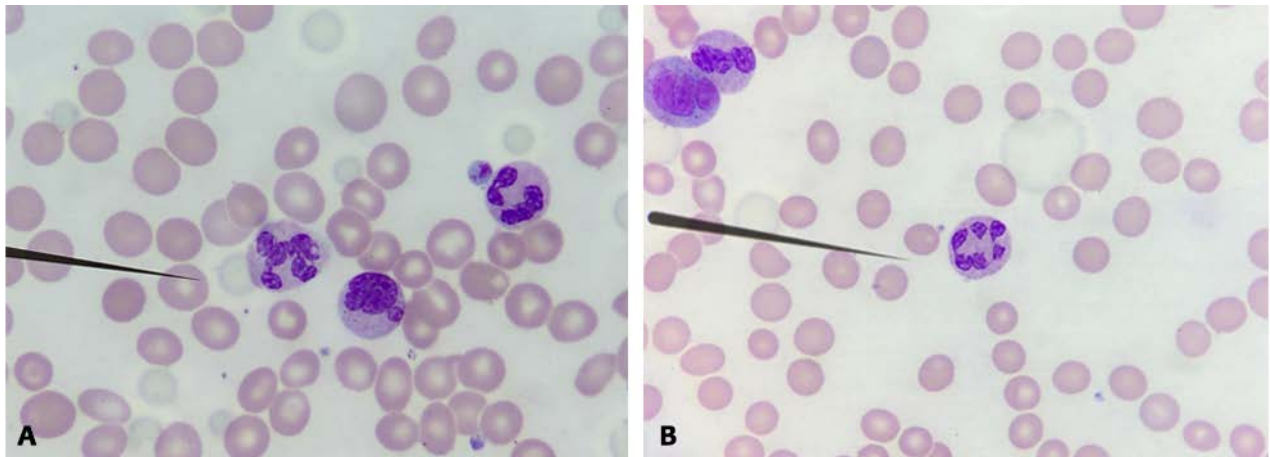
En el mes de agosto, el paciente refirió persistencia de diaforesis y malestar general. Se realizó mielograma que evidenció médula ósea con hiperplasia granulocítica con ligera basofilia y eosinofilia. En la línea granulocítica se observa disgranulopoyesis principalmente con cromatina nuclear anormalmente agrupada, anomalías nucleares e hipogranulación (Figura 2). La citometría de flujo reportó hallazgos fenotípicos con proliferación granulocítica con rasgos aberrantes mioeritroides, que favorecieron un posible diagnóstico de SMD/NMP de LMCa BCR/ABL negativo.

El paciente en casi un año no presentó respuesta a la hidroxiurea en la dosis indicada; fue llevado a junta médica, donde se indicó

secuenciación de panel genético de leucemias, para definir terapia target. En diciembre de 2020, se observó un resultado positivo en el gen PDGFRB con un reordenamiento (5q32) en el 90% de los núcleos analizados.

Se inició imatinib 400mg VO día, sin embargo, al mes se suspendió por presencia de pancitopenia, para determinar mejoría de la toxicidad y se reinició el tratamiento a dosis de 100mg VO día. En el mes de marzo de 2021, se efectuó un hemograma de control evidenciando valores normales, al igual que las transaminasas y la LDH. El paciente continúa en seguimiento hasta la fecha, control con hemograma cada dos meses por hematología sin presencia de recaída.

Figura 2. Mielograma 2



Nota: A. (coloración de Wright) Aspirado de médula ósea, en los neutrófilos se observan anomalías nucleares que incluyen hipersegmentación, proyecciones nucleares y cromatina nuclear anormalmente agrupada; B. Neutrófilo con anomalías nucleares con hipersegmentación y cromatina nuclear anormalmente agrupada.

Discusión

El reconocimiento de neoplasias mieloides con eosinofilia asociada a anomalías de los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2, toma mayor importancia, por ser un grupo de neoplasias hematológicas que puede compartir características morfológicas y fenotípicas con

neoplasias mieloproliferativas, dado que estas neoplasias se relacionan por la sobreexpresión constitutiva en la alteración del gen de la tirosina cinasa⁸ o la formación de un gene de fusión. Algunos ejemplos de enfermedades hematológicas que pueden llegar a confundirse con este tipo de neoplasias son: la LMC con BCR/ABL positivo, SMD/NMP de LMCa con BCR/

ABL negativo o la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con eosinofilia, entre otras, con la eosinofilia como rasgo característico.

Las manifestaciones clínicas en desórdenes eosinofílicos clonales son variables; el daño en órganos por los efectos de la eosinofilia es un rasgo común. En el artículo de Shomali y Gotlib, se indica que el 69 %, 44 % y 38 % de los pacientes tienen manifestaciones cutáneas, pulmonares y gastrointestinales, respectivamente. El daño cardíaco se observa en un 20 %. Hallazgos hematológicos como anemia, trombocitopenia, leucocitosis, neutrofilia, presencia de formas inmaduras mieloides, basofilia, eosinófilos en cualquier estadio de maduración y presencia de displasia son frecuentemente encontrados.^{13,14}

El receptor PDGFRB (Platelet-derived growth factor receptor beta), es un miembro de la familia de tirosin cinasa receptor tipo III, conformado por un dominio transmembrana, un sitio de unión a ATP, un dominio de inserción de cinasa hidrófila en la región intracelular y cinco dominios semejantes a inmunoglobulinas presentes en la región extracelular. La unión de estos receptores al ligando, conduce a una dimerización de las subunidades del receptor, activando el dominio tirosina cinasa y la autofosforilación. Las fosfotirosinas creadas actúan como sitios de unión para las proteínas de señalización intracelular. La señalización a través del PDGFRB desencadena un rol importante en la mitogénesis.^{15,16}

Por otra parte, el receptor PDGFRB se expresa en precursores eritroides y mieloides, aunque puede estar presente en monocitos, megacariocitos, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos. Con lo cual, una señalización aberrante de este receptor explicaría hallazgos morfológicos como hiper celularidad, por el resultado de una granulopoyesis activa descontrolada (incremento de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y sus precursores) y hallazgos no hematopoyéticos, como aumento en la proliferación celular en las paredes de las arterias, ayudando a la formación de placas ateroscleróticas o insuficiencia cardíaca,

debido a la infiltración de eosinófilos en el tejido cardíaco, con liberación de mediadores tóxicos.^{13,16-19}

Otros hallazgos morfológicos en PDGFRB son: la presencia de eosinófilos degranulados cuando está implicado en el gen fusión ETV6-PDGFRB y que involucra la t(5;12)²⁰ debido a que algunos estudios muestran la relación de t(5;12) y el síndrome mielodisplásico.²¹ En el escenario de un reordenamiento ETV6-PDGFRB, es más frecuente relacionarlo con una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con eosinofilia y los hallazgos morfológicos encontrados corresponden al aumento de neutrófilos, monocitos, eosinófilos, megacariocitos y displasia en alguna línea hematopoyética. No obstante, un hallazgo morfológico de vital importancia es la presencia de eosinofilia en estas alteraciones citogenéticas.^{22,23}

Por este motivo, las neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia que involucren un rearrreglo con el PDGFRB, podrían compartir diferentes características morfológicas con otras neoplasias hematológicas, como se evidenció en este reporte caso. Por lo tanto, en todos los casos en los que se sospecha NMP con eosinofilia, deberían ser implementados análisis moleculares y genéticos que puedan revelar la causa anormal (presencia de esta alteración) e identificar los blancos terapéuticos, ya que cualquier agente capaz de bloquear la tirosin cinasa, la actividad de PDGFRB o las vías de señalización, tendría un enfoque terapéutico exitoso.²⁴

Así, es fundamental la implementación de pruebas moleculares en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de neoplasias hematológicas. Hacia los años 90 se introdujo por primera vez el uso de estas técnicas y para los años 2008 y 2016, la OMS determina nuevas clasificaciones de neoplasias hematológicas, a partir de sus hallazgos citogenéticos.²⁵ De esta forma, la caracterización molecular de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia permitió separarlas de otras neoplasias mieloides y/o linfoides con eosinofilia, en las

que se pueden encontrar, por anomalías en la expresión de citoquinas Th2, reordenamiento de genes, aumento de expresión de blastos o en asociación a otras entidades mieloides o linfoides.^{26,27}

En la actualidad, son necesarias pruebas moleculares como FISH o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), para demostrar la participación de genes como PDGFRB y su relación con la presencia de eosinofilia, ya que varios genes pueden codificar citocinas eosinoflopoyéticas como: IL-3, IL-5, GM-CSF que podrían estar involucradas en otras neoplasias mieloides mencionadas anteriormente.¹⁰⁻¹²

En este reporte de caso, el reordenamiento del gen PDGFRB fue el principal protagonista de los hallazgos hematológicos. Ser el receptor de tirosina cinasa juega un papel importante en procesos celulares como proliferación celular, supervivencia, diferenciación y presencia de eosinofilia.¹⁷ Sin embargo, este reporte de caso es atípico; en la literatura se describe que las alteraciones del gen PDGFRB son una causa infrecuente de eosinofilia clonal³⁰ y generalmente este gen se involucra formando fusión de genes como el ETV6-PDGFRB, observado principalmente en la LMMC.²² La incidencia de pacientes con reordenamiento PDGFRB es de aproximadamente 1.8 % de las neoplasias mieloproliferativas,² siendo la más común el gen de fusión FIP1L1-PDGFRB, con una ocurrencia aproximadamente entre el 5-10 %.^{13,31}

La terapia indicada para este tipo de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia con reordenamiento PDGFRB es el imatinib, por su capacidad para inhibir la actividad de la tirosin cinasa;¹ la dosis indicada es de 100-400 mg al día.¹⁶ El imatinib demostró una tasa de respuesta del 96 %, una tasa de supervivencia libre de progresión a seis años del 88 % y una tasa de supervivencia general a 10 años del 90 %. Si los pacientes son tratados a tiempo, ninguno pierde su respuesta o presenta progresión a fase blástica.¹¹ El seguimiento de la enfermedad se realiza con pruebas moleculares y, aunque

se han demostrado respuestas duraderas con este fármaco, su interrupción puede provocar una recaída rápida entre dos a cinco meses, ya que su mecanismo principal es la supresión del gen, pero no su eliminación. La recomendación general es tener un tratamiento continuo y su interrupción determinarla por medio de ensayos clínicos.¹³

Conclusión

La creación de algoritmos en el diagnóstico de pacientes con neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia, es crucial. La realización de pruebas moleculares para la detección de fusión de genes como BCR/ABL, PDGFRB/ETV6 o reordenamientos en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 se deben realizar para todas las sospechas de NMP con eosinofilia. Esto debido a que, en diferentes casos, se pueden encontrar similitudes entre el curso natural de las NMP con eosinofilia, con hallazgos de leucocitosis, basofilia, eosinofilia, rara vez monocitosis y hallazgos de displasia en alguna línea hematológica. Sin haber realizado diagnóstico de pruebas moleculares, lo anterior podría representar cualquier neoplasia mieloproliferativa relacionada con eosinofilia y prolongar un diagnóstico equivocado.

Agradecimientos

Se agradece al Hospital Militar Central por las facilidades de obtención de información y aportes clínicos para este reporte de caso y a la Universidad de los Andes que participó en la redacción del manuscrito.

Aspectos éticos

El Comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central aprobó la presentación del reporte de caso de que trata este manuscrito, según consta en el Acta No 07. Se obtuvo consentimiento informado para la publicación del caso.

Conflictos de interés

Los autores del artículo hacen constar que no existe ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o personales que puedan poner en peligro la validez de lo comunicado.

Colaboraciones

Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados, y en la escritura del manuscrito.

Biografía de los autores

Katherine Seneth Muñoz. Bacterióloga – Morfóloga, Especialista en gerencia de calidad.

Carlos Arturo Ramírez Sierra. Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Residente Hematología y Oncología Clínica.

Olga Paola Omaña Orduz. Médica, Especialista en Medicina Interna, Hematología.

Beatriz Amaya Bernal. Bacterióloga – Morfóloga.

Referencias

1. Stella S, Massimino M, Manzella L, Pennisi MS, Tirrò E, Romano C, et al. Molecular pathogenesis and treatment perspectives for hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet] 2021;22:1–22. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22020486>.
2. Quentin D. A 54-Year-Old Woman with a Myeloid Neoplasm Associated with Eosinophilia and t(5;12)(q33;p13)/PDFRFB Rearrangement: Case Report and Mini-review of the Literature. *Clin. Med. Rev. Case Rep.* [Internet] 2017;4:1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.23937/2378-3656/1410170>.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* [Internet] 2016;127:2391–2405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood.* [Internet] 2011;117:5019–5032. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.
5. Gotlib J, CME Editor M, Tefferi A. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology.* [Internet] 2014;89(3):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.00032>.
6. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* [Internet] 2020;1–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004229/1745901/blood.2019004229.pdf>.
7. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene.* [Internet] 2017 May 30;614:1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.03.003>.
8. Restrepo-Zea JH, Silva-Maya C, Andrade-Rivas F, VH-Dover, R. Acceso a servicios de salud: análisis de barreras y estrategias en el caso de Medellín, Colombia. *Rev. Gerenc. Polít. Salud.* [Internet] 2014;13(27):242–265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps13-27.assa>
9. Acevedo Toro PA. Panorama del diagnóstico molecular en neoplasias hematológicas. *Hech Microb.* [Internet]. 2019;7(1-2):9–11. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/339129>.
10. World Health Organization. Colombia Source: Globocan 2020. France. The Union for International Cancer control's (UICC). [Internet] 2021:1–2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
11. Crónicas GE de EM. Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. Hernández J, editor. 3rd. Barcelona: Gemfim; 2020. 120p.
12. Cornfield D, Shah U, Cross N, Bennett C, Sun G. Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm with a novel platelet-derived growth factor receptor-β rearrangement responsive to imatinib. *Journal of Clinical Oncology.* [Internet] 2012;30(9):109–111. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0377>.
13. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* [Internet] 2019;94(10):1149–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25617>.
14. Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *QJM: Int. J. Med.* [Internet] 1983;52(1):1–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6878618/>
15. Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: role in leukaemogenesis. *Br J Haematol.* [Internet]

1. 2002;116(4):744–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.0007-1048.2001.03294.x>.
2. Apperley J, Gardembas M, Melo J, Russell-Jones R, Bain B, Baxter J, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor Beta. *N Engl J Med*. [Internet] 2002;347:481-487. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoao2015>.
3. Steer E, Cross NCP. Myeloproliferative Disorders with Translocations of Chromosome 5q31-35: Role of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta. *Acta Haematol*. [Internet] 2002;107:113–122. Disponible en: www.karger.com/journals/aha.
4. Claesson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals. Vol. 269, *Jl of Biol Chem*. [Internet] 1994;269(51):32023-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818315916?via%3Dihub>.
5. Clowes AW, Schwartz SM. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res*. [Internet] 1985;56(1):139–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.res.56.1.139>
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. [Internet] 2017. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
7. Katsura Y, Suzukawa K, Nanmoku T, Nemoto N, Machino T, Obara N, et al. Myelodysplastic syndrome accompanied by basophilia and eosinophilia with t(5;12)(q31;p13). *Cancer Genetics and Cytogenetics*. [Internet] 2007;178: 85–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2007.05.020>.
8. Arefi M. Papel de la citogenética y de la genética molecular en la detección de la clonalidad en las eosinofilia. [Internet]. España: Universidad de Salamanca; 2014. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=91100>.
9. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nat Med*. [Internet] 1996;2(5):561–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm0596-561>.
10. Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, Buchdunger E, Zimmermann J, Lydon NB, et al. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood*. [Internet] 1997;90(12):4947–52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120549604?via%3Dihub>.
11. Amor-Vigil A, Hernández-Miranda L, Díaz-Alonso C, Fernández-Martínez L, Ruíz-Moleón V, Garrote-Santana H. La biología molecular en la precisión diagnóstica de las leucemias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2018;34(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/882>.
12. Carlos J, Casas S, Roberto C, Jaimes V, Karine L, Santos M, et al. Neoplasia mieloide con eosinofilia con el reordenamiento PDGFRA con manifestaciones pulmonares y cutáneas. A propósito de un caso. *Rev Col Hematol y Oncol*. [Internet] 2018;5(1):79–84. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/366/327>
13. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report- clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med*. [Internet] 1994;330(8):535–538. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199402243300804>.
14. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. [Internet] 2017;129:1–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-695973>.
15. Rothenberg M. Eosinophilia. *N. Engl. J. Med*. [Internet] 1998;338(22):1592–1600. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382206>.
16. David M, Cross NCP, Burgstaller S, Chase A,

Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. [Internet] 2007;109(1):61–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-024828>.

17. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, Patnaik MM,

Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFRB in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res*. [Internet] 2006;30(8):965–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.11.011>.