

# Hypereosinofilt syndrom – svår-fångad diagnos

## Genupptäckt ger nu möjlighet till riktad molekylär diagnostik och terapi



**SOFIA JÖNSSON**, AT-läkare  
sofia.jonsson@vgregion.se  
**CATHARINA LEWERIN**, specialist-läkare; båda sektionen för hematologi och koagulation, verksamhetsområdet för medicin  
**STEFAN JACOBSSON**, specialist-läkare, laboratoriet för klinisk kemi

**HANS WADENVIK**, professor, specialistläkare, sektionen för hematologi och koagulation, verksamhetsområdet för medicin; samtliga Sahlgrenska Universitetssjukhuset Sahlgrenska, Göteborg

Hypereosinofilt syndrom är en ovanlig sjukdom, som obehandlad har ett snabbt, letalt förlopp. Sjukdomsbilden är ospecifik och varierande, vilket gör differentialdiagnostiken svår. Det finns dock ledtrådar i laboratoriefynd och klinisk bild som bör föranleda hematologremiss och som för en hematolog bör leda till diagnos. Sedan 2003 finns möjlighet till ny molekylär diagnostik och terapi, vilket medger säker diagnos och effektiv behandling.

### Fallbeskrivning

En tidigare frisk 50-årig man insjuknade i mars 2004 med ihållande hosta vid utandning och ökad slembildning i luftvägarna. Han kände symtomlindring under sommaren och valde att inte söka läkare för besvären. I december samma år tillkom emellertid återkommande, kortvariga attacker med tryck i bröstet; vid årsskiftet fick han dessutom domningskänsla och fumlighet i vänster arm samt subjektiva minnesvärigheter.

I januari 2005 skedde en akut försämring med debut av krampliknande smärta i bröstet, och patienten togs in på sjukhus för misstänkt akut hjärtinfarkt. Utredning via det aktuella länsdelsjukhuset visade EKG-förändringar som vid ischemi och ökat värde av troponin T. Koronarangiografien visade dock helt normala fynd. Ultrakardiografi påvisade endast en något störd diastolisk funktion.

Under dygnet närmast efter inläggningen stegrades CK-MB (myokardspecifikt kreatinkinas) upp till 72 µg/l och troponin I så högt som 34 µg/l. Samtidigt noterades en leukocytpartikelkoncentration (LPK) om 22 × 10<sup>9</sup>/l, varav eosinofila granulocyter utgjorde 10 × 10<sup>9</sup>/l.

**Bilden tolkades** som perimyokardit, och patienten insattes på 50 mg prednisolon dagligen och överfördes till hemortslasarettet för fortsatt behandling. Snabb regress av bröstsmärtan och hostan noterades efter prednisolonsättning, däremot förändrades inte bilden av leukocytos och hypereosinofili.

Utredning på hemortslasarettet inleddes för att klargöra ge-

»I och med upptäckten av imatinibs tillämpning vid hypereosinofilt syndrom kommer behandlingsprinciperna för syndromet att ändras i grunden.«

nesen till de kardiella besvären och hypereosinofilin. Diagnoser som hypereosinofilt syndrom (HES), Churg–Strauss' sjukdom och hypokomplementär urtikaria diskuterades. Varken cystor eller maskäggs kunde påvisas i avföringen, och parasitinfektion bedömdes därför som en mindre trolig orsak till hypereosinofilin. Reumatologiska prov innefattande reumatoid faktor (RF), antinukleära antikroppar (ANA), antineutrofila cytoplasmantikroppar (ANCA) mot myeloperoxidas (MPO) respektive proteinas 3 (PR3) utföll likaledes negativa. Ingen komplementdefekt kunde påvisas vid screening, och serum-IgE var inte förhöjt.

**Patienten remitterades** 25 januari 2005 till hematologen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset Sahlgrenska i Göteborg för vidare utredning och behandling. Där noterades ytterligare stegrad leukocytos med LPK om 32 × 10<sup>9</sup>/l, varav eosinofila granulocyter utgjorde 22 × 10<sup>9</sup>/l.

Utredningen utökades med benmärgsaspiration med utstryk för morfologisk bedömning och prov för immunfenotypning och konventionell cytogenetisk analys. Benmärgsmaterial skickades också till genetiska kliniken på Universitetssjukhuset i Lund för detektion av den förvärvade fusionsgenen FIP1L1-PDGFRα (F/P) genom fluorescent in situ-hybridisering (FISH), omvänt (reversed) transkriptas-polymeraskedje-reaktionsteknik (RT-PCR) och gensekvensering.

Detta gjordes eftersom F/P-genen har visat sig koda för ett defekt tyrosinkinase, som troligen driver sjukdomsprocessen i många fall av hypereosinofilt syndrom och som kan blockeras av tyrosinkinashämmaren imatinib.

Datortomografi av buk och torax beställdes.

Eftersom stark klinisk misstanke om hypereosinofilt syndrom förelåg, insattes omedelbart 1 g hydroxikarbamid dagligen som komplement till pågående prednisolonbehandling. Patienten följdes med provtagning varje vecka. Under behandlingen med hydroxikarbamid, som ökades till som mest 2 g dagligen, kvarstod leukocytos med oförändrad dominans av eosinofila granulocyter.

Under februari 2005 kom svar från beställda undersökningar. Datortomografi av buk och torax gav anmärkningsfria resultat, likaledes konventionell cytogenetisk analys. Granskning av benmärgspreparat påvisade inga omogna celler, men däremot 40 procent eosinofila granulocyter med normalt antigenuttryck. Diagnosen hypereosinofilt syndrom bedömdes som säker med tanke på bestående höggradig eosinofili i kombination

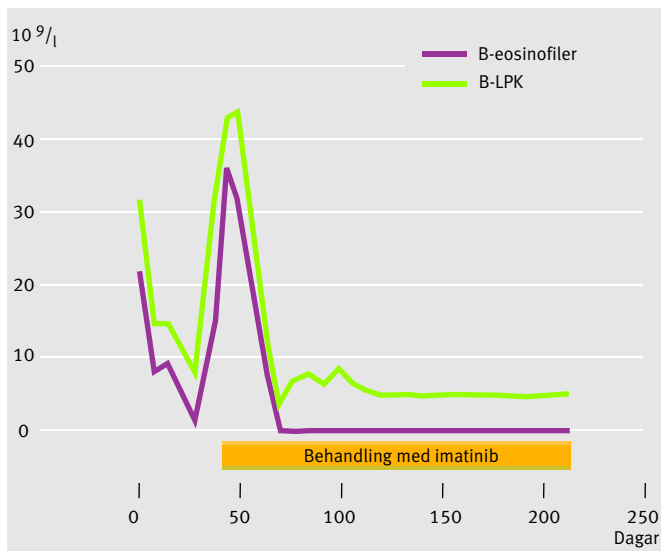
### SAMMANFATTAT

**Hypereosinofilt syndrom** är sällsynt, men viktigt att känna till eftersom sjukdomen obehandlad ofta har ett snabbt, letalt förlopp.

**De första tecknen** på sjukdomen är ospecifika och kan, som i det fall som beskrivs i artikeln, yttra sig som en hjärtinfarkt. Den underliggande orsaken maskeras därmed och insättande av rätt behandling försenas.

**Vid hypereosinofili** i kombination med svårförklarliga organskador bör remiss snabbt gå till hematolog eller hematologiskt intresserad invärtesmedicinare för vidare handläggning.

**Idag finns ny målriktad** molekylär diagnostik och terapi, vilket medger säker diagnos och effektiv behandling med möjlighet att helt hejda denna allvarliga sjukdom.



**Figur 1.** Leukocytpartikelkoncentration (LPK) och eosinofila granulocyter i perifert blod, före start av imatinibbehandling och under cirka fem månaders observationstid.

med tecken på organskador utan annan påvisbar orsak.

I slutet av mars 2005 – efter två månaders behandling med hydroxikarbamid – hade patienten fortfarande uttalad hypereosinofili. Ett behandlingsförsök gjordes då med imatinib i dosen 200 mg dagligen, trots att förekomst av F/P-genen ännu inte hade bekräftats. Samtidigt minskades dosen hydroxikarbamid till 500 mg och prednisolon till 35 mg dagligen.

**Inom en vecka** efter start med imatinib sjönk antalet eosinofila granulocyter till en icke-detekterbar nivå. Hydroxikarbamid seponerades då, och nedtrappning av prednisolon initierades. Efter två veckors behandling med imatinib halverades dosen från 200 mg till 100 mg dagligen med fortsatt låga till icke-detekterbara nivåer av eosinofila granulocyter. Prednisolon sattes helt ut i början av juni. Samtidigt kom besked från genetiska kliniken i Lund att F/P-genen, efter misslyckad FISH-analys, hade detekterats i benmärgspreparat genom RT-PCR och gensekvensering.

Efter fem månaders observation efter påbörjad imatinibbehandling var patienten i augusti 2005 i fortsatt komplett remission med låga till icke-detekterbara nivåer av eosinofila granulocyter i perifert blod. Ultrakardiografi visade normaliserade förhållanden, och patienten var kliniskt återställd.

Beräknad behandlingstid för denna patient är minst 1 år. Recidivrisken efter utsättning av imatinib är troligen betydande, och livslång behandling med imatinib kan bli aktuell.

## Hypereosinofili vanligt fynd

Hypereosinofili är ett vanligt fynd. Orsaken är sällan sjukdom i de eosinofila granulocyterna, utan oftast en reaktion på annan sjukdom eller störning. I flertalet fall rör det sig om en bakomliggande parasitinfektion, atopisk sjukdom eller allergisk läkemedelsreaktion. Någon gång har hypereosinofili utlösts av hematologisk malignitet, solid tumör, bindvävssjukdom, vaskulit, hudsjukdom eller bakteriell infektion.

Endast i enstaka fall kan fyndet förklaras av en primär störning i de eosinofila granulocyterna, som eosinofil leukemi eller hypereosinofilt syndrom.

I sällsynta fall stimulerar klonala T-lymfocyter genom abnorm cytokinfrisättning till överproduktion av eosinofila granulocyter. Detta resulterar i eosinofilorsakade organskador,

## FAKTA. Hypereosinofilt syndrom

### Definition

- Eosinofila granulocyter  $>1,5 \times 10^9/l$  i  $>6$  månader
- Bevis på organengagemang
- Reaktiv (sekundär) eosinofili har uteslutits

### Organengagemang

Alltid	Blod, benmärg
Vanligt	Hjärta, nervsystem, hud, luftvägar
Mindre vanligt	Mag-tarmkanal, leder, njurar, mjälte, lever, gallblåsa

### Vanliga symtom

Trötthet, svaghet, hosta, dyspné, myalgi, angioödem, utslag, feber, rinit

### Vanliga fynd

Blod	Hypereosinofili, benmärgseosinofili, anemi, trombocytopeni, trombocytos
Hjärta	Murala tromber, fibrös förtjockning av endokardiet
Nervsystem	Neurologiska bortfall, perifer polyneuropati
Hud	Dermografism, angioödem
Luftvägar	Lunginfiltrat, lungfibros, ansamling av pleuravätska

### Differentialdiagnoser

Primär eosinofili	Kronisk eosinofil leukemi
Sekundär eosinofili	Lymfocytärt hypereosinofilt syndrom, parasitinfektion, atopisk sjukdom, allergisk läkemedelsreaktion, hematologisk malignitet, solid tumör, bindvävssjukdom, vaskulit, hudsjukdom, bakteriell infektion

ofta i huden. Tillståndet räknas traditionellt till hypereosinofilt syndrom och betecknas ibland T-cellsassocierat eller lymfocytärt hypereosinofilt syndrom, även om det i grunden rör sig om en lymfoproliferativ sjukdom med sekundär hypereosinofili.

## Hypereosinofilt syndrom sällsynt

**Epidemiologi och klassifikation.** Hypereosinofilt syndrom är en sällsynt sjukdom, som drabbar företrädesvis män (mänkvinnor 9:1) i åldern 20–50 år. Incidens och prevalens av sjukdomen är inte kartlagd. Obehandlad har sjukdomen ofta ett snabbt letalt förlopp, där den vanligaste dödsorsaken är hjärtsvikt [1]. Den rådande definitionen av »idiopatiskt hypereosinofilt syndrom« (se Fakta) formulerades av Cushid och medarbetare 1975 och betecknar ett tillstånd där

- eosinofila granulocyter överstiger  $1,5 \times 10^9/l$  i mer än 6 månader
- bevis på organengagemang föreligger
- reaktiv eosinofili har uteslutits [2].

**Symtom och fynd.** Organskadorna tros uppstå genom ackumulering av eosinofila granulocyter i olika vävnader med påföljande degranulering av toxiska produkter. Symtombilden är varierande beroende på i vilka organ de eosinofila granulocyterna ansamlas. De vanligaste symtomen är trötthet, svaghet, hosta, dyspné, myalgi, angioödem, utslag, feber och rinit. Särskilt drabbade organ är benmärg, hjärta, nervsystem, hud och luftvägar. Även andra organ som mag-tarmkanal, leder, njurar, lever och gallblåsa kan drabbas.

Samtliga patienter har hypereosinofili med ofta måttlig leukocytos mellan 20 och  $30 \times 10^9/l$ , varav eosinofila granulocyter

utgör 30–70 procent. Andra hematologiska fynd är benmärgs-eosinofili, anemi, trombocytopeni och någon gång trombocytos.

Hjärtengagemang ses hos drygt hälften av patienterna och kan medföra livsfarliga komplikationer, vilket vi såg hos vår patient. Inledningsvis uppstår en toxisk skada på endokardiet med efterföljande bildning av murala tromber och fibrotisering av endokardiet. Skador på nervsystemet innefattar cerebrovasculär insult, encefalopati och perifer sensorisk och/eller motorisk polyneuropati. Hudpåverkan är ospecifik; dermatografism och angioödem är vanliga fynd. I lungorna ses ibland toxiska infiltrat, fibros och ansamling av pleuravätska [1].

**Upptäckt av fusionsgenen FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .** Fram till nyligen fanns inga kända orsaker till sjukdomen, varav beteckningen »idiopatiskt« hypereosinofilt syndrom. Konventionell cytogenetik kunde inte påvisa några kromosomala förändringar eller klonalitet hos den expanderande populationen av eosinofila granulocyter. Syndromet har varit en uteslutningsdiagnos, eftersom inga säkra diagnostiska hjälpmedel fanns.

Upptäckten av den gendefekt som kan förklara syndromet skedde efter ett framgångsrikt försök år 2001 att blint behandla en HES-patient med imatinib [3]. Patienten i fråga hade svarat dåligt på konventionell behandling med kortikosteroider och cytostatika. Hans behandlande läkare spekulerade i att hypereosinofilt syndrom och kronisk myeloisk leukemi kunde ha likartad patogenes och föreslog ett behandlingsförsök med tyrosinkinashämmaren imatinib, som är basbehandlingen vid kronisk myeloisk leukemi. Behandling med 100 mg imatinib dagligen startades, och inom en vecka hade patienten efter månader med höggradig hypereosinofili uppnått komplett remission med normala nivåer eosinofila granulocyter i blodet.

Efter denna kliniska upptäckt startade processen att förklara imatinibeffekten molekylärt. Efter resultatlös screening av HES-patienter för redan kända målproteiner för imatinib identifierades år 2003 en förändrad PDGF-receptor (platelet derived growth factor) hos en grupp HES-patienter. PDGF-receptorn visade sig kodas av en förvärvad fusionsgen, FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (F/P) på kromosom 4.

Studier har visat att F/P-genen uppstår genom en interstitiell deletion, vilken sammanlänkar generna FIP1L1 och PDGFR $\alpha$  [4]. Genförändringen sker troligen i ett förstadium till den mogna eosinofila granulocyten.

Produkten av F/P-genen är en PDGF-receptor med ohämmad tyrosinkinaktivitet, vilken ger inadekvat aktivering av intracellulära signalvägar. Signaler stimulerar till celledning, och resultatet blir en okontrollerad klonal expansion av eosinofila granulocyter, som är mogna till sin morfologi och sitt antigenuttryck.

Det finns nu möjlighet att vid stark misstanke om hypereosinofilt syndrom testa förekomst av F/P-genen på kliniska genetiska laboratorier med tekniker som FISH, RT-PCR och gensekvensering.

**Behandling.** Trots upptäckten av imatinibs goda effekter inleds behandlingen vid hypereosinofilt syndrom i praktiken fortfarande med kortikosteroider (1 mg/kg kroppsvikt/dag). Detta beror på att diagnosen tidigt i utredningen ännu är oklar, kanske inte påtänkt, och snabb dämpning eftersträvas av den kraftiga inflammation som oftast är uppenbar vid insjuknandet. Dessutom är behandling med cytostatika och imatinib behäftad med sådana risker att diagnosen bör vara ordentligt underbyggd före start av sådan terapi.

Kortikosteroider ger oftast en snabb sänkning av hypereosinofilin och därmed minskad/upphörd skadeprocess i påverka-

de organ. Däremot uppnås sällan komplett remission, och långtidsbehandling (som ofta skulle bli aktuell) är som känt mindre lämplig. Vid bestående hypereosinofili trots kortikosteroidbehandling har cytostatika tidigare prövats, i första hand hydroxikarbamid, i andra hand vinkristin, etoposid och cyklofosfamid. I vissa fall har behandling med interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) visat sig effektiv [1].

I och med upptäckten av imatinibs tillämpning vid hypereosinofilt syndrom kommer behandlingsprinciperna för syndromet att ändras i grunden. Olika behandlingsstudier har visat att majoriteten av patienterna svarar på imatinibbehandling och ofta vid betydligt lägre dosering än den som används vid kronisk myeloisk leukemi. Vid hypereosinofilt syndrom räcker vanligen 100 mg imatinib dagligen; vid kronisk myeloisk leukemi krävs 400 mg [2]. Det har, som förväntat, framkommit att den övervägande andelen av HES-patienter är positiva för F/P-genen. Dock finns ett litet antal patienter utan påvisbar F/P-fusion hos vilka hypereosinofilin går i remission på imatinib, vilket ännu inte kan förklaras.

Omvänt finns F/P-positiva HES-patienter, som har liten eller ingen nytta av imatinib.

I fall med dåligt svar på imatinib, trots förekomst av F/P-genen, kan behandlingsförsök tänkas med andra generationens tyrosinkinashämmare som för närvarande genomgår klinisk prövning (dasatinib [Bristol-Myers Squibb] och AMN107 [Novartis]) [4].

**Prognos.** Behandling med imatinib vid hypereosinofilt syndrom beräknas vara långvarig, möjligen livslång. Prognosen för patienter med syndromet var tidigare dyster. En retrospektiv studie som granskade HES-fall mellan 1919 och 1973 visade en medianöverlevnad om 9 månader och en 3-årsöverlevnad på 12 procent, vilket troligen ger en bild av syndromets naturalförlopp. I en senare studie, där patienterna också blivit föremål för mer adekvat behandling, beräknades 5-årsöverlevnaden till 80 procent och 15-årsöverlevnaden till 42 procent [1]. Hur prognosen är för HES-patienter som får imatinibbehandling är oklar, men sannolikt kan ytterligare minskad såväl morbiditet som mortalitet förväntas.

### Möjligen en form av neoplas

Från fallbeskrivningen ser vi att hypereosinofilt syndrom ofta har en ospecifik sjukdomsbild, vilket innebär en svår differentialdiagnostik. LPK ingår i rutindiagnostik, och leukocytos vid svår sjukdom bör föranleda differentialräkning av vita blodkroppar. Vid upptäckt av höggradig hypereosinofili ( $>1,5 \times 10^9/l$ ) i kombination med svårförklarlig organpåverkan bör remiss skickas till hematolog eller hematologiskt intresserad invärtesmediciner för fortsatt handläggning innefattande ställningstagande till analys för F/P-genen och behandling med imatinib. Vid hypereosinofili utan organpåverkan bör i första hand reaktiv eosinofili misstänkas och diagnostiken inriktas på att avslöja bakomliggande åkomma.

Identifieringen av F/P-genen innebär att hypereosinofilt syndrom inte längre kan betecknas som idiopatiskt. Förekomsten av F/P-genen är troligen patognomon för syndromet, vilket innebär att detektion av denna vid hypereosinofili ger en säker HES-diagnos även om kriterierna enligt Cushid inte är uppfyllda. Det bör dock påpekas att några forskare har framfört att F/P-positivt hypereosinofilt syndrom kan bero på underliggande systemisk mastocytos [5, 6], en teori som avfärdas av andra forskare [7, 8].

Med hjälp av diagnostik mot F/P-genen finns också möjlighet att lättare särskilja primär och sekundär hypereosinofili. Ett exempel är den lymfoproliferativa sjukdomen lymfocytär HES,

som kliniskt liknar hypereosinofilt syndrom, men som ofta har ett mer benignt förlopp och kräver annan behandling [2].

Identifiering av klonal förekomst av F/P-genen vid hypereosinofilt syndrom väcker också frågan om syndromet ska klassas som neoplasi. Kronisk eosinofil leukemi har tidigare särskiljts från hypereosinofilt syndrom genom förekomst av klonala cytogenetiska förändringar i eosinofila granulocyter alternativt omogna former av eosinofila granulocyter (blaster) i pe-

riferit blod (>2 procent) eller benmärg (5–19 procent). F/P-positiv HES uppfyller nu ett av kriterierna för kronisk eosinofil leukemi, och diskussioner förs därför om huruvida denna form av hypereosinofilt syndrom ska klassas som kronisk eosinofil leukemi [4, 9].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004; 103(8):2879-91.
2. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy*. 2004; 59(7):673-89.
3. Schaller J, Burkland G. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *Med Gen Med*. 2001;3(5):9.
4. Coutre S, Gotlib J. Targeted treatment of hypereosinophilic syndromes and chronic eosinophilic leukemias with imatinib mesylate. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(1):23-31.
5. Pardanani A, Brockman SR, Pater-noster SF, Flynn HC, Ketterling RP, Lasho TL, et al. FIP1L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood*. 2004;104(10): 3038-45.
6. Pardanani A, Tefferi A. Imatinib targets other than bcr/abl and their clinical relevance in myeloid disorders. *Blood*. 2004;104(7):1931-9.
7. Bain BJ. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol*. 2004;77(1):82-5.
8. Bain BJ. Eosinophilic leukemia and idiopathic hypereosinophilic syndrome are mutually exclusive diagnoses. *Blood*. 2004;104(12): 3836; author reply 3836-7.
9. Cools J. The hypereosinophilic syndrome: idiopathic or not, that is the question. *Haematologica*. 2005; 90(5):582-4.

annons