

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Jak postępujemy u chorego z zespołem hipereozynofilowym?



How we manage the patient with hypereosinophilic syndrome?

Grzegorz Helbig*, Sławomira Kyrz-Krzemiń

Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Katowice, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- hipereozynofilia
- zespół hipereozynofilowy
- klasyfikacja
- leczenie
- imatinib
- kortykosteroidy

Keywords:

- Hypereosinophilia
- Hypereosinophilic syndromes
- Classification
- Treatment
- Imatinib
- Corticosteroids

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a group of rare disorders characterized by marked and persistent blood hypereosinophilia and documented as an eosinophilia-attributable organ impairment. Discovery of some novel genetic abnormalities led to the categorization of HES patients into a common group of myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and recurrent gene rearrangements: platelet-derived growth factor receptor α and β (PDGFRA/B) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1). This classification, however, differs from that one proposed by Working Group for Eosinophilic Disorders in 2012. Namely, HES patients were divided into 3 variants: idiopathic, myeloproliferative (including cases with well-known gene rearrangements) and reactive (including lymphocytic HES). Despite the progress in diagnostic approach, especially in molecular testing, a vast majority of HES cases remain idiopathic. Except the PDGFRA/B-positive patients where tyrosine kinase inhibitor – imatinib mesylate – remains a treatment of choice, the therapy for other HES variants is somehow similar and includes steroids, hydroxyurea and interferon. The PDGFRA/B-positive population has an excellent prognosis with complete hematologic and molecular remissions achieved as 100% and >95% in imatinib-treated patients, respectively. The estimated probability of survival at 20 years for strictly defined idiopathic HES is found to be around 70%. The worst prognosis was demonstrated for cases with chronic eosinophilic leukemia – not otherwise specified and those with FGFR1 rearrangements. This review presents the current state of knowledge on definitions, classifications and treatment of HES in the molecular era.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, Polska. Tel.: +48 32 259 12 81; fax: +48 32 255 49 85.

Adres email: ghelbig@o2.pl (G. Helbig).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.006>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Definicja i klasyfikacja

Hipereozynofilia (HE) oznacza liczbę komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej $>1,5 \times 10^9/L$ obserwowaną co najmniej 2-krotnie w odstępie miesięcznym i/lub tkankowy naciek komórkami kwasochłonnymi. W sytuacji klinicznej wymagającej natychmiastowego wdrożenia leczenia powtórne wykazanie eozynofilii nie jest konieczne. Wyróżnia się HE pierwotną (klonalną) i wtórną (reaktywną). Termin „hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu (HEUS)” dotyczy przypadków przebiegających z długotrwałą HE bez cech uszkodzenia narządowego. Rozpoznanie zespołu hipereozynofilowego (HES) wymaga spełnienia następujących kryteriów: 1) wykazanie HE we krwi obwodowej, 2) stwierdzenia uszkodzenia narządu lub tkanki będącego wynikiem nacieku kwasochłonnego i/lub obecności depozytów białek kwasochłonnych i 3) wykluczenia innych niezwiązanych z HE przyczyn uszkodzenia narządów. Według aktualnej definicji, każda HE powodująca kwasochłonne uszkodzenie tkanki i/lub narządu powinna być określona terminem HES. W praktyce stosuje się podział HES zaproponowany przez Grupę Roboczą ds. chorób związanych z eozynofilią (Tab. I). Uwzględnia ona dwa zasadnicze warianty HES: mieloproliferacyjny (M-HES) i limfoproliferacyjny (L-HES), których różnicowanie opiera się na określonych parametrach serologicznych i klinicznych (Tab. II). Należy jednak podkreślić, że niektórzy eksperci włączają wariant limfoproliferacyjny do reaktywnego HES. Jeśli przyczyna HE nie została znaleziona pomimo wykonania szerokiego panelu badań, a występuje uszkodzenie kwasochłonne narządu, należy rozpoznać idiopatyczny HES (IHES) [1, 2]. Nieco odmiennie przedstawia się klasyfikacja chorób przebiegających z eozynofilią według WHO z 2008 roku (Tab. III) [3, 4]. Uwzględnia ona osiągnięcia molekularne ostatnich kilkunastu lat. Nowotwory mieloidalne i limfoidalne związane z eozynofilią i znanym zaburzeniem genetycznym zostały zebrane w jedną kategorię chorób. Do klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych włączono natomiast przewlekłą białaczkę eozynofilową – inaczej nieokreśloną (CEL-NOS), której z kolei nie uwzględniono w Klasyfikacji

Roboczej. Niezależnie jednak od zastosowanej klasyfikacji IHES pozostaje rozpoznaniem z wykluczenia.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne HES różnią się u poszczególnych pacjentów w zależności od narządu objętego naciekiem kwasochłonnym. Stopień nacieku narządowego jest różny i często nie koreluje z eozynofilią we krwi obwodowej i czasem jej trwania. Za wystąpienie nacieku eozynofilowego w zakresie danej tkanki odpowiedzialne są cytokiny, zwłaszcza IL-4, IL-5 i IL-13, cząsteczki adhezyjne i chemokiny (eotaksyny). Spośród cytokin najważniejszą rolę odgrywa IL-5, jednak badania ostatnich lat wskazują także na rolę eotaksyn. Wykazano, że eotaksyny działają synergistycznie z IL-5 w indukcji tkankowej eozynofilii. Uszkodzenie narządu bądź tkanki wynika z uwolnienia licznych substancji toksycznych z eozynofili. Najważniejsze z nich to: główne białko zasadowe (MBP), eozynofilowe białko kationowe (ECP), peroksydaza eozynofilowa (EPO), neurotoksyna eozynofilowa (EDN). Ponadto uwalniane są liczne wolne rodniki oraz elastaza i kolagenaza. Komórki kwasochłonne produkują także leukotrieny i prostaglandyny oraz szereg cytokin i chemokin. Wszystkie substancje uwalniane przez komórki kwasochłonne wykazują działanie prozapalne poprzez wpływ na cząsteczki adhezyjne, aktywację i regulację przepuszczalności błon komórkowych, sekrecję śluzu i napięcie ścian mięśni gładkich. Eozynofile mogą inicjować odpowiedź immunologiczną, działając jako komórki prezentujące antygen [5].

Objawy kliniczne w przebiegu chorób związanych z eozynofilią są odzwierciedleniem ich heterogennej patofizjologii. U około 10% pacjentów eozynofilia stanowi przypadkowe znalezisko podczas wykonywania morfologii krwi. Do najczęstszych skarg zgłaszanych przez chorych należą osłabienie, zmęczenie, kaszel, duszność, gorączka, wysypka skórna i bóle mięśniowe. W większości przypadków liczba leukocytów jest zwiększona i wynosi około $15-20 \times 10^9/L$ z odsetkiem komórek kwasochłonnych na poziomie 30-50%, jednak w pojedynczych sytuacjach bezwzględna eozynofilia

Tabela I – Klasyfikacja Grupy Roboczej ds. chorób przebiegających z eozynofilią [1]
Table I – Working Group Classification of diseases with eosinophilia [1]

Wariant HES	Definicja/patogeneza
Idiopatyczny (IHES)	Przyczyna nieznaną, wykluczenie przyczyn reaktywnych i klonalnych eozynofilii
Pierwotny (nowotworowy lub mieloproliferacyjny; M-HES)	Podłoże klonalne eozynofilii, wykazanie zwiększonego odsetka komórek blastycznych (<20% w szpiku) i/lub klonalnej aberracji cytogenetycznej i/lub molekularnej np. rearanżacji genów PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
Wtórny (reaktywny)	Podłoże nieklonalne eozynofilii, najczęściej związane z nadprodukcją cytokin eozynopoetycznych (zwłaszcza IL-5)
Limfocytowy (subwariant reaktywnego HES; L-HES)	Eozynofilia jest wynikiem nadprodukcji cytokin eozynopoetycznych przez populację klonalnych limfocytów T

Skróty: PDGFRA = receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRB = receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 = receptor czynnika wzrostu fibroblastów; IL = interleukina

Tabela II – Różnice kliniczne i serologiczne pomiędzy wariantami mieloproliferacyjnym i limfoproliferacyjnym zespołów hipereozynofilowych [2]
Table II – Clinical and serological differences between myeloproliferative and lymphoproliferative variants of hypereosinophilic syndromes [2]

Mieloproliferacyjny HES	Limfoproliferacyjny HES
Występuje głównie u mężczyzn	U kobiet i mężczyzn z taką samą częstością
Często zajęcie serca	Zmiany skórne
Niedokrwistość i/lub małopłytkowość	Zwiększone stężenie IgE w surowicy
Zwiększone stężenie B12 w surowicy	Nieprawidłowa populacja T
Zwiększone stężenie tryptazy w surowicy	Rearanżacja TCR
Nieprawidłowości cytogenetyczne	Nieprawidłowości cytogenetyczne (6q)
Hepatosplenomegalia	Poliklonalna hipergammaglobulinemia
Cechy dysplazji komórek	Zwiększone stężenie TARC
Młodsze postaci granulocytów we krwi obwodowej	Dodatni wywiad w kierunku atopii
Prawidłowe stężenie IL-5 w surowicy	Zwiększone stężenie IL-5 <i>in vitro</i>
FIP1L1-PDGFR α obecny	Związek z przebyłą infekcją EBV?
Włóknienie szpiku	Dobra odpowiedź na kortykosteroidy
Wrzecionowate mastocyty w szpiku	
Wysoka skuteczność imatynibu	

Skróty: TCR = receptor limfocyta T, IL = interleukina, TARC = chemokina regulowana aktywnością i grasicą; EBV = wirus Epsteina i Barr

może sięgać nawet $40\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$. Niedokrwistość obserwowana jest u ponad 50% chorych, a małopłytkowość u 31%. Nadpłytkowość występuje rzadziej (~15%). Narządy, które najczęściej objęte są naciekami kwasochłonny niezależnie od wariantu HES, to: skóra (69%), płuca (44%), przewód pokarmowy (38%), układ nerwowy (21%), serce (20%) i śledziona (10%).

W wariantcie M-HES, u większości pacjentów obserwuje się powiększenie śledziona (60%), u części dodatkowo hepatomegalię (30%). Zmiany narządowe najczęściej obejmują serce (50%), układ oddechowy (20%) i pokarmowy (15%). W przypadku chorych z eozynofilią i rearanżacją receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR1) choroba może objawiać się jako chłoniak (dominuje limfadenopatia), nowotwór mieloproliferacyjny (splenomegalia) lub ostra białaczka szpikowa czy mięsak sarkoidalny. Nieco odrębny jest obraz kliniczny L-HES, w przebiegu którego dominują zmiany skórne (94%), zdecydowanie rzadziej obserwuje się obrzęk naczynioruchowy (31%), objaw Raynauda (12%), uszkodzenie serca (12%) i płuc (9%) [1, 6].

Diagnostyka

U każdego pacjenta spełniającego kryteria HE obwodowej w pierwszej kolejności należy wykluczyć przyczyny reaktywne i takie postępowanie wymaga często współpracy z lekarzami innych specjalności. Istotne jest także dokładne zebranie wywiadu, szczególnie w odniesieniu do wyjazdów zagranicznych, zwłaszcza do krajów tropikalnych i rozwijających się. W wyjaśnieniu przyczyny HE znaczenie ma także wywiad rodzinny dotyczący chorób autoimmunologicznych, chorób o podłożu genetycznym przebiegających z zaburzeniami odporności. Należy pamiętać, że w praktyce codziennej przyczyną HE mogą być zakażenia bakteryjne, infekcje wirusowe (HBV, HCV, CMV, EBV, HIV), a zwłaszcza pasożyty, stąd konieczność powtarzania badań kału i testów serologicznych. Nie należy zapominać o zakażeniach grzybiczych, które mogą przebiegać z HE, np. alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ABPA). Ocena markerów nowotworowych oraz wykonanie badań obrazowych może pomóc w rozpoznaniu nowotworowej przyczyny HE. Duże znaczenie ma wywiad w kierunku pobieranych leków. Po wykluczeniu przyczyn reaktywnych dalsze postępowanie lekarskie powinno się zawęzić do dokładnej oceny hematologicznej. W pierwszej kolejności konieczna jest wnikliwa analiza rozmazu krwi obwodowej pod kątem obecności dysplazji, monocytocyty czy komórek blastycznych. Ocena ta powinna się odbywać łącznie z wykonaniem takich testów z krwi, jak stężenie witaminy B12 i tryptazy. Kluczowe jest badanie cytologiczne i histologiczne szpiku w połączeniu z cytogenetyką, biologią molekularną i immunofenotypizacją. Pozwoli to na wykluczenie schorzeń mielo- i limfoidalnych, w których to eozynofile stanowią część klonu nowotworowego, np. ostrej białaczki szpikowej M2/M4 wg FAB czy przewlekłej białaczki szpikowej. Dalsza diagnostyka wymaga wykonania badania molekularnego z krwi obwodowej metodą RT-PCR w kierunku wykrycia onkogenu FIP1L1-PDGFR α (F/P) lub zastosowania FISH (delecja CHIC2). Użytecznym surogatem badania F/P, gdy jest ono niedostępne, pozostaje oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy. Niewykrycie F/P kieruje dalsze postępowanie na badania molekularne wykrywające rearanżacje genów PDGFRB i FGFR1. Należy jednak pamiętać, że obserwowane są one niezmiernie rzadko (<1%), więc powinny być wykonane tylko wówczas, gdy istnieją mocne przesłanki kliniczne lub cytogenetyczne przemawiające za ich wystąpieniem. Negatywne badania w kierunku wyżej wymienionych rearanżacji powinny nakierować działanie lekarskie na wykluczenie przewlekłej białaczki eozynofilowej – inaczej nieokreślonej (ocena kariotypu i odsetka blastów we krwi i szpiku). Rzadką przyczyną HE jest nieprawidłowa populacja limfocytów T we krwi obwodowej wykrywana przy zastosowaniu cytometrii przepływowej (najczęściej CD3-CD4+). Towarzyszy jej klonalna rearanżacja receptora T w badaniu PCR oraz nadmierna produkcja cytokin eozynopoetycznych *in vitro* (IL5, IL-4, IL-13). U większości chorych z L-HES obserwuje się zwiększone stężenie IgE w surowicy oraz chemokiny regulowane aktywnością i grasicą (TARC). Ocena stężenia cytokin eozynopoetycznych nie jest rutynowo zalecana. Po wykluczeniu wyżej opisanych nieprawidłowości przy braku cech uszkodzenia narządów rozpoznaje się hipereozynofilię

Tabela III – Klasyfikacja WHO chorób przebiegających z eozynofilią [3, 4]
Table III – WHO Working Group Classification of diseases causing eosinophilia [3, 4]

Jednostka chorobowa	Definicja/patogeneza
Przewlekła białaczka eozynofilowa inaczej nieokreślona (CEL-NOS)	<ol style="list-style-type: none"> 1) HE we krwi obwodowej 2) nieobecny chromosom Filadelfia lub BCR-ABL 3) wykluczenie innych Filadelfia-ujemnych nowotworów mieloproliferacyjnych 4) brak rearanżacji PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 5) odsetek komórek blastycznych we krwi lub szpiku <20% i wykluczenie inwersji 16 (p13q22) lub translokacji (16;16)(p13;q22) 6) obecność klonalnego zaburzenia cytoogenetycznego lub molekularnego lub odsetek blastów we krwi >2% a <19% i/lub w szpiku >5% a <19%
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją PDGFRA	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i 2) Obecność rearanżacji FIP1L1-PDGFR lub innych rearanżacji PDGFRA
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją PDGFRB	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i 2) Obecność t(5;12)(q31~q33;p12) lub obecność onkogenu ETV6-PDGFRB lub innych rearanżacji PDGFRB
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i rearanżacją FGFR1	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią lub 2) Ostra białaczka szpikowa lub chłoniak z prekursorowych limfocytów T lub B z eozynofilią i 3) Obecność t(8;13)(p11;q12) lub innych z rearanżacją FGFR1
Idiopatyczny zespół hipereozynofilowy	<p>Wykluczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Reaktywnej HE 2) Subwariantu limfocytowego 3) CEL-NOS 4) Eozynofilii w przebiegu ostrych białaczek i zespołów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych 5) Eozynofilii z rearanżacjami PDGFRA, PDGFRB i FGFR1

Skróty: PDGFRA = receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRB = receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 = receptor czynnika wzrostu fibroblastów; HE = hipereozynofilia; CEL-NOS = przewlekła białaczka eozynofilowa inaczej nieokreślona

o nieokreślonym znaczeniu (HEUS) lub, gdy obecne są zmiany narządowe – idiopatyczny HES [7–9].

Leczenie

Hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu

Brak jest jednoznacznych danych, czy i kiedy należy wdrożyć leczenie u chorych z HEUS. Dotychczas nie zidentyfikowano czynników pozwalających przewidzieć „agresywność” choroby. U części pacjentów długotrwale utrzymująca się znacząca HE nie prowadzi do zaburzenia funkcji ważnych życiowo organów, na przeciwnym biegunie są natomiast chorzy z umiarkowaną, krótkotrwałą HE i szybko postępującym nieodwracalnym uszkodzeniem narządów. Dotychczas nie określono minimalnej liczby eozynofilii obwodowej, powyżej której należy rozważyć leczenie. Lekarze z Mayo Clinic zalecają rozpoczęcie kortykosteroidoterapii (KS), gdy HE we krwi obwodowej wynosi $>30 \times 10^9/L$ [9], podczas kiedy starsze opracowania wskazują na wartości zdecydowanie mniejsze tj. $>2,0 \times 10^9/L$ [10]. W ośrodku autorów rozpoczęcie terapii KS rozważane jest indywidualnie. Pod uwagę bierze się wiek chorego, choroby współistniejące, wydolność poszczególnych narządów oraz szybkość narastania eozynofilii. W większości przypadków podaje się prednizon (PDN) w dawce wstępnej 0,5 mg/kg, gdy HE jest $>10 \times 10^9/L$. Ustala się następnie dawkę minimalną, która zapewnia skuteczną

kontrolę eozynofilii, przy czym niekoniczne jest dążenie do uzyskania normalizacji wartości komórek kwasochłonnych.

Idiopatyczny HES

Leczeniem I linii pozostają KS, a dawka początkowa PDN wynosi 0,5–1 mg/kg masy ciała. W przypadku obecności zmian narządowych, które nie zagrażają poważnymi powikłaniami, można rozpocząć leczenie KS od mniejszych dawek. U większości chorych redukcję eozynofilii obserwuje się nawet w ciągu następnych kilku godzin lub co najwyżej dni. Duże badanie retrospektywne wskazuje, że szansa uzyskania odpowiedzi wynosi ponad 80% po miesiącu stosowania leku. Zakres maksymalnych stosowanych dawek jest bardzo szeroki i wynosi od 5 mg do 625 mg dziennie (mediana 40 mg). W podtrzymywaniu KS podaje się w średniej dawce dobowej 10 mg (zakres 1–40 mg dziennie) [6]. W naszym ośrodku wskaźnik odpowiedzi (całkowita i częściowa odpowiedź) po zastosowaniu średniej dawki początkowej PDN 30 mg dziennie wynosił 79%. Dawka podtrzymująca wahała się od 5 mg 2 \times w tygodniu do 60 mg dziennie [11]. Najczęściej nie jest możliwe całkowite odstawienie KS, jeśli taka sytuacja ma miejsce, należy zweryfikować rozpoznanie. Biorąc pod uwagę działania niepożądane długotrwałego stosowania KS, należy dążyć do ustalenia minimalnej skutecznej dawki leku lub, jeśli jest to niemożliwe, do rozważenia pozostaje dołączenie leku oszczędzającego KS, np. hydroksymocznika (HU). Dawka początkowa HU

waha się od 500 mg do 2000 mg dziennie, a wskaźnik odpowiedzi wynosi około 70%, zarówno w przypadku monoterapii, jak i leczenia skojarzonego z KS [12]. Spośród innych leków charakteryzujących się dużą skutecznością w IHES należy wymienić interferon α (IFN), który stosowany jest zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z KS. Początkowa dawka leku dobierana jest indywidualnie, zwykle jest to 1 mln jednostek podskórnie $3 \times$ w tygodniu z eskalacją dawek do 3 mln jednostek $3 \times$ w tygodniu [13]. Działania niepożądane IFN występują zwykle na początku leczenia, później są akceptowalne przez pacjenta. W ośrodku autorów IFN stosowany jest w przypadku oporności na KS i/lub HU lub jako lek oszczędzający w dawce 2–3 mln jednostek $2-3 \times$ w tygodniu. Niewielkie doświadczenie związane jest z stosowaniem PEG-IFN α u chorych z HES [14]. Należy jednak podkreślić, że IFN obok KS pozostaje lekiem z wyboru u pacjentek ciężarnych z HES. U części chorych skuteczne może być podanie imatynibu (IM) w dawce 100–400 mg dziennie. Doświadczenia autorów wskazują na możliwość uzyskania długotrwałej odpowiedzi u 50% chorych. W codziennej praktyce zaleca się próbne podanie IM przez okres około 14 dni i w przypadku braku odpowiedzi na leczenie – odstawienie leku. IM może być także stosowany jako lek oszczędzający KS [15]. Cytostatyki o mniejszej skuteczności w terapii opornych HES to winkrystyna, cyklofosfamid czy kladrybina, jednak doświadczenia autorów ze stosowaniem tych leków jest niewielkie [16]. Duże nadzieje związane są z podaniem przeciwciał monoklonalnych w terapii HES. W prospektywnym, randomizowanym badaniu z udziałem 85 chorych leczonych KS podawano mepolizumab w dawce 750 mg (przeciwciało anty-IL-5) lub placebo co 4 tygodnie przez 36 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym badania redukcja dawki dobowej PDN <10 mg przez 8 tygodni, którą osiągnęło 84% chorych w ramieniu z mepolizumabem w porównaniu z 43% w grupie placebo [17]. U chorych z opornym HES z powodzeniem stosowano alemtuzumab (przeciwciało anty-CD52) w dawce 5–30 mg $1-3 \times$ w tygodniu i całkowitą remisję uzyskano u 83% leczonych. Zaprzestanie terapii wiązało się jednak z nawrotem choroby u prawie wszystkich pacjentów [18]. W wyjątkowych sytuacjach klinicznych z opornością na zastosowane leczenie i/lub nietolerancją leków do rozważenia pozostaje allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (AlloH SCT) [19].

Nowotwory mieloidalne z eozynofilią i rearanżacją genu PDGFRA

Zdecydowana większość pacjentów tego wariantu HES charakteryzuje się obecnością onkogenu F/P. Leczeniem z wyboru w tej populacji chorych jest IM podawany w dawce początkowej 100–400 mg dziennie. Skuteczność takiego postępowania została potwierdzona w licznych badaniach [20–22]. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że wskaźnik całkowitych remisji hematologicznych wynosi 100%, a całkowitą remisję molekularną uzyskuje $>95\%$ leczonych. Po włączeniu IM redukcję obwodowej eozynofilii uzyskuje się zwykle w czasie następnego kilku dni, a ustąpienie zmian narządowych do kilku tygodni. Po uzyskaniu remisji molekularnej dawkę IM można zredukować do 100 mg tygodniowo pod ścisłą kontrolą

hematologiczną. Wyniki badania prowadzonego w naszym ośrodku wskazują, że takie postępowanie jest skuteczne i bezpieczne dla pacjenta [20]. Zalecane dawki podtrzymujące IM różnią się pomiędzy ośrodkami i wahają się od 400 mg dziennie do 50 mg $2-3 \times$ w tygodniu [21, 22]. Pomimo uzyskania głębokiej i długotrwałej remisji molekularnej, próby odstawienia leku mogą prowadzić do szybkiego nawrotu choroby, który jednak jest wrażliwy na ponowne zastosowanie IM [23]. Ostatnio opublikowane badania grupy francuskiej wskazują na możliwość uzyskania trwałej remisji po zaprzestaniu terapii IM u około 40% chorych [21]. W ośrodku autorów niniejszego opracowania lek odstawiono u 4 chorych i u 3 z nich uzyskano remisję trwającą ponad 2 lata (max. 4 lata), podczas gdy u 1 chorego nawrót nastąpił po 2 miesiącach od odstawienia IM. Nabytą oporność na IM zaobserwowano dotychczas u pojedynczych pacjentów z HES i obecnością F/P. U większości spośród tych chorych wykryto mutację T674I w miejscu wiązania ATP genu PDGFRA, co wiązało się z ograniczoną skutecznością innych kinaz tyrozynowych [24]. Pacjenci z inną niż F/P rearanżacją genu PDGFRA także wykazują wrażliwość na IM, ale zwykle w dawce 400 mg dziennie [16]. KS są nieskuteczne w tej grupie chorych [6].

Nowotwory mieloidalne z eozynofilią i rearanżacją PDGFRB

Leczeniem I linii jest IM w dawce 400 mg dziennie. Największa z dotychczas opublikowanych analiz objęła 12 chorych leczonych IM przez medianę czasu 47 miesięcy. 11 chorych uzyskało szybką normalizację eozynofilii obwodowej, a 10 odpowiedź genetyczną [25].

Nowotwory mieloidalne/limfoidalne z eozynofilią i rearanżacją FGFR1

Agresywna postać choroby pod postacią chłoniaka limfoblastycznego B- lub T-komórkowego wymaga szybkiego wdrożenia intensywnej chemioterapii. Najczęściej zaleca się schemat CVAD, a po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, wykonanie AlloH SCT. Duże nadzieje wiąże się z cząsteczką PKC412 (midostaurin) [3, 26].

Przewlekła białaczka eozynofilowa – inaczej nieokreślona

U większości pacjentów choroba charakteryzuje się opornością na zastosowany HU w monoterapii i/lub w połączeniu z IFN oraz wysokim ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). Wyniki badań pochodzących z naszego ośrodka wskazują, że mediana przeżycia tych chorych wynosi <2 lat, a 50% pacjentów rozwinęło AML po medianie 20 miesięcy od rozpoznania. W pojedynczych przypadkach skuteczne mogą być wysokie dawki IM, ale jedynym sposobem wyleczenia pozostaje AlloH SCT [27].

Limfocytowy wariant HES

Leczeniem z wyboru są KS, które szybko normalizują eozynofilię obwodową, jednak wpływ na populację krążących klonalnych limfocytów T nie występuje wcale lub jest niewielki. Najlepszą odpowiedź na KS obserwuje się

u chorych ze stężeniem TARC >10 000 pg/ml [6]. U części chorych stosuje się IFN, głównie jako lek oszczędzający KS. Należy jednak podkreślić, że IFN jest jedynym lekiem, który działa zarówno na komórki kwasochłonne, jak i limfocyty T i może doprowadzić do zmniejszenia liczby nieprawidłowych komórek CD3-CD4+. Spośród innych potencjalnych leków stosowanych w L-HES należy wymienić mepolizumab oraz alemtuzumab. Imatinib jest nieskuteczny [28].

Mieloproliferacyjny wariant HES bez rearanżacji PDGFRA/B i FGFR1

Leczeniem I linii jest hydroksykarbamid, często stosowany w kombinacji z KS lub IFN. W przypadkach opornych do rozważenia wyższe dawki IM (400–800 mg dziennie) [6, 28].

Rokowanie

Niepublikowane wyniki naszych badań wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia po 10 latach dla chorych z IHES wynosi 80%, a po 20 latach – 72%. Mediana przeżycia nie została osiągnięta. Jedynym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na przeżycie w analizie wielowariantowej była eozynofilia w szpiku >37% w momencie rozpoznania.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- Valent P, Klion A, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607–616.
- Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007;27:333–355.
- Bain BJ, Gilliland DG, Vardiman JW, et al. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. W: Swierdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, reds. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 51–53.
- Bain BJ, Gilliland DG, Vardiman JW, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. W: Swierdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, reds. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 68–73.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157–176.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;121:1319–1325.
- Cools J, De Angelo DJ, Gotlib A, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201–1214.
- Klion AD. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders. In: *American Society of Hematology Education Program Book* 2011;257–263.
- Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:158–164.
- Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. W: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., reds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed., Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 763–786.
- Helbig G, Wiśniewska-Piąty K, Francuz T, et al. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients. *Leuk Lymphoma* 2013;54:807–811.
- Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78–92.
- Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol* 2005;114:26–40.
- Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, et al. PEG-IFN-a-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. Final results of a phase 2 study. *Cancer* 2007;110:2012–2018.
- Helbig G, Hus M, Hałas M, et al. Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFRB-negative hypereosinophilic syndrome. *Med Oncol* 2012;29:1073–1076.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:326–337.
- Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse F, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215–1228.
- Verstovsek S, Tefferi A, Kantarjian H, et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:368–373.

- [19] Cooper MA, Akard LP, Thompson JM, Dugan MJ, Jansen J. Hypereosinophilic syndrome: long-term remission following allogeneic stem cell transplant in spite of transient eosinophilia post-transplant. *Am J Hematol* 2005;78:33-36.
- [20] Helbig G, Stella-Hołowiecka B, Majewski M, et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukemia in FIP1L1-PDGFRα-expressing patients. *Br J Haematol* 2008;141:200-204.
- [21] Legrand F, Renneville A, Macintyre E, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFRα-associated chronic eosinophilic leukemia. New insights based on the survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013 Aug 26. in press.
- [22] Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFRα-mutated patients with eosinophilia. Survival and clinical outcome. *Leukemia* 2012;26:2439-2441.
- [23] Klion AD, Robyn J, Maric I, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1-PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia: indications for optimal dosing. *Blood* 2007;110:3552-3556.
- [24] Metzgeroth G, Erben P, Martin H, et al. Limited clinical activity of nilotinib and sorafenib in FIP1L1-PDGFRα positive chronic eosinophilic leukemia with imatinib-resistant T674I mutation. *Leukemia* 2012;26:162-164.
- [25] David M, Cross NC, Burgstaller S, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109:61-64.
- [26] Chen J, DeAngelo DJ, Kutok JK, et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14479-14484.
- [27] Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *Am J Hematol* 2012;87:643-645.
- [28] Cogan E, Roufousse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012;5:275-290.