



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO CON ALTERACION
MOLECULAR PCM1 - JAK2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

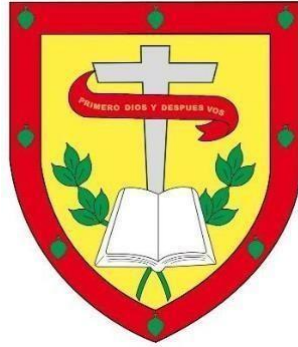
AUTOR: NARCISA DE LOURDES BARRERA TENECOTA

DIRECTOR: ADRIANA KAROLA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO CON ALTERACION MOLECULAR
PCM1 - JAK2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: NARCISA DE LOURDES BARRERA TENECOTA

DIRECTOR: Dra. ADRIANA KAROLA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Narcisa de Lourdes Barrera Tenecota portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106510407**. Declaro ser el autor de la obra: **“Síndrome hipereosinofílico con alteración molecular pcm1 – jak2”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 6 de marzo del 2024.


F:
Narcisa de Lourdes Barrera Tenecota
C.I. 0106510407

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Síndrome hipereosinofílico con alteración molecular pcm1 - jak2" realizado por **BARRERA TENECOTA NARCISA DE LOURDES** con documento de identidad No.0106510407, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de marzo de 2024



KAROLA ADRIANA
PUENTE MOSQUERA

F:

Dr. Adriana Karola Puente Mosquera
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi esposo Santiago y mi hijo Santiago Emmanuel, les doy las gracias por el apoyo incondicional que me han dado a lo largo de estos años, por ayudarme en los momentos más difíciles entregándome todo su amor y comprensión.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme cumplir tan anhelado sueño, a mi madre Inés ya que sin su ayuda no hubiese llegado a este momento, a mi esposo Santiago e hijo Santiago Emmanuel que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos, ellos son los que con su cariño me han impulsado siempre a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades.

A todos mis amigos y demás familiares quienes con sus consejos y palabras me han brindado ánimo para seguir adelante.

También quiero agradecer a mi tutora, Dra. Adriana Puente, quien con su paciencia, conocimiento y experiencia me ha sabido guiar para culminar este proyecto de investigación.

1.1. RESUMEN

El síndrome hipereosinofílico es un conjunto heterogéneo de alteraciones clonales hematológicas poco frecuentes caracterizados por un almacenamiento atípico de eosinófilos presentes en la sangre y órganos, sin embargo, a pesar de las circunstancias benignas de eosinofilia como: infecciosas, inflamatorias, parasitarias existe la posibilidad de ser un trastorno maligno que debe ser considerado por lo cual la importancia de llegar a la causa es crucial. Por otro lado, las manifestaciones clínicas de la afección son inconstantes llegando hasta el fallo de órganos. Por lo que su identificación oportuna conlleva a un tratamiento personalizado de la enfermedad, con técnicas diagnósticas mejoradas, así como a la estratificación de los pacientes para la elección del régimen adecuado. En esta misma línea, durante los últimos años las anormalidades genéticas han aportado relevancia debido al desarrollo de terapias dirigidas. Específicamente en el Síndrome hipereosinofílico pueden existir anormalidades como PDGR alfa PDGFR B, y pcm1 jak2 que a pesar de presentar anormalidades morfológicas similares difieren parcialmente en el tratamiento (1).

Objetivo General: Describir el gen PCM1-JAL2 contribuye a la patogénesis de la enfermedad.

Metodología: El presente trabajo es una revisión bibliográfica de tipo descriptiva, se utilizaron artículos de bases científicas digitales como: Scopus, PubMed, Sciencedirect y Springer Link. las cuales se referenciaron en el administrador de referencia Mendeley mediante las normas Vancouver.

Resultados esperados: Conocer las medidas terapéuticas recomendadas en la literatura que tenga mayor eficacia, debido que este síndrome presenta varias alteraciones en la sangre ocasionados por la acumulación excesiva de eosinófilos, excluyendo las manifestaciones secundarias a alteraciones eosinofílicas, así como enviar a trasplante a los pacientes con esta mutación.

Conclusión: Los síndromes hipereosinofílicos pertenecen al grupo de las enfermedades mieloproliferativas, para el diagnóstico y tratamiento es importante conocer qué tipo de alteraciones moleculares presenta esta patología, una terapia dirigida es fundamental para evitar complicaciones.

Hoy en día la importancia en determinar alteraciones moleculares se ha convertido en una pieza clave para el tratamiento de patologías Oncohematológicas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Biomarcadores, Células Clonales, Fusión de genes, Síndrome Hipereosinofílico.

1.2. ABSTRACT

The hypereosinophilic syndrome is a heterogeneous set of rare hematological clonal alterations characterized by an atypical storage of eosinophils present in the blood and organs, however, despite the benign circumstances of eosinophilia such as: infectious, inflammatory, parasitic there is the possibility of being a malignant disorder that must be considered so the importance of getting to the cause is crucial. On the other hand, the clinical manifestations of the condition are inconsistent up to organ failure. Therefore, its timely identification leads to a personalized treatment of the disease, with improved diagnostic techniques, as well as to the stratification of patients for the choice of the appropriate regimen. In this same line, during the last few years genetic abnormalities have become relevant due to the development of targeted therapies. Specifically in hypereosinophilic syndrome there may be abnormalities such as PDGR alpha PDGFR B, and pcm1 jak2 which, although they may present similar morphological abnormalities, differ partially in the treatment.

Overall objective: Describe the PCM1-JAL2 gene contributes to the pathogenesis of the disease.

Methodology: The present study is a descriptive type bibliographic review, articles from digital scientific databases such as: Scopus, PubMed, Sciencedirect and Springer Link. which were referenced in the reference manager Mendeley using Vancouver standards were used.

Expected results: To establish treatment in a timely manner, since this syndrome presents several alterations in the blood caused by the excessive accumulation of eosinophils, excluding manifestations secondary to eosinophilic alterations, as well as to send patients with this mutation to transplantation.

Key words: Biomarkers, Clonal Cells, gene Fusion, Protein Kinases, Tyrosine Hypereosinophilic Syndrome.

TABLA DE CONTENIDO

1. CAPITULO I	7
1.1. RESUMEN	7
1.2. ABSTRACT	9
2. CAPITULO II	12
2.1. INTRODUCCIÓN	12
2.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
2.3. JUSTIFICACIÓN	14
3. CAPITULO III.....	16
3.1. OBJETIVOS	16
3.2. Objetivo general.....	16
3.2.1 Objetivos Específicos	16
4.1. MARCO TEORICO	17
4.1.1 Epidemiología	18
4.1.2 Etiopatogenia.....	19
4.1.3 Fisiopatología	19
4.1.4 Características fisiológicas de los eosinófilos	20
4.1.5 Fusión del gen.....	21
4.1.6 Manifestaciones clínicas.....	21
4.1.7 Diagnóstico.....	22
4.1.8 Tratamiento	23
4.2. Pronóstico	25
5. CAPÍTULO V	26
5.1. METODOLOGÍA.....	26
6. CAPÍTULO VI.....	30
6.1. Resultados.....	30
7. CAPÍTULO VII	32
7.1. DISCUSIÓN	32
8. CAPÍTULO VIII.....	34
8.1. CONCLUSIONES	34
9. CAPÍTULO IX.....	35
9.1. BIBLIOGRAFÍA	35
10. CAPÍTULO X.....	38
10.1. GLOSARIO	38

2. CAPITULO II

2.1. INTRODUCCIÓN

Los eosinófilos son células inmunitarias encargadas de la defensa de nuestro sistema ante las alergias o infecciones parasitarias, este mecanismo se genera mediante la activación de citoquinas. Cuando estas células aumentan pueden estar relacionadas a trastornos clonales hematológicos como el síndrome hipereosinofílico y algunos caracterizados por la alteración de la tirosina Kinasa (2).

El diagnóstico consiste en identificar la etiología, sea de origen clonal o no, en caso de ser un trastorno maligno la determinación de las alteraciones genéticas es fundamental la biopsia, aspirado de médula ósea con citometría de flujo, (PCR), (FISH) (3).

Estas alteraciones moleculares se dividen en PDGFRA, FGFRB y el PCM1 JAK2 esta última modifica la transcripción, genómica y de señalizaciones presentando varias alteraciones. Su identificación oportuna conlleva a un tratamiento personalizado con técnicas diagnósticas mejoradas (4).

Su prevalencia es desconocida. En relación al tratamiento, el objetivo es reducir los niveles de eosinófilos y sobre todo prevenir el daño de órganos, en algunos casos la administración de inhibidores tirosin kinasa pueden bloquear la señalización de ciertas oncoproteínas (4).

2.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El síndrome hipereosinofílico (SHE) con gen PCM1-JAK2 es una condición rara que se caracteriza por la presencia de un aumento anormal y persistente en el número de eosinófilos en la sangre periférica, lo que puede causar daño a varios órganos del cuerpo. Se han identificado varios tipos de síndrome hipereosinofílico (SHE) incluyendo el síndrome hipereosinofílico idiopático (SHI) y el síndrome hipereosinofílico SHE asociado a una anomalía clonal (5).

Esta traslocación consiste en un desajuste cromosómico en el que parte del gen PCM1 se fusiona con parte del gen JAK2 este es un gen que regula la producción de células sanguíneas, incluidos los

eosinófilos, en la médula ósea. La fusión de estos dos genes puede conducir a una activación anormal de la vía de señalización JAK-STAT, lo que lleva a una sobreproducción de eosinófilo (6).

Desde que “Paul Ehrlich” describió por primera vez los leucocitos eosinofílicos en 1879, se ha descrito una extensa lista de enfermedades y afecciones caracterizadas por eosinofilia en la sangre periférica, a nivel tisular o ambos (7).

Los pacientes que acuden por ayuda presentan múltiples alteraciones sistémicas representando un reto diagnóstico para los médicos de atención primaria que deben evaluar una extensa lista de posibles causas. Este proceso puede ser una experiencia frustrante tanto para el especialista como para los pacientes, ya que es posible que no se identifique la causa de la eosinofilia (8).

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio que muestran un aumento persistente en el número de eosinófilos en la sangre periférica y la identificación de la translocación PCM1-JAK2 a través de pruebas moleculares (9).

La evaluación inicial del síndrome hipereosinofílico requiere una revisión rigurosa a través de algoritmos de diagnóstico. Primero se debe descartar trastornos conocidos que puedan estar asociados con la hipereosinofilia. En segundo lugar, deben evaluarse las complicaciones de la eosinofilia crónica (10).

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas y puede incluir el uso de corticosteroides, medicamentos inmunosupresores, terapias dirigidas a la vía de señalización JAK-STAT, y en algunos casos, trasplante de médula ósea. Muchos de estos pacientes responden positivamente a los inhibidores de JAK2. El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de eosinófilos en la sangre y en los tejidos del cuerpo, y prevenir o tratar cualquier daño a los órganos (11).

- ¿Cuál es el mecanismo molecular detrás de la activación del gen PCM1-JAK2 en el síndrome hipereosinofílico, y cómo contribuye a la patogénesis de la enfermedad?

2.3. JUSTIFICACIÓN

La presente revisión bibliográfica tiene como propósito brindar información sobre el tratamiento y manifestaciones clínicas del síndrome hipereosinofílico asociado al gen PCM1 JAK2, se espera que este tipo de investigación ayude a desarrollar nuevos enfoques terapéuticos ya que actualmente es difícil de tratar y puede tener consecuencias graves para la salud. Comprender el mecanismo molecular detrás de la activación del gen PCM1-JAK2 y su contribución a la patogénesis de la enfermedad podría permitir el diseño de terapias más específicas y efectivas para los pacientes con este síndrome.

Los síndromes hipereosinofílicos comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una eosinofilia pronunciada en sangre periférica y tejidos que da como resultado el daño a varios órganos diana.

la fusión del gen PCM1 con el gen JAK2, da como resultado la creación de una proteína de f que se ha encontrado en una minoría de pacientes con SHE. La proteína de fusión resultante se cree que juega un papel en la activación anormal de la vía JAK-STAT, que es una vía de señalización involucrada en la regulación de la hematopoyesis y la respuesta inmunitaria.

La presencia de esta alteración genética influye en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento del SHE. Sin embargo, aún se requiere más investigación para entender el comportamiento de esta alteración genética.

El propósito de este artículo es presentar las manifestaciones clínicas y las diferentes terapias vinculadas al tratamiento del síndrome hipereosinofílico y resaltar las estrategias de diagnóstico. La translocación t(8;9) (p22;p24) es un evento raro que provoca la fusión de PCM1 JAK2 activando así la Janus quinasa.

En 2008, la OMS introdujo una nueva entidad llamada Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías caracterizadas por la formación de genes de fusión que codifican tirosina quinasa anormales. Los signos y síntomas de HES son iguales a otras patologías,

independientemente de la variante. El primer paso es descartar otras enfermedades, principalmente infecciones parasitarias y virales, enfermedades alérgicas, neoplasias, trastornos del sistema inmunológico.

La presencia de la mutación PCM1-JAK2 en pacientes con síndrome hipereosinofílico puede ser un indicador de un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, como insuficiencia cardíaca y trombosis. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento temprano son importantes para reducir el riesgo de complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente.

3. CAPITULO III

3.1. OBJETIVOS

3.2. Objetivo general:

- Describir cómo el gen PCM1-JAK2 contribuye a la patogénesis de la enfermedad.

3.2.1 Objetivos Específicos:

- Describir las manifestaciones clínicas asociadas con el gen PCM1-JAK2
- Describir el tratamiento del síndrome hipereosinofílico relacionado con el gen PCM1-JAK2
- Detallar el pronóstico y sobre vida relacionado con el gen PCM1- JAK2.

4. CAPITULO IV

4.1. MARCO TEORICO

La hipereosinofilia (HE) está limitada por un recuento anormal elevado de eosinófilos en la sangre ($>1500/\mu\text{l}$) o por infiltración de tejidos que se desarrolla por la sobre producción de citoquinas, asociándose con procesos alérgicos, infecciones, reacciones a medicamentos y enfermedades autoinmunes superando los rangos normales a lo largo de 6 meses de forma sostenida (12).

En múltiples órganos se produce una infiltración eosinofílica, que libera sustancias y proteínas nocivas provocando inflamación y remodelación del tejido. Cuando estos se activan de forma masiva y persistente, los mediadores eosinofílicos causan cambios significativos en el gen (12).

De este modo la eosinofilia se puede dividir en reactiva asociado a anafilaxia y contaminación parasitarias, y la clonal relacionada a los genes precursores que forman parte del clon tumoral como resultado de una fusión o mutación genética que activa constitutivamente los receptores para ciertas citocinas en este caso específico como el PCM1 JAK 2 (13).

El daño orgánico que se produce en el SHE es poco conocido. Confirmando que la fibrosis y la trombosis son promovidas por los eosinófilos activando plaquetas y células del endotelio mediante la expresión de mediadores protrombóticos liberando antifibrinolíticos llevando al deterioro de los órganos (14).

Se han propuesto varias clasificaciones de trastornos eosinofílicos en las últimas décadas por lo que en el 2011 se organizó en Austria una conferencia sobre enfermedades y síndromes eosinofílicos, Para tratar acerca de los medicamentos que se usan en la que asistieron expertos de los campos de inmunología, alergología, hematología y patología que tras el diagnóstico molecular y consenso se definieron nuevos criterios (14).

1. El porcentaje de eosinófilos debe ser superior al 20% (14).
2. Determinar si la infiltración de tejidos por eosinófilos es extensa en comparación con el rango fisiológico normal (14).
3. Determinar la existencia de gránulos eosinofílicos mediante tinción específica es aplicable incluso si no hay infiltración local masiva (14).

4.1.1 Epidemiología

Tradicionalmente, la eosinofilia se ha clasificado como: Leve (351–1500 Eos/ μ L), Moderada (>1501 Eos/ μ L) y Grave (>5000 Eos/ μ L). En los estudios encontrados, la manifestación clínica se puede instaurar en cualquier edad las anormalidades cromosómicas y re arreglos genéticos se ven alterados. Los individuos con fusiones del gen PCM1 JAK 2 pertenecen al sexo masculino, la recopilación de datos ha demostrado que la fusión PCM1 JAK 2 puede estar presente, ausente o disminuida en los pacientes con PDGFRB, FGFR1 (15).

Puede estar presente hasta el 15 % de los pacientes los mismos que han sido considerados como hallazgos incidentales En América Latina, el acceso a análisis integrales de cambios citogenéticos y moleculares es limitado (16).

En Colombia la prevalencia de eosinofilia es de 11,63%. Mientras que en Ecuador no se han registrado casos por falta de pruebas diagnósticas (17).

4.1.2 Etiopatogenia

La causa exacta de este síndrome no se comprende por completo, pero se cree que las mutaciones en el gen PCM1-JAK2 pueden activar anormalmente la vía de señalización JAK-STAT en los eosinófilos, lo que lleva a una mayor producción y liberación de estas células en la sangre y tejidos. Las mutaciones del gen no se transmiten de padres a hijos, sino que se adquieren por casualidad (17).

4.1.3 Fisiopatología

En los pacientes con HES la estructura eosinofílica es significativamente diferente siendo más hipodensos y perdiendo la envoltura granular ampliando su estructura. Mientras que en el gen PCM1 JAK2 se aprecia zonas hipercelulares con depleción de células generando un aumento considerable de eritroblastos. Así mismo los eosinófilos pueden tener una amplia variedad de anomalías morfológicas, presentando pocos gránulos con distintas regiones citoplasmáticas. La anemia y la trombocitopenia son comunes (18).

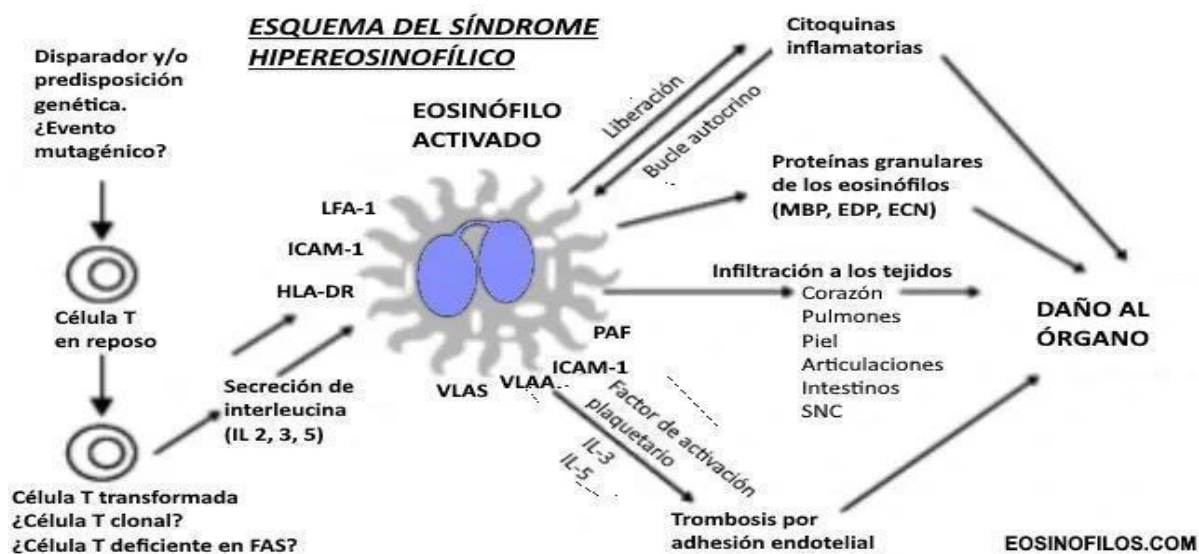


Figura 1. Esquema de la activación del eosinófilo. La infiltración de los eosinófilos, citoquinas y proteínas secretadas por los gránulos causan inflamación de los tejidos y órganos generando falla multiorgánica (18).

4.1.4 Características fisiológicas de los eosinófilos

En el síndrome eosinofílico relacionado con el gen PCM1-JAK2, presentan algunas características fisiológicas específicas, como: (19).

- ❖ Aumento de la proliferación celular: Los eosinófilos en este síndrome tienen una mayor capacidad para dividirse y multiplicarse que los eosinófilos normales (19).
- ❖ Activación celular: Los eosinófilos están constantemente activados y liberan grandes cantidades de sustancias inflamatorias, lo que conduce a la inflamación crónica de los tejidos y órganos (19).
- ❖ Resistencia a la apoptosis: Los eosinófilos tienen una menor tasa de muerte celular programada, lo que significa que viven más tiempo en el cuerpo y siguen liberando sustancias inflamatorias (19).
- ❖ Presencia de mutaciones genéticas: consiste en la mutación genética específica en los genes PCM1 y JAK2, que controlan la proliferación y la activación celular (19).
- ❖ Los eosinófilos son de gran relevancia con relación al síndrome, sus gránulos le confieren gran toxicidad produciéndose las manifestaciones clínicas y causando falla orgánica (19).

En conjunto, estas características fisiológicas de los eosinófilos contribuyen a la patogénesis del síndrome relacionado con el gen PCM1-JAK2 llegando a afectar la respuesta inmunológica y produciendo inflamación en los órganos y tejidos (19).

La histopatología puede mostrar una infiltración de eosinófilos en diferentes partes del cuerpo. Por medio de la biopsia de la piel se puede observar a nivel de la dermis, infiltrado inflamatorio perivascular, compuesto por linfocitos y abundantes eosinófilos (20).

4.1.5 Fusión del gen

El gen de fusión JAK2 más común es PCM1-JAK2 translocado a t (8;9) (p22; p24). El reordenamiento positivo de PCM1- JAK2 generalmente tienen características de neoplasia mieloide crónica y comúnmente 50% a 70% se asocian con eosinofilia acompañado de fibrosis y linajes linfoides (20).

4.1.6 Manifestaciones clínicas

Mayoritariamente las expresiones dependen de la infiltración con eosinófilos. Existe una considerable heterogeneidad clínica en la progresión de la enfermedad de asintomática a mortal perjudicando a órganos y sistemas. La clínica más común es: cansancio, picazón de la piel, expectoración, dificultad respiratoria, policitemia y temperatura(20).

Suele aparecer lesiones dérmicas como: irritación, inflamación, enrojecimiento, en menor frecuencia se presenta púrpura palpable, eritrodermia, equimosis, eritema anular vasculitis, necrosis de extremidades y en algunas ocasiones hemorragias (20).

El daño cardíaco consta de tres fases. Comienza con necrosis asintomática, seguida de una fase trombótica acompañado de fibrosis y afectación auriculo ventricular conduciendo a una

cardiomiopatía. Se ha informado infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal y puede ser inicialmente asintomática. Las alteraciones nerviosas se presentan como: desconcierto, perturbación acompañada de amnesia, déficits sensoriales asimétricos, parestesia, neuropatías motoras puras o déficits tanto motores como sensoriales (21).

Todos estos signos y síntomas se relacionan con la liberación de grandes cantidades de citoquinas por los eosinófilos. Durante el seguimiento de los pacientes la afectación dermatológica fue la más común en el 69% seguida de manifestaciones respiratorias 44% y gastrointestinal en un 38% en un rango del 68% se asoció a alteraciones cardíacas (21).

4.1.7 Diagnóstico

La OMS manifiestan los siguientes pasos para el diagnóstico (22).

Primero: consiste en la exclusión de los síntomas relacionados a la eosinofilia secundaria la cual tiene varias causas y requiere de una evaluación minuciosa, en los países en desarrollo, la eosinofilia a menudo es causada por infecciones, reacciones alérgicas, atópicas y de hipersensibilidad, reacciones a fármacos, enfermedades vasculares del colágeno como el granuloma eosinofílico con poliangeítis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad hipereosinofílica idiopática aguda o crónica (22).

Por lo tanto, es extremadamente importante resolver la etiología del (SHE). El interrogatorio debe estar dirigido al historial de viajes de una manera detallada, el hemograma debe de ser completo. Por otro lado, la inmunoglobulina E elevada es un hallazgo inespecífico que se observa principalmente en condiciones reactivas del HES infeccioso, alérgico, se recomienda pedir la (troponina T o I, ANA, ANCA) (22).

Segundo: después de excluir las causas secundarias de eosinofilia se debe realizar un aspirado de médula ósea En algunos casos el análisis de sangre periférica mostró eosinofilia clonal que

incluía macrocitosis, monocitosis, recuento de glóbulos blancos desplazados a la izquierda, células blásticas circulantes y trombocitosis. Por lo cual podríamos mencionar que en principio el frotis de sangre periférica aporta información importante (22).

Después de la realización del aspirado de medula ósea, debe ser analizado por citometría de Flujo que nos demostrara la clonalidad, mientras que el estudio citogenético se realiza para el reconocimiento de la traslocación genética la cual resulta de la fusión del JAK2 con PCM1 y, por lo tanto, conduce a la activación de Janus Kinase (23).

4.1.8 Tratamiento

El tratamiento del síndrome eosinofílico con gen PCM1-JAK2 consiste en disminuir los síntomas y equilibrar el nivel de eosinofilia eludiendo daño orgánico. Debido a la identificación clonal del reordenamiento molecular que afecta al gen PCM1 JAK2 y la desregulación de su actividad tirosina quinasa responsable de la proliferación y asociada a los rearrreglos de los genes PDGFRB y FGFR1 se considera que el imatinib es el tratamiento eficaz para este tipo de patología. Este fármaco bloquea la señalización de ciertas oncoproteínas con actividad de tirosina quinasa al interferir con la unión del ATP, que es esencial para la fosforilación del aminoácido (24).

El primer caso de tratamiento con imatinib asociado al Ruxolitinib en pacientes con síndrome hipereosinofílico idiopático fue publicado en 2001 por “Schaller y Burkland”. Los pacientes que presentaban resistencia o intolerantes a la terapia inicial, incluidos los glucocorticoides, la hidroxiurea y el interferón alfa presentaron resultados alentadores al aumentando la sobre vida de los pacientes de igual manera se observó que en la leucemia mielógena crónica el uso de esta terapia logró una remisión rápida de los síntomas con una dosis de Imatinib de 100 mg una vez al día apoyando la hipótesis de que las dos entidades pueden compartir mecanismos fisiopatológicos similares (25).

“Cools y colaboradores” (23). Realizaron entre junio de 2001 y octubre de 2002, un estudio en el que se incluyó a 17 pacientes, que fueron diagnosticados con síndrome hipereosinofílico asociado al gen *pcml jak2*. De los 17 pacientes, 11 fueron tratados con imatinib. Los resultados mostraron que 10 de 11 pacientes tratados lograron una respuesta hematológica completa después de 4 semanas (26).

Los glucocorticoides: Son medicamentos que se utilizan para reducir la inflamación en dosis superiores a los 40 mg/día mejorando las manifestaciones. Las Terapias biológicas: Son un tipo de tratamiento que utiliza anticuerpos para inhibir la acción de ciertas células o proteínas que contribuyen a la inflamación(26).

Terapias inmunomoduladores: Ayudan a regular el sistema inmunológico y pueden ser útiles para reducir los niveles de eosinófilos en la sangre el más común es el interferón que alfa actúa modificando la respuesta biológica de los eosinófilos presentando mejoría clínica, biológica y citogenética (27).

El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección que va dirigido a los individuos que presentan genes vinculados al *FIP1L1/PDGFRA* y que no responden a las terapias antes mencionadas (28).

Este procedimiento se lo realiza mediante la reconstitución del sistema sanguíneo usando células hematopoyéticas de un familiar o un desconocido, dicho procedimiento se lleva a cabo después de realizar un tratamiento profiláctico con Ruxolitinib. Estudios demostraron que este procedimiento tiene eficacia en el tratamiento inicial para las formas agresivas del síndrome en el cual se incluye la falla multiorgánica, presentando una sobre vida satisfactoria (29).

4.2. Pronóstico

El éxito del tratamiento depende de la causa subyacente, la presencia de mutaciones genéticas específicas y la respuesta al tratamiento. Algunos pacientes pueden tener un curso clínico crónico y estable, mientras que otros pueden experimentar episodios agudos de exacerbación de la enfermedad. El éxito del trasplante de médula ósea dependerá de la compatibilidad del donante, la condición general del receptor y la respuesta del sistema inmunológico. En algunos casos, el trasplante puede ser curativo, eliminando la causa subyacente del síndrome hipereosinofílico y proporcionando una nueva fuente de células sanguíneas normales (29).

5. CAPÍTULO V

5.1. METODOLOGÍA

La herramienta de “búsqueda avanzada/Advanced Search” se empleó junto a operadores lógicos AND, OR y NOT combinados con los términos definidos en las descripciones de ciencias de la salud en inglés y español DeCS/MeSH como se describe a continuación.

and Los términos utilizados en la búsqueda en español fueron:

- Concepto or Epidemiología fisiopatología.
- Manifestaciones clínicas or eosinofilia primaria y secundaria and diagnóstico.
- Traslocación de los genes de fusión del pcm1 jak2 or alteración genética and presentación clínica.
- Fusión de la proteína tirosina quinasa or alteración clonal and tratamiento.
- Características de los eosinófilos en el síndrome pcm1 jak2 or diferenciación celular and fisiopatología.
- Alteración molecular or fusión celular and alteraciones estructura de los eosinófilos.
- Diagnóstico definitivo or diagnostico diferencial and Tratamiento.

Tratamiento con imatibit or tratamiento con Ruxolitinib and trasplante alogénico.

Los términos utilizados en la búsqueda en inglés fueron

- Biomarkers or Clonal Cells and Proteins, Kinases.
- Pathophysiology or gene fusion and treatment.
- clinical manifestations or etiopathogenesis and therapy.

- pcm1 gene fusion or characteristics of eosinophils and pathology.
- concept or epidemiology and drug therapy.
- PDGFRA, FGFR1 or tyrosine kinase and molecular alterations.
- transcription, genomics or diagnostic and signaling.
- pcm1 jak2 gene translocation or genetic alteration and clinical manifestations.
- Treatment Ruxolitinib or treatment imatinib and hematopoietic cell transplantation.
- gene mutation or cellular proliferation and eosinophil infiltration.

Cada uno de los estudios elegidos para apoyar el desarrollo de la revisión bibliográfica, fueron analizados de forma integral e individual considerando los criterios mencionados.

Al elegir las publicaciones se prefirió aquellas con enfoque cualitativo que contengan información actualizada y resultados debidamente respaldados que se relacionen con los objetivos propuestos en la revisión bibliográfica.

Para los criterios de inclusión se utilizó investigación probada de autoría particular o en conjunto que abarque las palabras clave Biomarcadores, Células Clonales, Fusión de genes, Proteínas, Quinasas, Tirosina tratamiento Síndrome Hipereosinofílico.

Como parte de los criterios de exclusión se rechazaron las secciones que carecían de contenido actualizado y no cumplían con los objetivos planteados.

Tabla: 1. Búsqueda de estudios sobre cómo el gen PCM1-JAK2 contribuye a la patogénesis de la enfermedad.

Buscador / base de datos	Ecuaciones de búsqueda / Booleanos	Número de resultados	Número de estudios seleccionados
PubMed	Biomarkers OR Clonal Cells OR	20	10
Scopus	Proteins Kinases fusion AND eosinophils AND	10	1
Springer Link	Biomarcadores OR células clonales OR	5	1
Web of science	Fusión proteína kinasa AND características eosinófilos AND	4	2
	RESULTADO	38	14

Fuente: Elaboración propia (2023).

Las ecuaciones de búsqueda se describen utilizando operadores discutidos en esta revisión bibliográfica, que permitan sustentar el objetivo general.

Tabla: 2. Búsqueda de estudios sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome hipereosinofílico con gen pcm1 jak2

Buscador / base de datos	Ecuaciones de búsqueda/ Booleanos	Número de resultados	Número de estudios seleccionados
PubMed	(Pcm1 jak2 gene translocation OR diagnostic OR	20	16
Scopus	treatment) characteristics of eosinophils AND treatment imatinib hematopoietic cell transplantation, Treatment Ruxolitinib AND	9	1
Springer Link	Traslocación de genes del Pcm1 jak2 OR diagnóstico OR	6	3
Web of science	Características eosinofílicas AND tratamiento con Ruxolitinib imatinib, trasplante alogénico AND	8	1
	RESULTADO	43	21

Fuente: Elaboración propia (2023).

Para seleccionar los estudios que permitan sustentar los objetivos de la investigación, se describen la expresión de búsqueda empleando operadores en las bases de datos consideradas en la revisión bibliográfica actual.

6. CAPÍTULO VI

6.1. Resultados

Autor	Año de publicación	País	Tipo de estudio	Cuartil	Población	Resultados
Haipeng Shao (12) Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement	2019	Estados Unidos	Narrativa	Q2	53 pacientes sometidos a intervención.	Tanto el gen FLT3 como el PCMI JAK2 presentan estimulación en los ligandos de los receptores tirosina quinasa, dando como resultado las mismas manifestaciones clínicas entre las más comunes fatiga y alteraciones respiratorias.
Lee W Pfau R et al (21). The diagnostic and clinical with eosinophilia and <i>ZBTB20-JAK2</i> .	2020	Reino Unido	Narrativa	Q2	30 pacientes sometidos a intervención.	En la leucemia linfocítica aguda tipo B sin eosinofilia se evidencio mediante estudios de FISH múltiples linajes del PCMI-JAK2 en los que se incluyen alteraciones de órgano diana y falla multisistémica producida por la translocación entre los cromosomas 3q13 y 9p24 y t(8;9)(p22; p24) llevando a una auto fluorescencia de los gránulos citoplasmáticos impidiendo su identificación definitiva.
Venable E, Gagnon M et al (6). A TRIP11: FLT3 genes fusion in a patient with myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: a case report and review of the literature.	2019	Estados Unidos	Narrativa	Q2	34 pacientes sometidos a intervención.	La translocación del gen jak2 conlleva a la activación de señalización de las citoquinas generando la alteración en el crecimiento y diferenciación celular dando como resultado un fallo multiorgánico convirtiéndolo en in síndrome altamente mortal en el que es importante identificar a tiempo.
Klion A et al (2). Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine.	2018	Estados Unidos	Sistemática	Q2	29 pacientes sometidos a intervención.	La determinación del padecimiento se evidencia con una eosinofilia primaria llevando a una combinación de diversas pruebas citogenética con fluorescencia.
Patterer V. et al (4) Hematologic malignancies with PCM1-JAK2 gene fusion,share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms,PDGF A, PDGFRB, and FGFR1.	2019	Estados Unidos	Ensayó	Q2	38 pacientes sometidos a intervención.	Se realizó una comparación entre un grupo de participantes entre 50 a 75 años en los que la fusión PCMI JAK2 con alteraciones neoplasias linfoides y mieloides presentan diferentes transformaciones en sus componentes linfocitarios, el material pericentriolar se presentaba con una disposición morfológica diferente.

Autor	Año de publicación	País	Tipo de estudio	Cuartil	Población	Resultados
Requena G, van den Bosch et al (20) Clinical management of the hypereosinophilic Syndromes.	2022	Reino Unidos	Sistemática	Q2	27 pacientes sometidos a intervención.	El tratamiento con imatibit es recomendado en pacientes que presenten una vinculación al gen de fusión FIP1L1/PDGFRΑ demostrando ser más eficiente debido a la mejoría que presentan los pacientes en periodos cortos en comparación con la que la hidroxuria.
van Lier Y. et al (28) Allogeneic hematopoietic cell transplantation, the microbiome, and graft-versus-host disease.	2023	Reino Unidos	Sistemática	Q1	35 pacientes sometidos a la intervención.	El fenotipo clínico que caracteriza al pcm1 jak2 conlleva a que otros tratamientos sean poco favorables estudios realizados a pacientes con CEL tratados con Ruxolitinib han demostrado presentar una remisión citogenética completa.
Roufosse F et al (17). Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial.	2020	Estados Unidos	Ensayó	Q2	25 pacientes sometidos a la intervención.	Un estudio realizado a un grupo de 25 pacientes en los cuales se les administro mepolizumab 300 mg subcutáneo, el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la (IL-5) mejorando los síntomas respiratorios en comparación con medicamentos placebos.
Shomali W, Gotlib J (30). World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management	2019	Canada	Narrativa	Q1	19 paciente sometidos a la intervención.	El trasplante alogénico de células madre es el tratamiento de primera línea para las formas agresivas del síndrome representando una supervivencia libre de enfermedad de 8 meses a 5 años.

7. CAPÍTULO VII

7.1. DISCUSIÓN

Dentro de las enfermedades hematológicas la alteración eosinofílica clonal es poco conocida por su presentación morfológica y la capacidad que tiene para asociarse a otras enfermedades generando síntomas muy comunes creando controversia en el ámbito hospitalario. Las alteraciones genómicas pueden ocurrir de manera espontánea o asociarse a causas secundarias. Sin embargo, en el caso de una patología clonal, la cascada de señalización intracelular desencadena respuesta celular específica con diversas señales extracelulares, las proteínas involucradas inducen un cambio conformacional provocando la alteración en el receptor JAK-STAT (31,32)

Dentro de los agentes Citotóxicos la Hidroxiurea y Terapia Inmuno moduladora como el interferón alfa requiere altas dosis para un adecuado control de la eosinofilia, su efecto terapéutico se observa en al menos dos semanas después del inicio del tratamiento, por lo que no es eficaz cuando se requiere un efecto rápido. Su alta toxicidad limita su utilidad (31).

“Cools y colaboradores” (23). Mediante un estudio manifestaron que el uso de imatinib en dosis de 100 y 400 mg/día presentaron mejoría en relación a los síntomas en los pacientes que aún no se evidenciaron afectación de órganos llevando a la remisión completa, mediante el bloqueo de la actividad de la proteína FIP1L1/PDGFRA (32) .

El ruxolitinib es un inhibidor de JAK2 con una biodisponibilidad elevada está aprobado por la Food and Drug como fármaco profiláctico en individuos sometidos a trasplante alogénico, en comparación

con las terapias inmunosupresora e inmunomoduladores las cuales no han tenido mucho éxito en reducir las manifestaciones clínicas presentadas, también ayuda a suprimir directamente el clon maligno la resolución de los síntomas se dio en un lapso de 4 semanas en comparación con el imatinib que fue de 6 meses (33).

Tras realizar un estudio “Maschalidi et al.”(14). Observo los efectos que tiene el Ruxolitinib sobre el IFN-gamma reduciendo los niveles inflamatorios, y restableciendo el recuento linfocitario dando como resultado una notable disminución de los síntomas como esplenomegalia, citopenias, alteraciones respiratorias mejorando la señalización celular en un periodo de 24- 48 horas Las dosis mejor toleradas por los pacientes son de 2,5 y 25 mg dos veces al día (33).

Sin embargo, cabe recordar que el tratamiento más recomendado es el Trasplante de células hematopoyéticas la cual está indicada en pacientes con daño de órgano blanco progresivo luego de haberse utilizado todas las opciones terapéuticas mencionadas, la sobre vida que presentan los individuos es de 8 meses a 5 años (34)

8. CAPÍTULO VIII

8.1. CONCLUSIONES

Los síndromes hipereosinofílicos pertenecen al grupo de las enfermedades mieloproliferativas para el diagnóstico y tratamiento es importante conocer qué tipo de alteraciones moleculares presenta esta patología, una terapia dirigida es fundamental para evitar complicaciones.

Hoy en día la importancia en determinar alteraciones moleculares se ha convertido en una pieza clave para el tratamiento de patologías Oncohematológicas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Gracias a esto actualmente se incluyen terapias dirigidas, sin embargo, el trasplante de células hematopoyéticas es considerado el tratamiento de primera línea debido a que disminuye el alto índice de mortalidad.

cabe recalcar que es de vital importancia seguir haciendo estudios más extensos para entender la epidemiología, la prevalencia en diferentes poblaciones y su relación con factores genéticos y ambientales de esta mutación potenciando nuevos recursos para el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas.

9. CAPÍTULO IX

9.1. BIBLIOGRAFÍA

1. Fourzali K, Yosipovitch G, Maderal A. An Approach to Hypereosinophilic Syndrome Presenting With Cutaneous Features. *Dermatitis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 25];33(6):387–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36399530/>
2. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 25];2018(1):326–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504328/>
3. Salih M, Ibrahim R, Tirunagiri D, Al-Ani H, Ananthasubramaniam K. Loeffler’s Endocarditis and Hypereosinophilic Syndrome. *Cardiol Rev* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];29(3):150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520731/>
4. Patterer V, Schnittger S, Kern W, Haferlach T, Haferlach C. Hematologic malignancies with PCM1-JAK2 gene fusion share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 25];92(6):759–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23400675/>
5. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022.
6. Venable ER, Gagnon MF, Pitel BA, Palmer JM, Peterson JF, Baughn LB, et al. A TRIP11: FLT3 gene fusion in a patient with myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: a case report and review of the literature. *Molecular Case Studies*. 2023
7. Haipeng Shao a WW b, JS a, GT b, XZ a, ZT b, JS c, BS d, LJM b, LZ. *Journals*. 2020 [cited 2023 Apr 24]. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166908/>
8. Zanelli M, Loscocco GG, Sabattini E, Zizzo M, Sanguedolce F, Panico L, et al. T-Cell Lymphoblastic Lymphoma Arising in the Setting of Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia: LMO2 Immunohistochemistry as a Potentially Useful Diagnostic Marker. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 24];13(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34205834>
9. Spitzer B, Dela Cruz FS, Ibanez Sanchez GD, Zhang Y, Xiao W, Benayed R, et al. ETV6-FLT3–positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia presenting in an infant: An entity distinct from JMML. *Blood Adv*. 2021.

10. Chung A, Hou Y, Ohgami RS, Von Gehr A, Fisk DG, Roskin KM, et al. A novel TRIP11-FLT3 fusion in a patient with a myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia. *Cancer Genet*. 2019.
11. Pozdnyakova O, Orazi A, Kelemen K, King R, Reichard KK, Craig FE, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms Associated with Eosinophilia and Rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or with PCM1-JAK2. *Am J Clin Pathol*. 2021.
12. Shao H, Wang W, Song J, Tang G, Zhang X, Tang Z, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement. *Leuk Res [Internet]*. 2020 [cited 2023 Apr 24];99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166908/>
13. Hellmich B, Holle J, Moosig F. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Update on classification and management. *Z Rheumatol*. 2022.
14. Moller D, Tan J, Gauran DT V., Medvedev N, Hudoba M, Carruthers MN, et al. Causes of hypereosinophilia in 100 consecutive patients. *Eur J Haematol*. 2020.
15. Aschenbrenner DS. New Treatment for Hypereosinophilic Syndrome. *Am J Nurs [Internet]*. 2021. [cited 2023 Apr 25];121(3):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625006/>
16. Harish A, Schwartz SA. Targeted Anti-IL-5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet]*. 2020 [cited 2023 Apr 25];59(2):231–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919743/>
17. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020.
18. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
19. Tzankov A, Reichard KK, Hasserjian RP, Arber DA, Orazi A, Wang SA. Updates on eosinophilic disorders. *Virchows Archiv [Internet]*. 2023 [cited 2023 Apr 23];482(1):85–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-022-03402-8>
20. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, et al. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022.
21. Lee WY, Pfau RB, Choi SM, Yang J, Xiao H, Putnam EM, et al. The diagnostic challenges and clinical course of a myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and ZBTB20-JAK2 gene fusion presenting as B-lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud [Internet]*. 2020. [cited 2023 Apr 25];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238402/>
22. Guo C, Bochner BS. Workup for eosinophilia. *Allergy Asthma Proc*. 2019.

23. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for PDGFRA -Negative Hypereosinophilic Syndrome . *New England Journal of Medicine*. 2019
24. Bondue A, Carpentier C, Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome: considerations for the cardiologist. *Heart [Internet]*. 2022 [cited 2023 Apr 25];108(3):164–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172539/>
25. Arias J, Yu J, Varshney M, Inzunza J, Nalvarte I. Hematopoietic Stem Cell-and Induced Pluripotent Stem Cell-Derived CAR-NK Cells as Reliable Cell-Based Therapy Solutions. 2021 [cited 2023 Dec 9]; Available from: <https://academic.oup.com/stcltm/article/10/7/987/6516471>
26. Sun Y, Cai Y, Chen J, Cen J, Zhu M, Pan J, et al. Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Neoplasms With PCM1-JAK2 Rearrangement: Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2021.
27. Lasica R, Djukanovic L, Savic L, Krljanac G, Zdravkovic M, Ristic M, et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics (Basel) [Internet]*. 2023 [cited 2023 Dec 9];13(19). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37835816>
28. van Lier YF, Vos J, Blom B, Hazenberg MD. Allogeneic hematopoietic cell transplantation, the microbiome, and graft-versus-host disease. *Gut Microbes [Internet]*. 2023 [cited 2023 Dec 9];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36794370/>
29. Xie G, Dong H, Liang Y, Ham JD, Rizwan R, Chen J. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine*. 2020.
30. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019.
31. Henes JC, Wirths S, Hellmich B. [Differential diagnosis of hypereosinophilia]. *Z Rheumatol [Internet]*. 2019 [cited 2023 Apr 23];78(4):313–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635705/>
32. Shi M, Rech KL, Otteson GE, Horna P, Olteanu H, Pardanani A, et al. Prevalence and spectrum of T-cell lymphoproliferative disorders in patients with Hypereosinophilia: A reference laboratory experience. *Ann Diagn Pathol*. 2020.
33. Meruelo Ruano M, González Romero N, Lobato Izagirre A, Gainza Apraiz I. [Translated article] Hypereosinophilic Syndrome and T-Cell Lymphoma: Which Comes First? *Actas Dermosifiliogr*. 2023.
34. Rafei H, Daher M, Rezvani K. Chimeric antigen receptor (CAR) natural killer (NK)-cell therapy: leveraging the power of innate immunity. *Br J Haematol [Internet]*. 2021 [cited 2023 Dec 9];193(2):216–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216984/>

10. CAPÍTULO X

10.1. GLOSARIO

ADN	Ácido desoxirribonucleico
PCM1	Material pericentriolar 1
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FGFR1	Factor de crecimiento de fibroblasto (tipo 1)
IFN	Interferón
IL	Interleucina
JAK2	Gen Janus Kinasa 2
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDGFR1	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFRA	Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFRB	Receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
TK	Tirosina Kinasa
TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Narcisa de Lourdes Barrera Tenecota portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0106510407. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Síndrome hipereosinofílico con alteración molecular *pcml jak2***” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 6 de marzo del 2024.


Narcisa de Lourdes Barrera Tenecota
C.I. 0106510407

www.ucacue.edu.ec