

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.8882

## Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto

### Hypereosinophilia secondary to B acute lymphoblastic leukemia in an adult patient.

Paola María Blanco Pertuz,<sup>1</sup> Gloria Caterine Pérez Mingan,<sup>1</sup> Oscar Iglesias Jiménez,<sup>1</sup> Pablo Salomón Montes Arcón<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los síndromes hipereosinofílicos son afecciones en las que los pacientes tienen aumento marcado de los eosinófilos en sangre periférica; esta alteración puede generar síntomas o no en los pacientes afectados. Su causa es variable, puede ser de origen neoplásico y no neoplásico.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 65 años que manifestó un síndrome hipereosinofílico secundario a leucemia linfoblástica aguda B, que fue abordado y tratado con remisión completa de la enfermedad.

**CONCLUSIONES:** En la hipereosinofilia una relación causal, el curso del tiempo y las manifestaciones clínicas pueden no tener un reconocimiento sencillo, lo que a menudo conduce a un estudio exhaustivo. Por tanto, el estudio completo tiene cabida en la mayoría de los casos, ya que la eosinofilia reactiva-secundaria es un diagnóstico de exclusión.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia de células B; síndrome hipereosinofílico; quimioterapia; inducción de remisión; neoplasias hematológicas.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hypereosinophilic syndromes are pathological conditions in which patients present a marked increase in eosinophils in peripheral blood; this alteration may or may not generate symptoms in affected patients. Their etiology is variable, they can be of neoplastic and non-neoplastic origin.

**CLINICAL CASE:** A 65-year-old male patient who presented hypereosinophilic syndrome secondary to B acute lymphoblastic leukemia, which was approached and managed with complete remission of the disease.

**CONCLUSIONS:** In hypereosinophilia a causal relationship, the time course and clinical manifestations may not be easily recognized, which often leads to exhaustive study. Therefore, the complete study has a place in most cases, since secondary reactive eosinophilia is a diagnosis of exclusion.

**KEYWORDS:** B-Cell leukemia; Hypereosinophilic syndrome; Chemotherapy; Remission induction; Hematologic neoplasms.

<sup>1</sup> Medicina Interna.

<sup>2</sup> Patología.

Universidad de Cartagena, Cartagena, Bolívar, Colombia.

**Recibido:** mayo 2023

**Aceptado:** septiembre 2023

#### Correspondencia

Paola María Blanco Pertuz  
paolamariabp@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Blanco-Pertuz PM, Pérez-Mingan GC, Iglesias-Jiménez O, Montes-Arcón PS. Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto. Hematol Mex 2023; 24 (4): 201-208.

## ANTECEDENTES

Los síndromes hipereosinofílicos son un conjunto heterogéneo de proliferaciones celulares que se manifiestan con un conteo elevado de eosinófilos en sangre periférica, médula ósea y tejidos eosinofílicos. Su manifestación clínica va desde el individuo asintomático hasta afecciones que amenazan la vida. Entre sus causas están las primarias (eosinofílicas clonales) que suponen enfermedades como neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y reordenamientos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 y PCM1-JAK2 y otras secundarias (eosinofílicas no clonales) que incluyen neoplasias como el linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de células T y la leucemia linfoblástica aguda (LLA-T o LLA-B).<sup>1</sup> Los trastornos no neoplásicos, como reacciones alérgicas, infecciones e inmunodeficiencias también se incluyen en esta última categoría.<sup>2</sup>

La leucemia linfoblástica aguda resulta de la expansión de los blastos hematopoyéticos; es sumamente heterogénea con manifestaciones constitucionales, mareos, hematomas, sangrados y, según el linaje afectado, puede tener mayor implicación en el sistema nervioso (linfocitos B) o generar efectos compresivos mediastinales (linfocitos T). Es una afección que históricamente ha tenido respuesta terapéutica favorable en la población pediátrica y, aunque es menos frecuente en la población adulta, tiene un comportamiento devastador.<sup>3</sup> Asimismo, la identificación de anomalías citogenéticas y moleculares proporciona información pronóstica y blancos terapéuticos en los niños, a diferencia de la población de mayor edad, en la que las particularidades cariotípicas y fenotípicas son esencialmente distintas y, en consecuencia, los resultados quimioterapéuticos son inferiores.<sup>4</sup>

Aunque la eosinofilia es una afección relativamente común en las leucemias, la asociación de leucemia linfoblástica aguda con hipereosinofilia es extremadamente infrecuente y resulta

en mayor mortalidad por las complicaciones de un posible síndrome hipereosinofílico y por las atribuidas a la leucemia. Se comunica el caso de un paciente adulto en quien se encontró hipereosinofilia en sangre periférica durante el estudio de un cuadro febril y se confirmó con biopsia de médula ósea una leucemia linfoblástica aguda evidenciándose la conjunción inusual leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años previamente sano, quien consultó a primer nivel de atención por un cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por alzas térmicas no cuantificadas y debilidad. En un primer nivel de atención se le realizó hemograma que reportó trombocitopenia leve ( $120,000/\text{mm}^3$ ), leucocitosis con neutrofilia ( $31,230/\text{mm}^3$  y  $14,678/\text{mm}^3$ , respectivamente) e hipereosinofilia ( $11,555/\text{mm}^3$ ) en ausencia de otras anomalías en fórmulas. Negó consumo de fármacos, contacto con animales, viajes recientes o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas. Ante estos hallazgos fue remitido al centro de Hematología.

En su admisión no hubo alteraciones al examen físico. Los estudios de laboratorio en sangre tomados al cabo de algunas horas corroboraron leucocitosis severa, neutrofilia ( $108,000/\text{mm}^3$  y  $14,678/\text{mm}^3$ ) e hipereosinofilia ( $54,500/\text{mm}^3$ ) con elevación significativa respecto al estudio anterior, sin evidencia de formas inmaduras. La alanina-aminotransferasa (AST) y aspartato-aminotransferasa (ALT) estuvieron en 15 y 13 U/L, respectivamente, mientras que la deshidrogenasa láctica (LDH) estuvo elevada en 862. Se evaluó la causa de la hipereosinofilia con otras pruebas de función hepática y renal que estaban conservadas. La radiografía y tomografía del tórax, la ecografía de abdomen total y el electrocardiograma de superficie fueron normales. El ecocardiograma transtorácico mostró una adecuada función biventricular. El

coproparasitológico seriado y las pruebas de autoinmunidad no reportaron alteraciones. El informe completo de los estudios realizados se dispone en los **Cuadros 1 y 2**.

Para identificar un trastorno eosinofílico clonal secundario a una leucemia mieloide crónica, una leucemia eosinofílica aguda o algún otro trastorno mieloproliferativo se procedió con

**Cuadro 1.** Hemograma del paciente realizado en el primer nivel de atención

Leucocitos	31,230/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	14,678/mm <sup>3</sup>
Linfocitos	2810/mm <sup>3</sup>
Monocitos	1687/mm <sup>3</sup>
Eosinófilos	11,555/mm <sup>3</sup>
Basófilos	500/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	15 g/dL
Hematócrito	47%
Plaquetas	120,000/mm <sup>3</sup>

**Cuadro 2.** Reporte de paraclínicos para abordaje de hipereosinofilia

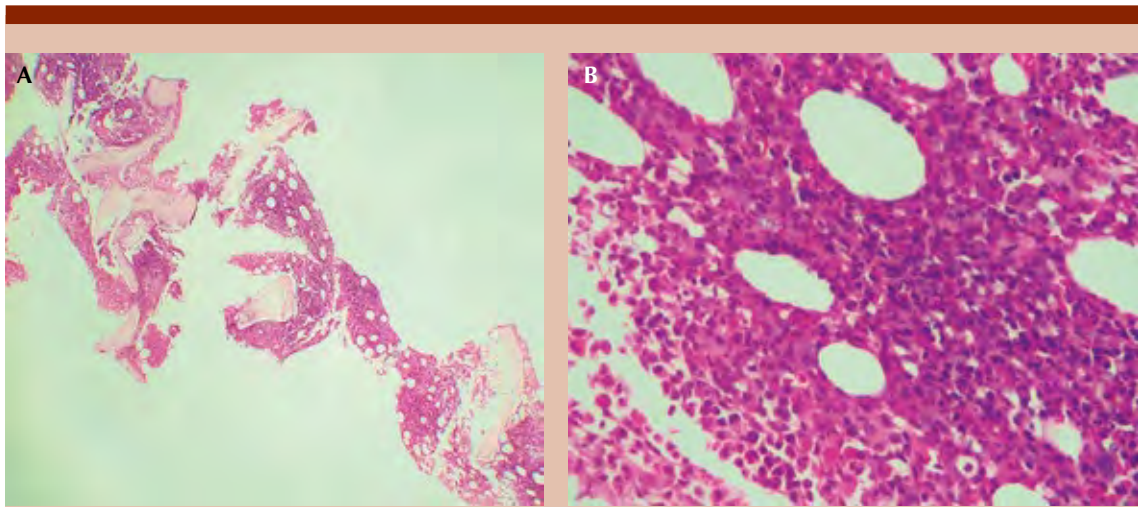
p-ANCA	Negativo	Negativo
c-ANCA	Negativo	Negativo
Coprológico seriado por tres muestras	No se observan parásitos en las muestras analizadas	
HbsAg	No reactivo	No reactivo
Anti-VHC	Negativo	Negativo
Anticuerpos para virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2	Negativo	Negativo

hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; LDH: lactato deshidrogenasa; p-ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear; c-ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos citoplasmático; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; AST: aminotransferasa oxalacética; ALT: aminotransferasa glutámico-pirúvica; HbsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-VHC: anticuerpos contra hepatitis C.

estudio de aspirado y biopsia de médula ósea. La microscopia de luz demostró hiper celularidad de una población pequeña e inmadura de células mononucleares con citomorfología acorde con leucemia linfoblástica aguda. Por parte de Hematología, se decidió desparasitación, inicio de corticosteroides y medidas para prevención de lisis tumoral. Posteriormente se obtuvieron reportes de la citometría de flujo y la morfología celular de médula ósea informados en el **Cuadro 3** y la **Figura 1**, que permitieron confirmar el diagnóstico de LLA-B hipereosinofilia BCR/ABL negativa. Se le indicó esquema de quimioterapia contra leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo del grupo PETHEMA (Programa español para el tratamiento de las hemopatías malignas) LAL-07OLD fase I con vincristina (VCR), idarubicina (IDA), L-asparaginasa (L-ASA) y como profilaxis intratecal dexametasona (DXM) que recibió con adecuada tolerancia; continuó con fase II de ciclofosfamida (CFM) y citarabina (ARAC) mostrando una pronta remisión hematológica. Posteriormente recibió tres bloques de consolidación con metotrexato (MTX), L-ASA y ARAC y, a la postre, se espera perdurabilidad de la remisión completa.

**Cuadro 3.** Estudios realizados en aspirado y biopsia de médula ósea

Mielograma	Hiper celular con infiltración de blastos en el 63.1% y eosinofilia asociada del 20% de la celularidad total
Citometría de flujo	Los hallazgos en el estudio citomorfológico están en relación con infiltración por leucemia linfoblástica de precursores B: CD34+, CD19+, CD10+ y CD20-
Biopsia de médula ósea	Médula ósea hiper celular con hematopoyesis extensamente reemplazada por una población de células inmaduras pequeñas con eosinofilia, que correlacionado con citometría de flujo corresponden a linfocitos B, lo que confirma el diagnóstico de leucemia linfoblástica B, con morfología altamente sugerente de t(5;14)(q31.1;q32.3)



**Figura 1.** Cilindro de hueso trabecular satisfactorio para evaluación histológica, magnificación 4x (A) y 40x (B). El tejido hematopoyético evidenció una celularidad del 70%, como hallazgos llamativos se encontró línea megacariocítica aumentada en número con cambios dismegacariopoyéticos multilobulados; línea mieloide aumentada en número, maduración adecuada a neutrófilo, aumento del conteo de eosinófilos, aumento de células en cayado con persistencia de gránulos eosinófilos y presencia de línea mononuclear pequeña e inmadura.

## DISCUSIÓN

La eosinofilia se clasifica como leve, moderada y severa según el conteo de eosinófilos (menos de  $1500/\text{mm}^3$ ,  $1500\text{-}5000/\text{mm}^3$  y más de  $5000/\text{mm}^3$ , respectivamente).<sup>5</sup> Se denomina hipereosinofilia a un conteo mayor de  $5000/\text{mm}^3$  persistente entre dos exámenes tomados con más de un mes de diferencia o a la infiltración de más del 20% de la médula ósea u otro tejido. Mientras que un síndrome hipereosinofílico consiste en hipereosinofilia y daño orgánico por infiltrado o degranulación de eosinófilos, la piel, los pulmones y el tubo gastrointestinal son los principalmente afectados. Si no se identifica la causa se denomina hipereosinofilia de significado incierto o idiopática. El diagnóstico de la hipereosinofilia es complejo y en muchas ocasiones requiere un enfoque multidisciplinario; para su estudio, la OMS (2022) y la ACJP (2019) recomiendan empezar indagando las causas secundarias no clonales (reactivas, alérgicas)

luego las secundarias clonales no eosinofílicas y las primarias (clonales).<sup>2,6</sup>

En las enfermedades atópicas el conteo de eosinófilos es inferior a  $1500/\text{mm}^3$  y encontrar valores mayores de  $5000/\text{mm}^3$  es infrecuente. La infección por helmintos se asocia con eosinofilia moderada a severa ( $1500\text{-}5000/\text{mm}^3$ ). Los valores más altos obligan a descartar entre los posibles diagnósticos diferenciales un SEo. Muchas veces las manifestaciones alérgicas acompañan a las infecciones helmínticas o la hipereosinofilia de significado incierto o asociada con linfomas (HES-L) y, en consecuencia, debe estimarse una causa adicional reactiva o neoplásica. La ingesta continua de algunos medicamentos, como L-triptófano, antiepilépticos o AINEs,<sup>5</sup> puede asociarse con el síndrome de hipereosinofilia relacionado con fármacos denominado DRESS, en el que existe daño orgánico, representa otra causa secundaria de hipereosinofilia y tiene una tasa de fatalidad de alrededor del 10%.<sup>7</sup>

Una vez que se ha excluido lo anterior, deben evaluarse causas clonales. El estudio de sangre periférica (ESP) y el aspirado-biopsia de médula ósea (ABMO) pueden revelar blastos, células displásicas, monocitosis, fibrosis etc., en adición a la hipereosinofilia. El ABMO, además, permitiría evidenciar una leucemia, un linfoma, un carcinoma o una inflamación granulomatosa, que serían la causa de una hipereosinofilia reactiva.<sup>8</sup> La citometría de flujo y la inmunohistoquímica proporcionan datos concluyentes, como una variante linfocítica de un síndrome hipereosinofílico. En conjunto, la evaluación de laboratorio debe empezar con una prueba de hibridación cromosómica *in situ* (FISH) para evaluar trastornos mieloides definidos por anomalías citogenéticas.

La exclusión de las neoplasias mieloides-linfoideas (M/L) "clásicas" con eosinofilia (mastocitosis sistémica, LMC y LMA M2/M4) y el reordenamiento de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 requieren FISH de interfase para fusión del gen FIP1L1-PDGFR (neoplasia M/L con eosinofilia) o transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR).<sup>9</sup> Si el estudio es negativo, puede sugerirse una leucemia eosinofílica crónica no especificada de otra manera (LEC-NOS) cuando hay evidencia citomorfológica y molecular de una neoplasia maligna mieloide con eosinofilia, pero sin caracterizar a una neoplasia mieloide específica, y se distingue de un síndrome hipereosinofílico por la existencia de una anomalía citogenética o molecular clonal o el aumento de células blásticas (más del 2% en el ESP o más del 5% en el ABMO, pero menos del 20% de blastos en cualquiera de los dos compartimentos). Si no se identifica ninguna de las enfermedades mencionadas y hay daño orgánico, puede considerarse un diagnóstico de hipereosinofilia idiopática.<sup>10</sup>

El hallazgo de una leucemia de manifestación aguda con hipereosinofilia podría sugerir una LMA con mutación del factor relacionado con

el núcleo, la fase blástica de una mieloide crónica, una leucemia positiva para el gen de fusión BCR-ABL-1, o una LLA-T/LLB t(5;14). Mientras en la LMA los eosinófilos forman parte del clon neoplásico, en la leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia deben considerarse reactivos y no el resultado de una expresión clonal de la neoplasia. La citogenética más habitual es t(5;14) (q31.1;q32.1); IGH/IL3 pero se han descrito la pérdida de la región 9p21.3 con isocromosoma 9q y una similar al BCL-ABL1 con delección de CDKN2A demostrada por FISH. Menos frecuente es t(7;12)(q22;p13) con leucemia linfoblástica aguda e hipereosinofilia severa y esplenomegalia, u otras complejas que incluyen dos linajes y múltiples delecciones en diferentes cromosomas, como la reportada por Retz (2006) en un niño de 5 años con leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia.<sup>11</sup>

La leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia es una afección rara, con una frecuencia inferior al 1% de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda<sup>12</sup> y menos de 100 pacientes reportados en la bibliografía.<sup>13</sup> Es característico un curso agresivo de mal pronóstico. El primer caso descrito fue el de Spitzer y Garson hace 50 años<sup>14</sup> y actualmente se reconoce como un subtipo de leucemia linfoblástica aguda más que una afección aparte. Debido a su infrecuencia algunas guías como la NCNN en su versión 3.2021 la excluyen del algoritmo de neoplasias M/L con eosinofilia.<sup>15</sup>

La mayoría de los casos ocurren en la población pediátrica con una media de 14 años,<sup>16</sup> con predominio del sexo masculino (2.7:1), media de eosinófilos de 10,700/mm<sup>3</sup> en su manifestación y con datos clínicos de esplenomegalia (60%), exantema cutáneo (54%), tos o disnea (45%), y adenopatía (46%).<sup>17-21</sup> Una evaluación de los últimos reportes en pacientes adultos permite estimar un promedio de edad a la manifestación de 47 años, con solo 3 casos mayores de 60 años, incluido el de este informe; con media

absoluta de eosinófilos de 18,500/mm<sup>3</sup>.<sup>22-25</sup> Las manifestaciones más comunes en la adultez son fiebre, dolores musculares y debilidad. El daño cutáneo con exantema urticariforme o purpúrico es menos frecuente y la hepato-esplenomegalia ocurre con frecuencia similar.<sup>26-29</sup> En ESP los blastos no suelen encontrarse cuando la eosinofilia es diagnosticada, lo que retrasa el diagnóstico de leucemia, y es de suponer que, en ese momento, las manifestaciones clínicas son dependientes de la infiltración tisular por los eosinófilos.<sup>30,31</sup>

La mayor parte de las leucemias linfoblásticas agudas son estirpe B, pero pueden ser T, B con expresión de antígeno mielóide, o bifenotípica (T y B). Las anormalidades citogenéticas solo se encuentran en la mitad de los casos de ALL-hipereosinofilia, por ejemplo, t(5;14) (q31;q32), como la sugerida en el estudio citomorfológico del caso comunicado, ocurre en el 10% de la concurrencia. Es característico que la hipereosinofilia, al ser un epifenómeno neoplásico sea heráldica (en uno a nueve meses),<sup>32</sup> pero puede suceder concomitante con la leucemia linfoblástica aguda o después, además puede curarse rápidamente con la inducción y, en caso de recaída, ésta suele reaparecer más rápido. En la traslocación t(5;14) la hipereosinofilia resulta de la sobreproducción de citocinas como IL-3 e IL-5 por los blastos leucémicos (que son los que realmente muestran la anormalidad cromosómica) debido a la activación del gen IL-3 en el cromosoma 5, el cual queda adyacente al gen de cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14.<sup>33</sup> El linaje de eosinófilos es maduro y muestra un cariotipo normal en el 90% de los casos.

El pronóstico de leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia es significativamente peor que el de la leucemia linfoblástica aguda sola y tiene una media de supervivencia de 7.5 meses.<sup>34</sup> La principal causa de mortalidad es la insuficiencia cardíaca secundaria a fibrosis endomiocárdica de Löeffler por síndrome hipereosinofílico<sup>35,36</sup> presente en un 30% de los pacientes al diagnós-

tico, pudiendo inferirse que la eosinofilia debe considerarse un factor clínico importante en la evolución de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

En la hipereosinofilia una relación causal, el curso del tiempo y las manifestaciones clínicas pueden no tener un reconocimiento sencillo, lo que a menudo conduce a un estudio exhaustivo. Por tanto, el estudio completo tiene cabida en la mayoría de los casos, ya que la eosinofilia reactiva-secundaria es un diagnóstico de exclusión.

Revisar la médula ósea más de una vez en hipereosinofilia en sangre periférica podría dejar en evidencia un origen reactivo por enfermedad neoplásica en lugar de una hipereosinofilia clonal primaria y aumentar las probabilidades de supervivencia.

Debido a que los síndromes hipereosinofílicos afectan con frecuencia el corazón y tienen un efecto protrombótico, en la concurrencia leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia habría que limitar la administración de ciertos quimioterapéuticos que puedan repercutir negativamente en la evolución clínica de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 326-331. Doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.326>.
2. Kelemen K, Saft L, Craig FE, Orazi A, Nakashima M, Wertheim GB, George TI, Horny HP, King RL, Quintanilla-Martinez L, Wang SA, Rimsza LM, Reichard KK. Eosinophilia/hypereosinophilia in the setting of reactive and idiopathic causes, well-defined myeloid or lymphoid leukemias, or germline disorders. *Am J Clin Pathol* 2021; 155 (2): 179-210. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa244>.
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7 (6): e577. Doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.

4. Sas V, Moisoiv V, Teodorescu P, Tranca S, Pop L, Iluta S, et al. Approach to the adult acute lymphoblastic leukemia patient. *J Clin Med* 2019; 8 (8):1175. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8081175>.
5. Kuang FL. Approach to patients with eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020; 104 (1):1-14. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.005>.
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97 (1): 129-148. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26352>.
7. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 36. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0277-4>.
8. Abo Shdid R, Azrieh B, Alebbi S, Mansour S, Naeem M. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple organ involvement. *Case Rep Oncol* 2021; 14 (1): 249-255. Doi: <https://doi.org/10.1159/000511396>.
9. Shao H, Wang W, Song J, Tang G, Zhang X, Tang Z, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement. *Leuk Res* 2020; 99: 106460. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106460>.
10. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83 (10): 2759-79. Doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V83.10.2759.2759>.
11. Rezk S, Wheelock L, Fletcher JA, Oliveira AM, Keuker CP, Newburger PE, Xu B, Woda BA, Miron PM. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia and unusual karyotype. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (6): 1176-9. Doi: <https://doi.org/10.1080/10428190500508710>.
12. Shi M, Rech KL, Otteson GE, Horna P, Olteanu H, Pardanani A, Chen D, Jevremovic D. Prevalence and spectrum of T-cell lymphoproliferative disorders in patients with hypereosinophilia: A reference laboratory experience. *Ann Diagn Pathol* 2020; 44: 151412. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.151412>.
13. Roufosse F, Garaud S, de Leval L. Lymphoproliferative disorders associated with hypereosinophilia. *Semin Hematol* 2012; 49 (2): 138-48. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.003>.
14. Spitzer, Gary; Garson M. Lymphoblastic eosinophilia leukemia: A report with two marked cases. *Blood* 1973; 42 (3): 377-84. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V42.3.377.377>.
15. Gerds AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and TK fusion genes, version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (9): 1248-1269. Doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0042>.
16. McClure BJ, Heatley SL, Rehn J, Breen J, Sutton R, Hughes TP, Et al. High-risk B-cell acute lymphoblastic leukaemia presenting with hypereosinophilia and acquiring a novel PAX5 fusion on relapse. *Br J Haematol* 2020; 191 (2): 301-304. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17002>.
17. Leverone N, Tran S, Barry J, Akuthota P. Diagnoses associated with peripheral blood eosinophilia: A 5-year review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127 (5): 597-598. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.013>.
18. Bejarano-Malta F, Ramírez-Pineda S, Cáceres-Paredes J, Rodríguez-Paz N y col. Leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia en paciente escolar. *Hematol Méx* 2017; 18 (2): 85-91.
19. Narayanan G, Soman LV, Kumar R. Hypereosinophilia: A rare presentation of acute lymphoblastic leukaemia. *J Postgrad Med* 2018; 64 (1):50-52.
20. Blatt J, Proujansky R, Horn M, Phebus C, Longworth D, Penchansky L. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9 (2): 151-5. Doi: <https://doi.org/10.3109/08880019209018330>.
21. Ferruzzi V, Santi E, Gurdo G, Arcioni F, Caniglia M, Esposito S. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a child: case report and literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (6): 1169. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061169>.
22. D'Angelo G, Hotz AM, Todeschin P. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia and 9p21 deletion: case report and review of the literature. *Lab Hematol* 2008; 14 (1): 7-9.
23. Moita F, Bogalho I, Alaiz H, Parreira J, Frade MJ, Nunes A, Gomes da Silva M. Clonal hypereosinophilia with ETV6 rearrangement evolving to T-cell lymphoblastic lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2013; 2013: 652745. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/652745>.
24. Song G, Liu H, Sun F, Gu L, Wang S. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: a case report and review of the literature. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24 (5): 555-8. Doi: <https://doi.org/10.3275/8337>.
25. Ayhan AC, Timur C, Ayhan Y, Cakir B, Erguven M. Does hypereosinophilic syndrome precede common B acute lymphoblastic leukaemia in childhood? A case report. *Acta Haematol* 2012; 127 (2): 90-2. Doi: <https://doi.org/10.1159/000333085>.
26. Follows GA, Owen RG, Ashcroft AJ, Parapia LA. Eosinophilic myelodysplasia transforming to acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 1999; 52 (5): 388-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.52.5.388>.
27. Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (5 Suppl): S151-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.018>.
28. Hill A, Metry D. Urticarial lesions in a child with acute lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatr Dermatol* 2003; 20 (6): 502-5. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2003.20610.x>.
29. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Ohkawara Y, Ohshiro M, Tsutsumi Y, et al. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia lacking peripheral blood leukemic cell: a rare

- entity. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 (Suppl 1): 80-3. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0255-2>.
30. Wynn TT, Heerema NA, Hammond S, Ranalli M, Kahwash SB. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia: report of a case with 5q deletion and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (6): 558-63. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10024-003-2019-8>.
  31. Donahue TP. Images in cardiology: Loeffler's endocarditis resulting from acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cardiol* 2002; 25 (7): 345. Doi: <https://doi.org/10.1002/clc.4950250708>.
  32. Fishel RS, Farnen JP, Hanson CA, Silver SM, Emerson SG. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69 (4): 232-43.
  33. Kobayashi D, Kogawa K, Imai K, Tanaka T, Sada A, Nonoyama S. Hyper-eosinophilia in granular acute B-cell lymphoblastic leukemia with myeloid antigen expression. *Pediatr Int* 2012; 54 (4): 543-6. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03471.x>.
  34. Rezamand A, Ghorashi Z, Ghorashi S, Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Case Rep* 2013; 14: 143-6.
  35. Parasole R, Petruzzello F, De Matteo A, Maisto G, Castelli L, Errico ME, Menna G, Poggi V. Hypereosinophilia in childhood acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis: report of 2 cases and review of the literature. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 36. Doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-36>.
  36. Sahu KK, Malhotra P, Khadwal A, Sachdeva MS, Sharma P, Varma N, Varma SC. Hypereosinophilia in Acute Lymphoblastic Leukemia: Two Cases with Review of Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31 (4): 460-5. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0436-7>.