

Hypereozinofilní syndrom (HES) a chronická eozinofilní leukemie (CEL)

Chrobák L

*II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie,
LFHK a FN*

Hradec Králové

Eozinofily

Normální počet	0,1 – 0,5 x10 ⁹ /l
Regulace produkce, maturace a zániku	IL-3, IL-5, GM-CSF
Produkce cytokinů	Podskupina Th2 lymfocytů
Granula eozinofilů obsahují kationické granulární proteiny	MBP (Major Basic Protein) ECP (Eosinophil Cationic Protein) EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin) EPO (Eosinophil Peroxidase)

Hlavní příčiny zvýšeného počtu eozinofilů

1. Lymfocytární varianta:

cytokiny (IL-5) podmíněná zvýšená produkce eozinofilů v souvislosti s aberantní populací T-lymfocytů.

2. Myeloproliferativní varianta:

klonální proliferace a porucha kmenové krvetvorné buňky v kostní dřeni, kdy zvýšený počet eozinofilů je součástí neoplastického klonu.

3. HES nespádající pod 1. a 2.

Hypereozinofilní syndrom (HES)

- 1968** Hardy a Anderson: název hypereozinofilní syndrom
- 1975** Chusid et al.: definice HES: 3 hlavní znaky:
- 1.** Počet eozinofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ po dobu 6 měsíců
 - 2.** Vyloučení známých příčin eozinofilie, jmenovitě parazitární a alergická onemocnění
 - 3.** Známky orgánového postižení

Diagnóza

chronické eozinofilní leukemie (CEL)

(WHO – Bain et al 2001)

1. Přetrvávající počet eozinofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ po dobu více než 6 měsíců

2. Vyloučení:

2.1. Reaktivních příčin eozinofilie:

Alergie: astma, rýma, alergická gastroenteritida, léky

Infekce: parazitární: strongiloidáza, **Toxocara canis**, schistosomiáza, ankylostoma duodenale, Echinococcus, **Toxoplasma** aj.
bakteriální, plísňová, virová, riketsiová

Onemocnění pojivové tkáně: Churgův-Straussově syndrom, LE, Wegenerova granulomatóza, polyarteritis nodosa, eozinofilní fasciitida/myositida aj.

Plicní onemocnění: Löefflerův syndrom

Kožní onemocnění: atopická dermatitida, dermatitis herpetiformis, epizodický angioedém s eozinofilií (Gleichův syndrom) aj.

Srdeční onemocnění: kardiomyopatie, endomyokardiální fibróza

Diagnóza IHES

2.2. Maligní onemocnění:

- **s reaktivní eozinofilií:** Hodgkinův lymfom, NHL (zvláště T-NHL), akutní lymfoblastická leukemie, angioimunoblastická lymfadenopatie, karcinomy
- **eozinofilie jako součást neoplastického klonu:** CML, AML (včetně těch s inv. (16), t(16;16)(p13q22)
další myeloproliferativní stavy: PV, ET, MMM,
myelodysplastické stavy

2.3. Vyloučení abnormální populace T lymfocytů s imunofenotypem (CD3-, CD4+) nebo (CD3+, CD4-, CD8-) se zvýšenou produkcí IL-5 a s průkazem klonality nebo bez ní.

3. Orgánové postižení

Diagnóza chronické eozinofilní leukémie (CEL)

IHES: je diagnóza per exclusionem

CEL vyžaduje navíc:

- 1. Zvýšení blastů \Rightarrow v obvodové krvi $> 2\%$
 \Rightarrow ve dřeni na 5 – 19%**
- 2. Průkaz klonálního chromozomálního postižení
nebo klonálního postižení doloženého jinak**

Průkaz klonality eozinofilů u IHES

(do r. 2003)

Obtíže:

- 1. Nízký počet chromozomálních abnormalit prokazatelných standardním cytogenetickým vyšetřením**
- 2. Výrazná převaha u mužů (9 : 1), která neumožňuje využít průkazu X-inaktivace nebo přítomnosti pouze jednoho izoenzymu G6PD u heterozygotních žen.**

Klonální chromozomální abnormality a CEL

Do roku 2003:

- 8p11 myeloproliferativní syndrom (EMS) stem cell leukemia/lymphoma syndrome
- 5q(31-35) syndrom
- Další chromozomální abnormality

Od roku 2003:

4. F1P1L1-PDGFR α fúzní gen: intersticiální delece 4q12
5. PCM1-JAK2 fúzní gen: t(8;9) (p22;p24)

8p11 myeloproliferativní syndrom (EMS)

(stem cell leukemia – lymphoma syndrom)

t (8;13) (p11;q12)	ZNF 198-FGFR 1
t (8;9) (p11;q33)	CEP 110-FGFR 1
t (6;8) (q27;p11)	FOP-FGFR 1
t (8;22) (p11;q22)	BCR-FGFR1

Další popsané translokace s FGFR 1“

t (8;19) (p12;q13)	? – FGFR1
t (8;17) (p11;q25)	? – FGFR1
t (8;11) (p11;p15)	? – FGFR1
t (8;12) (p11;q15)	? – FGFR1
ins (12;8) (p11;p11 p21)	? – FGFR1

FGFR 1 = receptor tyrosinkinázy pro fibroblastový růstový faktor,
fúzní geny mají aktivitu konstitutivní tyrosinkinázy.

Chromozomální translokace s přestavbou PDGFRB-5(q33)

Cytogenetická abnormalita

Molekulární abnormalita

t (5;12) (q33;p13)*

ETV6 (TEL) – PDGFRB*

t (1;5) (q23;q33)*

PDE4DIP – PDGFRB*

t (5;7) (q33;q11.2)

HIP1 – PDGFRB

t (5;10) (q33;q21)

H4/D105170 – PDGFRB

t (5;17) (p33;q13)*

RAB5 – PDGFRB*

* úspěšná léčba imatinibem

Nejčastěji postižené chromozomy:

4, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 17

-7, +8, t(7;12), t(14;16)

trisomie 10

Experimentální léčba IHES imatinibem

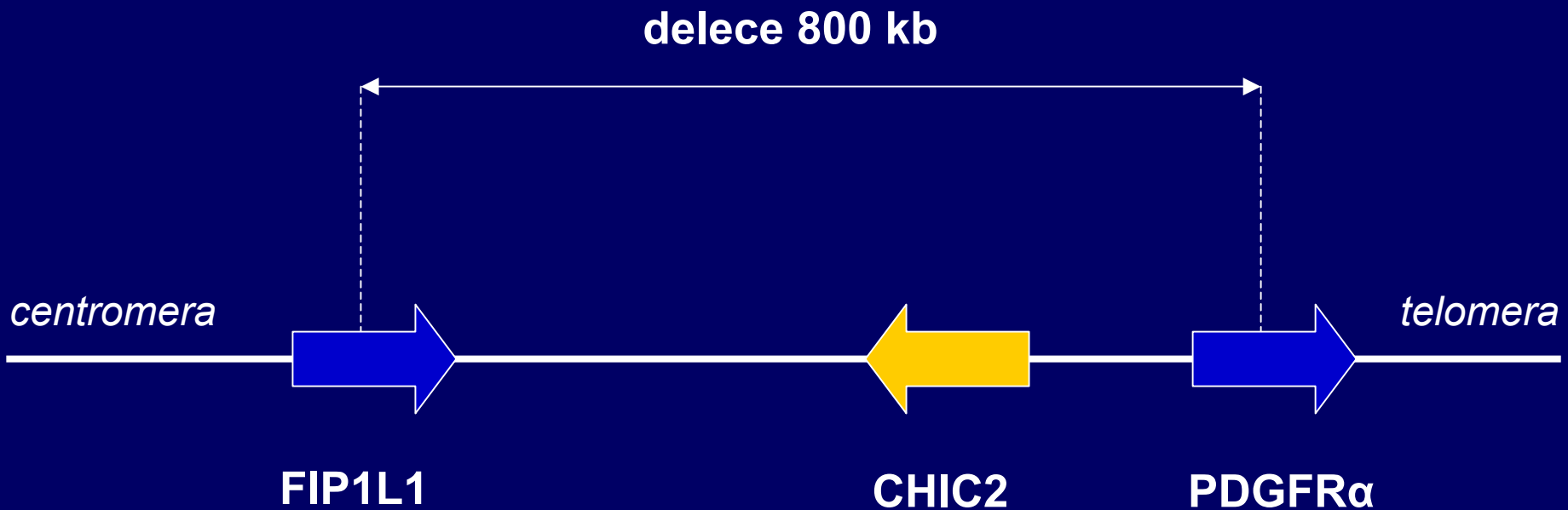
Autor	Počet nemocných	Dávka
Schaller JL et al (2001)	1/1	100 mg/d
Gleich GY et al (2002)	5/5	100 mg/d
Ault P. et al (2002)	1/1	100 mg/d
Cortes J., Ault P. (2003)	5/9	100 mg/d 400 mg/d
Cools J et al (2003)*	9/16 (56%)	100-400 mg/d

* Cools J.: *New Engl J Med* 2003;;348:1201-14

- Průkaz molekulárního podkladu odpovědi: intersticiální delece 4q12 → fúzní gen FIP1L1-PDGFR
- Získaná mutace T674 I PDGFR vedla k rezistenci

Fúzní gen FIP1L1- PDGFR α

del 4(q12;q12)



Klinický obraz CEL a IHES

	FIP1L1-PDGFR A (+) CEL	FIP1L1-PDGFR A (-) CEL	IHES
Počet nemocných	8	3	6
Klinický nález			
Únava	8/8 (100%)	2/3 (66%)	2/6 (33%)
Pruritus	2/8 (25%)	0	1/6
Námahová dušnost	2/8 (25%)	0	0
Postižení srdce	3/8 (38%)	0	1/6
Splenomegalie	5/8 (63%)	3/6 (50%)	0
Eozinofily (mil) x . 10 ⁹ /l	10,7 (3 – 59)	4,6 (1,3 – 12)	7,5 (6,1 – 13,3)
B ₁₂ (ng/l)	>2000 (6x) 1800 (1x)	>2000 (3x)	norm. (5x) 75 (1x)
Úspěch imatinibu	4/4 (100%)		

Vyšetření u přetrvávající eozinofilie

- Vyšetření zaměřená na reaktivní příčiny eozinofilie
- Vyšetření T-ly na aberantní fenotyp a abnormální produkci cytokinů (IL-5)

Vyšetření na stanovení diagnózy CEL a SM-eos

- Cytogenetické vyšetření dřeně standardní technikou
- Vyšetření ETV6-PDGFRB : t (5;12)(q33;p13)
- Vyšetření FIP1L1-PDGFR A (FISH)

Vyloučení SM-eos:

- s-tyrozintryptáza
- vyšetření dřeně na infiltraci mastocyty
- určení D816V-c kit mutace

(hladina vitamínu B12)

Terapie u přetrvávající eozinofilie

	Léčba	Doporučení
A. Reaktivní eozinofilie – příčina známa	Léčení příčiny	
B. Vyšetření FIP1L1-PDGFR A:	IMATINIB	sledování troponinu T (cTnT) podání prednisonu
1. CEL: FIP1L1-PDGFR A+	imatinib	
2. SM (SMCD+eos): ⇒ FIP1L1-PDGFR A+ ⇒ c-kit (D816V)neg	imatinib	
3. ETV6-PDGFR B; t(5;12)(q33;p13)	imatinib	
4. Cytogenetika neg.	imatinib zkusit	
C. CEL: další anomálie karyotypu:		
Syndrom 8p11	ALLO-BMT	
Pozitivní cytogenetické vyšetření – mimo sub B	Prednison Prednison + chemoterapie: HU, α-interferon, metotrexát ± ALLO-BMT	

Terapie u přetrvávající eozinofilie

	Léčba
D. Přítomnost T-ly s abnormálním fenotypem:	Prednison 2 CdA, Cyklosporin A anti-CD52 (Alemtuzumab)
E. IHES:	Není jednotně doporučená terapie: Prednison, HUS, α -interferon, anti-IL-5 (Mepolizumab, CH 55700)