



Diagnostiek en behandeling van het hypereosinofiel syndroom

P. Mutsaers

Disclosure belangen Pim Mutsaers

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• Geen • Geen • Geen

Casus

- 30 jaar
- Reden verwijzing: steroid afhankelijke iHES
- VG:
- Reeds enkele jaren moeizaam te behandelen astma
- 2008: sialodochitis fibrinosa
- 2012 VATS ivm bronchiectasien
- 2014 iHES

Casus

- Anamnese
 - Sinds enkele jaren astma. Steroid afhankelijk(30 mg/dag)
 - Maagklachten
 - Intermitterende huidafwijking
 - Geen B-symptomen
 - Geen allergieën.
- Onderzoek
 - Cushingoid. Geen huidafwijkingen. Geen lymfadenopathie
- Aanvullend
 - Eosinofielen $2.0 \times 10^6/L$. Rest bloedbeeld normaal
 - Tryptase niet verhoogd
 - ANCA niet aantoonbaar
- GDS: eosinofiele gastritis/esofagitis

Beenmerg onderzoek

Beenmergmorfologie:

Beenmerg met toename van eosinofielen tot 15%.

Beenmergimmunologie:

Geen monoclonale B- of T-cel populatie aantoonbaar.

Beenmergcytogenetica:

46 XX

FISH geen deletie 4q 12 leidend tot FIP1L1-PDGFR alfa-fusie,
geen PDGFR Beta-re-arrangement.

C-KIT-mutatie negatief.

Beenmerg moleculaire diagnostiek

JAK2/CALR negatief

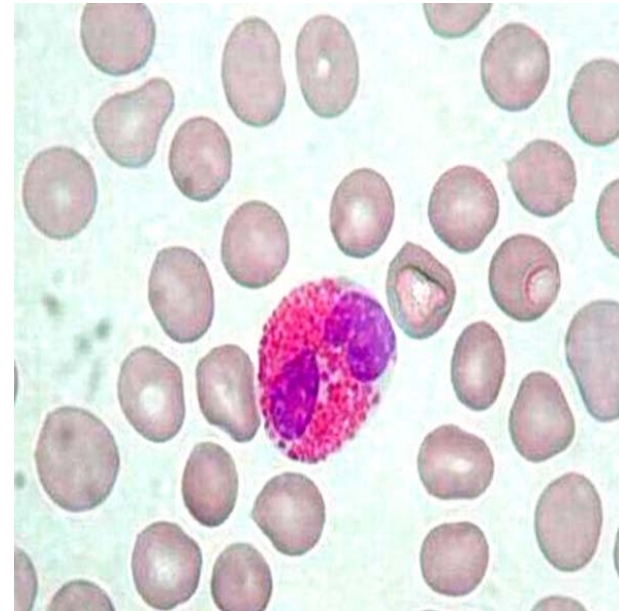
BCR ABL niet aantoonbaar

PA botbiopt:

Normale celrijkdome, ca 15% eosinofielen zonder aanwijzingen voor MDS, NHL, MPN.

Diagnose

- Idiopathisch hypereosinofiel syndroom
- Onvoldoende respons op steroiden
- Verwijzing EMC



Patiënt

- 30 jarige vrouw
 - Late onset, steroïde afhankelijk astma
 - Intermitterende huidafwijkingen
 - Eosinofiele esofagitis met milde perifere eosinofilie
 - Bij aanvullend onderzoek geen aanwijzingen voor infectie, AIZ, MPN, lymfatische maligniteit

- Revisie PA VATS: eosinofilie. Geen vasculitis. Geen granulomen
- Echo cor: geen aanwijzingen voor Löffler's endocarditis of trombose
- IL-5 spiegel: 25 pg/L (< 10 pg/L)
- TCR genherschikking PB: kleine klonale T-cel populatie
 - (CD3+, CD4-, CD5-CD8+, 2% van leukocyten)

- Conclusie
 - Hypereosinofilie met weefselinfiltratie
 - Geen myeloproliferatieve genese
 - Klonale T-cel populatie zonder aanwijzingen voor T-NHL
 - IL-5 overproductie
- Diagnose:
 - Lymphocyte variant hypereosinophilic syndrome(L-HES)
- Start mepolizumab (anti IL-5) via longarts SFG
 - Goede respons
 - Na een kuur steroiden gestaakt

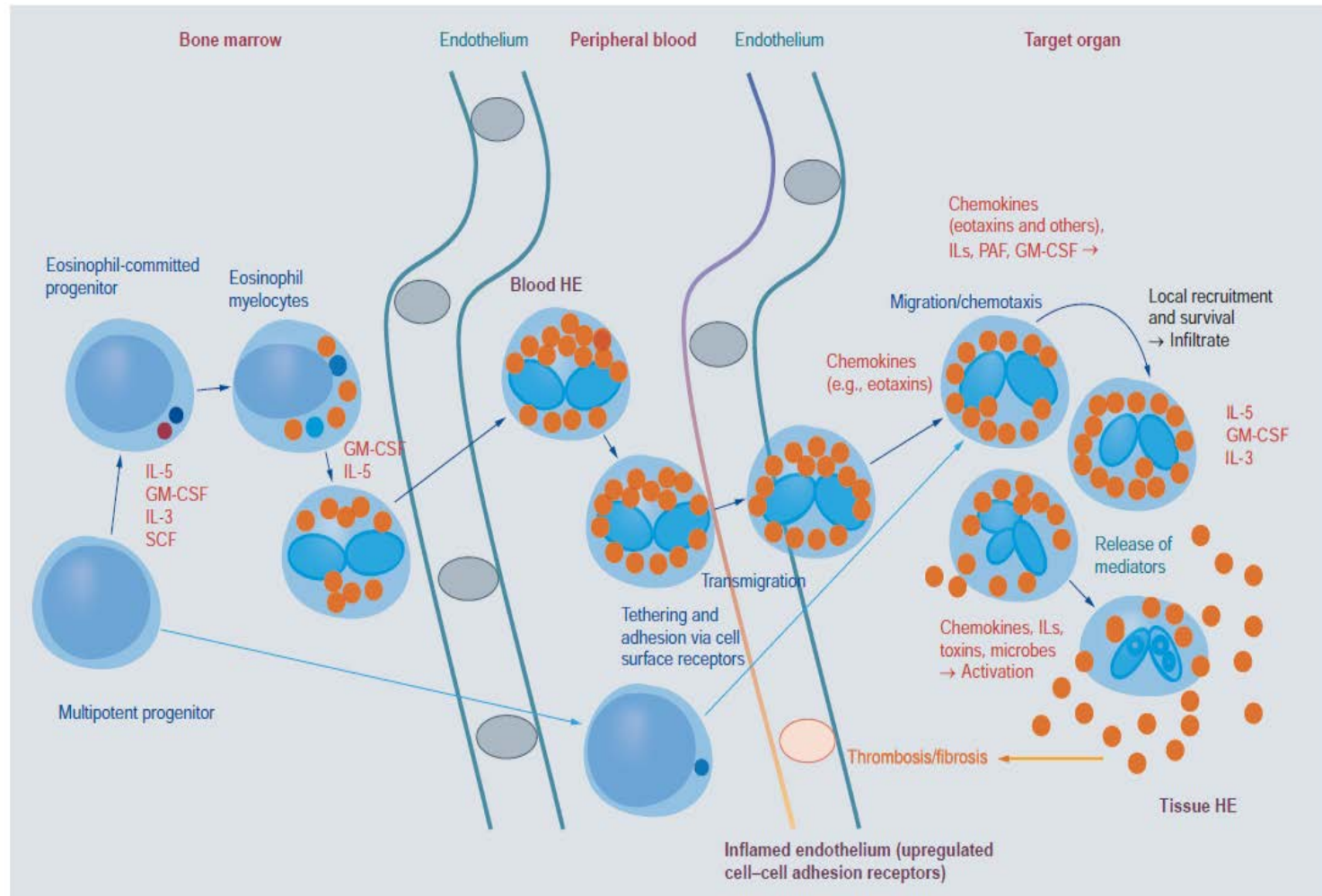
Eosinofilie



Analine kleurstof (1856)

Ehrlich 1879

Eosinofiele granulocyt



Eosinofiele granulocyt

Cytokines

IL-2, IL-3, IL-4, IL-5
IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF α / β
GM-CSF, TNF α / β , IFN γ and IL-12

Growth Factors

Heparin-Binding epidermal Growth Factor-like
binding protein (HB-EGF-LBP)
Nerve growth factor
stem cell factor
PDGF
VEGF
SCF

Lipid Mediators

Leukotrienes-LTD4, LTE4
'Prostaglandins-PGE1, PGE2
15-HETE
Platelet Activating factor

Neuro-mediators

Substance P
NGF
VIP

Chemokines

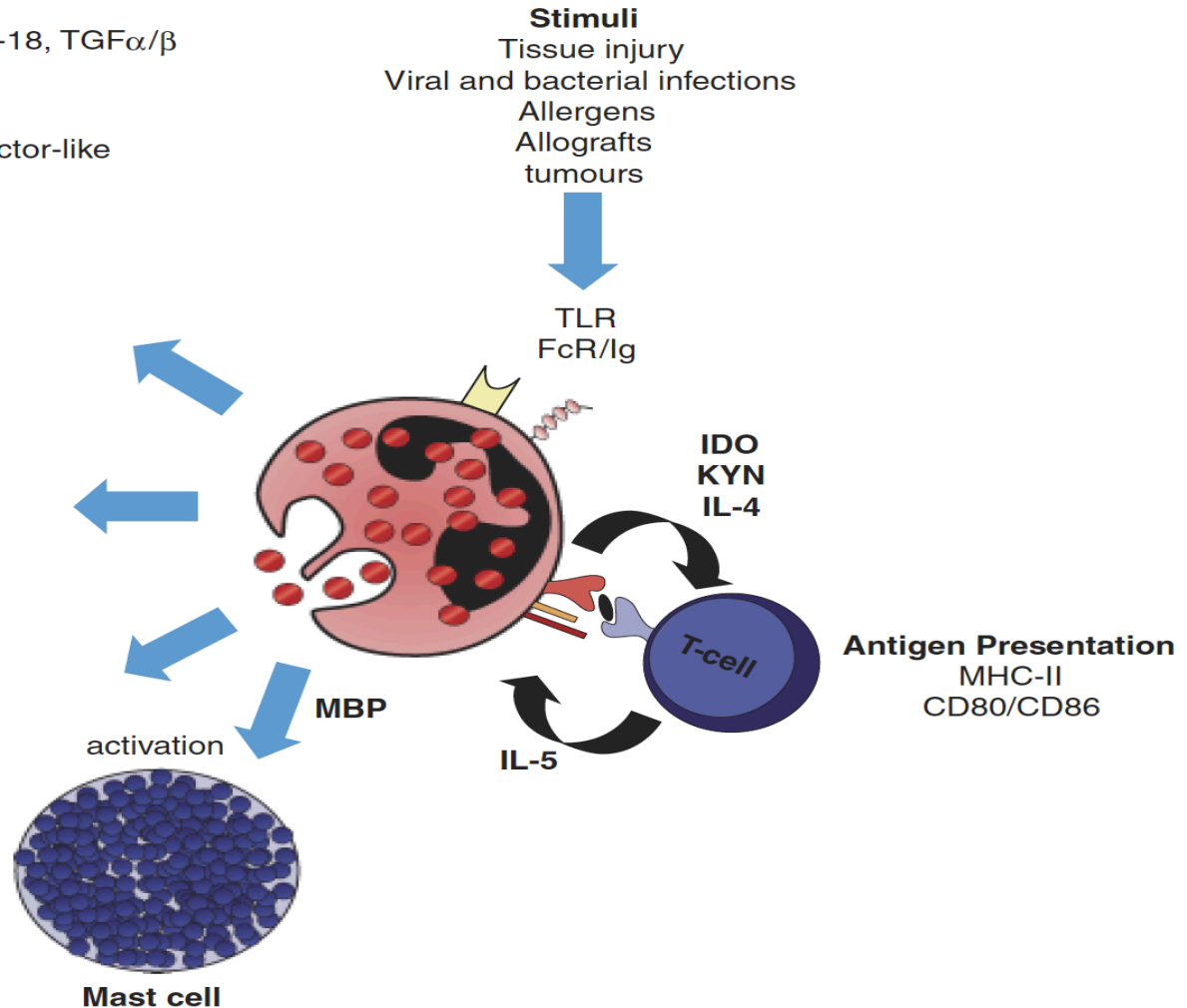
CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES
CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2
CCL11/eotaxin-1, CCL13/MCP-4
IL-8

Cytotoxic secretory products

EPO
MBP
ECP
EDN | ribonucleases

Others

MMP-9



- Eerste classificatie uit 1968 door Hardy & Anderson
 - Langdurige eosinofilie zonder aanwijsbare oorzaak
- Tweede classificatie in 1975 door Chusid
 - Persisterende eosinofilie boven 1.5×10^9
 - Geen infectieuze, allergische of andere aanwijsbare oorzaak
 - Aanwijzingen voor weefselschade

TABLE I. Definition of HE and HES

Proposed term	Proposed abbreviation	Definition and criteria
Blood eosinophilia	—	$>500 \text{ Eosinophils} \times 10^9/\text{L blood}$
Hypereosinophilia	HE	$>1500 \text{ Eosinophils} \times 10^9/\text{L blood}$ on 2 examinations (interval $\geq 1 \text{ month}^*$) and/or tissue HE defined by the following [†] : 1. Percentage of eosinophils in BM section exceeds 20% of all nucleated cells and/or 2. Pathologist is of the opinion that tissue infiltration by eosinophils is extensive and/or 3. Marked deposition of eosinophil granule proteins is found (in the absence or presence of major tissue infiltration by eosinophils).
Hypereosinophilic syndrome	HES	1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled* and 2. Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE[†] and 3. Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage.
Eosinophil-associated single-organ diseases		1. Criteria of HE fulfilled and 2. Single-organ disease (see Table III and Tables E4 and E5 for specific entities)

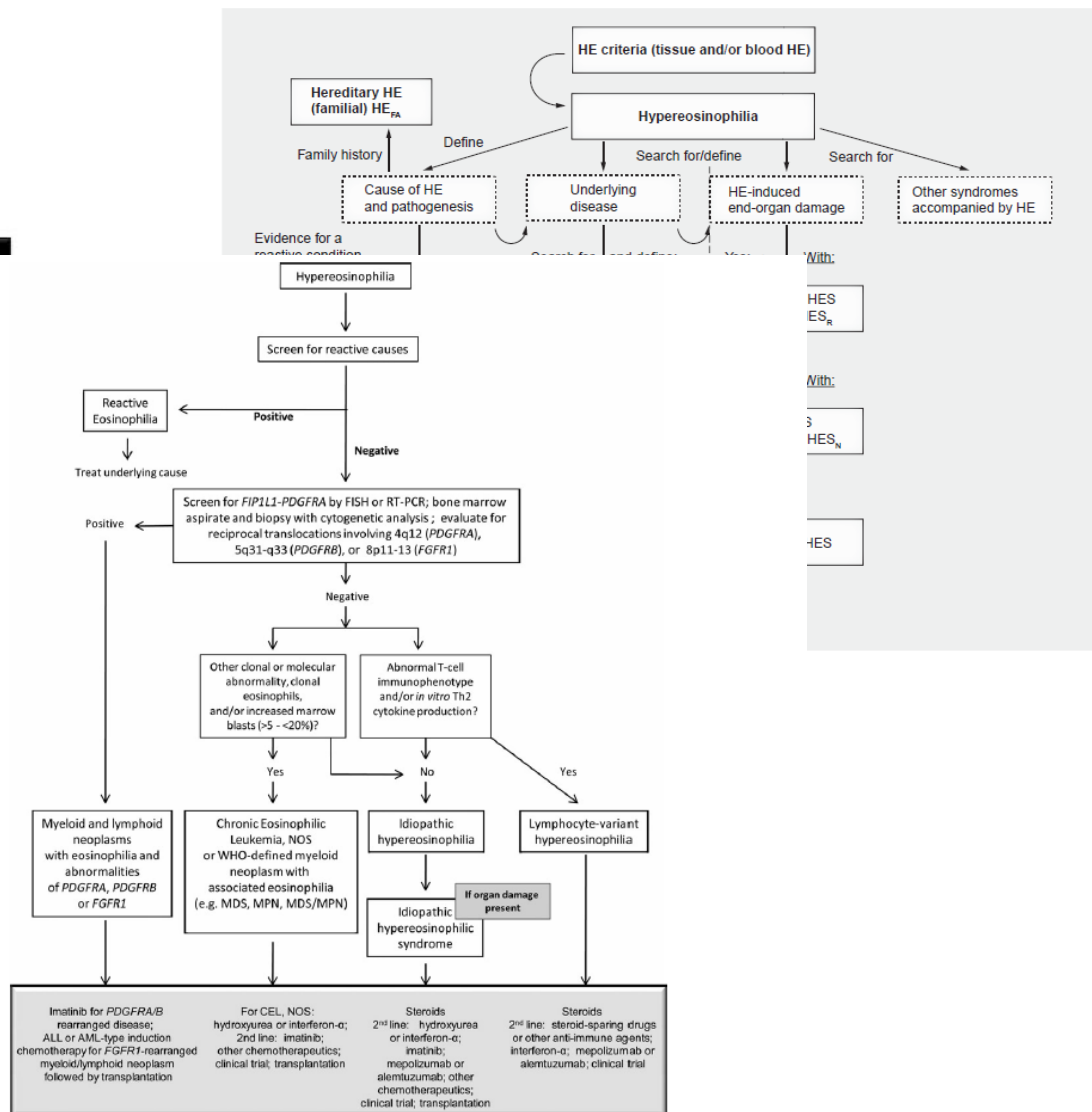
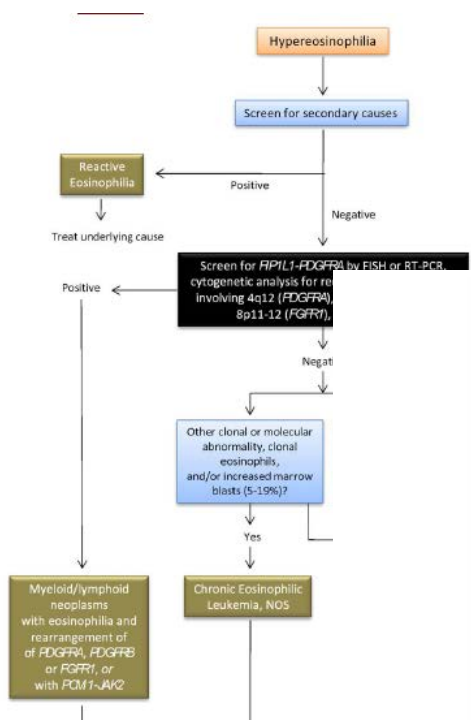
THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

¹Department of Pathology, Stanford University, Stanford, CA; ²Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ³Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Institute of Pathology, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; ⁶Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁷Comprehensive Cancer Center, James Cancer Hospital and Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH; ⁸Department of Molecular Medicine, University of Pavia, and Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁹Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL

Work up



Classificatie naar etiologie

- Primair als onderdeel van klonale myelopoiese
 - Myeloid met PDGFRa/b rearrangement, MPN, MPN/MDS, CEL
- Secundair/reactief
 - Aan niet clonale etiologie
Infecties/medicatie/allergie/autoimmuunziekten
 - Aan clonale etiologie
 - Cytokine gestuurd IL-5 of IL-3 bij bijvoorbeeld lymfoom, ALL/AML, solide maligniteit
- Idiopathisch

Table 2. Organ involvement in hypereosinophilic syndrome

Organ system	Cumulative frequency from 3 studies, % *	Examples of organ-specific manifestations
Hematologic	100	Leukocytosis with eosinophilia; neutrophilia, basophilia, myeloid immaturity, immature and/or dysplastic eosinophils; anemia, thrombocytopenia or thrombocytosis, increased marrow blasts, myelofibrosis ^{19,21}
Cardiovascular	58	Cardiomyopathy, ^{28,29} constrictive pericarditis, ^{30,31} endomyocarditis, ^{32,33} mural thrombi, ^{27,34} valvular dysfunction, ^{27,35,36} endomyocardial fibrosis, ^{37,38} myocardial infarction ³⁹
Dermatologic	56	Angioedema, ⁴⁰ urticaria, ⁴⁰ papules/nodules, ⁴⁰ plaques, ⁴¹ aquagenic pruritis, ⁴² erythroderma, ⁴³ mucosal ulcers, ⁴⁴ vesicobullous lesions, ⁴⁵ microthrombi, ^{46,47} vasculitis, ⁴⁸ Wells syndrome ⁴⁹
Neurologic	54	Thromboembolism, ⁵⁰ peripheral neuropathy, ^{50,51} encephalopathy, ^{50,52} dementia, ^{53,54} epilepsy, ⁵⁵ cerebellar disease, ⁵⁶ eosinophilic meningitis ⁵⁷
Pulmonary	49	Pulmonary infiltrates, ^{9,58} effusions, ^{9,59} fibrosis, ⁴ emboli, ⁶⁰ nodules/focal ground glass attenuation, ⁶¹ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ⁶²
Splenic	43	Hypersplenism, infarct ⁶³
Liver/gallbladder	30	Hepatomegaly, ⁶⁴ focal or diffuse hepatic lesions on imaging, ⁶⁴ chronic active hepatitis, ⁶⁵ hepatic necrosis, ⁶⁶ Budd-Chiari syndrome, ⁶⁷ sclerosing cholangitis, ⁶⁸ cholecystitis, ⁶⁹ cholestasis ⁷⁰
Ocular	23	Microthrombi, ⁷¹⁻⁷³ choroidal infarcts, ⁷² retinal arteritis, ⁷³ episcleritis, ⁷⁴ keratoconjunctivitis sicca, ⁷⁴ Adie syndrome (pupillonia) ⁷⁵
Gastrointestinal	23	Ascites, ⁷⁶ diarrhea, ⁷⁷ gastritis, ⁷⁸ colitis, ^{69,78} pancreatitis ⁷⁷
Musculoskeletal	N/A	Arthritis, ^{79,80} effusions, ⁸⁰ bursitis, ⁸¹ synovitis, ⁸² Raynaud phenomena, ⁸³ digital necrosis, ⁸⁴ polymyositis/myopathy ^{85,86}
Renal	N/A	Acute renal failure with Charcot-Leyden crystalluria, ⁸⁷ nephrotic syndrome, ⁸⁸ immunotactoid glomerulopathy, ⁸⁹ crescentic glomerulonephritis ⁹⁰

Modified from Weller and Bubley²¹ and from Brito-Babapulle¹⁷ with permission from Elsevier.

N/A indicates not available.

*Data are taken from Fauci et al,⁴ Spry et al,¹⁹ and Lefebure et al.²⁰

Work-up

- Uitsluiten reactieve oorzaken
 - Infecties, AIZ, allergie, medicatie etc.

- Indien niet reactief/secundair
 - M-HES

 - L-HES

- Eventueel uitsluiten solide maligniteit

Diagnostiek

- Moleculair onderzoek op PB
 - PDGFRA/b, FGFR3
 - Volledige MPN panel
 - JAK2, CALR, BCR/Abl, c-MPL, D816V
- T-cel genherschikking op perifere bloed
- Beenmerg met morfologie, immunologie, TCR gen herschikking, cytogenetica en biopt
- In kaart brengen van eindorgaanschade
 - Echo cor

Echo cor

- Cardiale schade meest voorkomende oorzaak mortaliteit
- 247 patiënten HES, 19 jaar follow-up, Mayo Clinic.
 - 23 doden, waarvan 15 bekende doodsoorzaak
 - 33 % direct cardiac death

Table 1

Causes of death by system in 15 hypereosinophilic syndrome patients.

Cause of death	Peak eosinophils within 4 months of death	No. (%)
Cardiac dysfunction		5 (33)
^a Complete heart block	Unknown	
^a Eosinophilic myocarditis	$4.96 \times 10^9/L$	
^a Eosinophilic myocarditis/ischemic cardiomyopathy	Unknown	
^a Sudden cardiac death	$5.10 \times 10^9/L$	
^a Cardiomyopathy	Unknown	
Infection		3 (20)
Pneumonia	Unknown	
Cellulitis	Unknown	
Salmonella bacteremia	Unknown	
Malignancy		3 (20)
Multiple myeloma	Unknown	
Lung cancer, patient #1	$0.31 \times 10^9/L$	
Lung cancer, patient #2	$1.45 \times 10^9/L$	
Thromboembolic phenomena		2 (13)
^a Multiple embolic infarcts	$9.0 \times 10^9/L$	
^a Pulmonary embolism	$3.23 \times 10^9/L$	
Vascular disease		2 (13)
Pulmonary vasculitis	Unknown	
Arteriosclerotic vascular disease	Unknown	

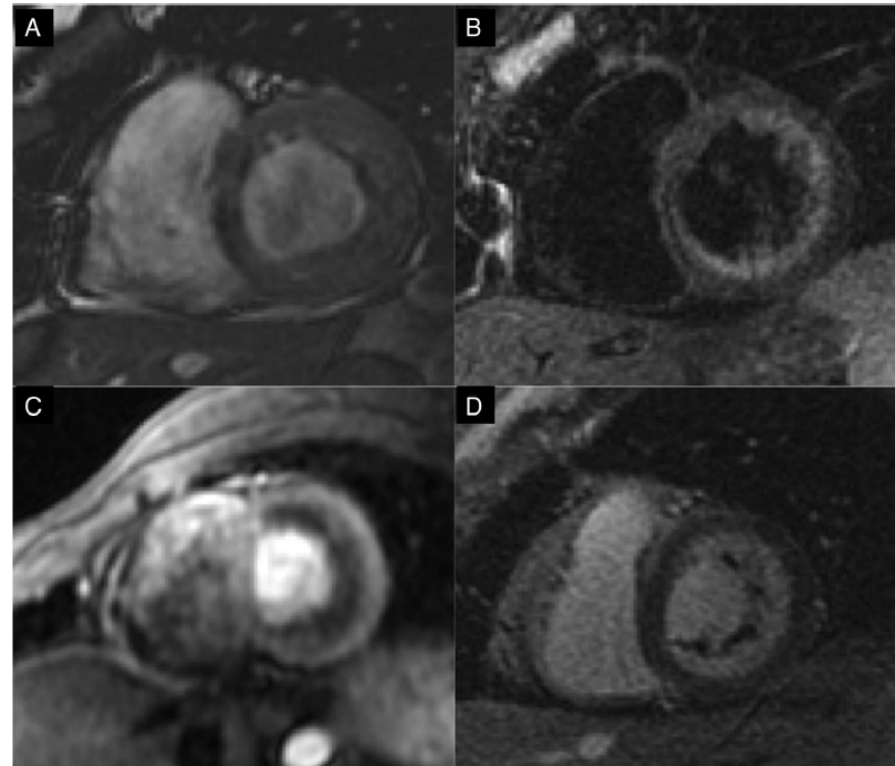
^a Death presumed secondary to hypereosinophilic syndrome.

Cardiale pathologie bij HES

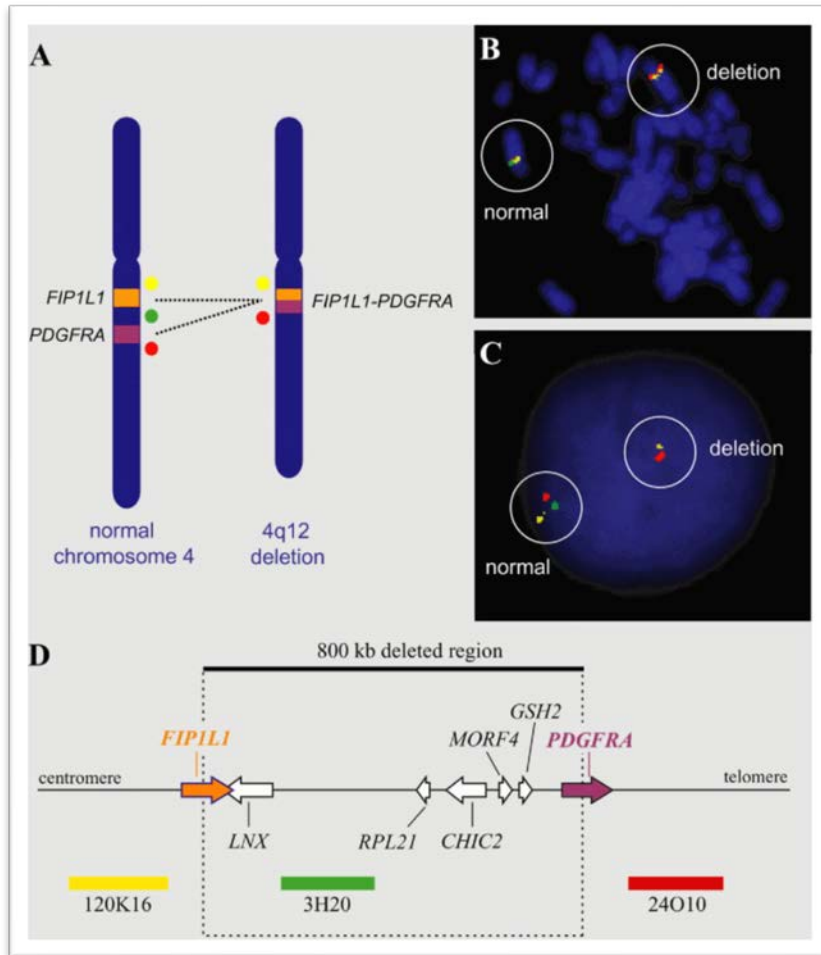
Table 3 Stages of cardiac pathology in HES

Stages of cardiac involvement in HES	Characterisation of stage
Acute necrosis	Eosinophilic myocarditis with eosinophilic and lymphocytic infiltration. Myocardial necrosis and apoptosis with rare microembolic phenomena. Typically no other cardiac symptoms. Rarely can exhibit a fulminant course.
Thrombotic stage	Thrombus along damaged endocardium. Thrombi within apices of one of both ventricles, and can encroach on base of the heart into the subvalvular regions. Embolic phenomena can occur.
Fibrotic stage	Thrombi are replaced by fibrosis. Scarring occurs. Restrictive cardiomyopathy with signs and symptoms of left or right sided heart failure. Fibrosis that occurs at the base of the heart can lead to valvular regurgitation.

HES, hypereosinophilic syndrome.



FIP1L1/PDGFRα



- Deletie van chromosoom 4q12
 - Fusie eiwit *FIP1L1-PDGFRα* met tyrosine kinase activiteit
- Klinisch overlap met ISM
 - tryptase verhoogd
 - Monoklonale mastcellen
 - Merg fibrose
- Zeldzaam
 - 11-56% van iHES
- Uitermate goede respons op imatinib 100 mg per dag

MPN

- CML
 - *BCR/AbI1*
- MPN
 - PV, ET, MF
- CEL
 - Blasten > 2% PB of > 5% in BM.
 - Klonale hematopoiese
 - Exclusie overige MPN

Lymphocyte variant HES(L-HES)

- Definitie:
 - Eosinofilie zonder MPN of rearrangement van PDGFRA/B
 - Klonale T-cel populatie in bloed of beenmerg zonder aanwijzingen voor T-NHL
 - Vaak Th2 signatuur
- Eerste case :
 - Onverklaarde eosinofilie, huidafwijkingen en klonale T-cel populatie met hoge IL-5 productie

Table 4. Summary of T-cell HES studies.

Parameter	Roufosse <i>et al.</i> ⁷ N=9 (%)	Simon <i>et al.</i> ⁸ N=60	Roche-Lestienne <i>et al.</i> ¹¹ N=35	Galimberti <i>et al.</i> ¹⁰ N=14	Vaklavas <i>et al.</i> ⁹ N=99	This report N=42
Clonal T cells	44	27	30	71.4	14	42.8
LPD	Yes	Yes	ND	ND	Yes	Yes
Population TCR ⁺ /FIP ⁺	ND	ND	NO	Yes	NO	Yes
Serum IL-5	↑↑↑*	ND	↔	↑	ND	↔
Serum IgE	↑↑	↑↑	ND	ND	↑↑	↑
Organ involvement	Skin	Skin	ND	Skin, spleen	Skin	Skin

LPD: lymphoproliferative disorder; ND: no data; ↑slightly elevated; ↑↑markedly elevated; ↑↑↑significantly high; ↔normal range; *in 1 out of 4 patients.

- Huid meest frequent aangedaan, soms als enige orgaan
- Multisysteem betrokkenheid, ook cardiaal
- Risico op T-NHL 12-20 % met mediane follow-up van 8 jaar

Behandeling

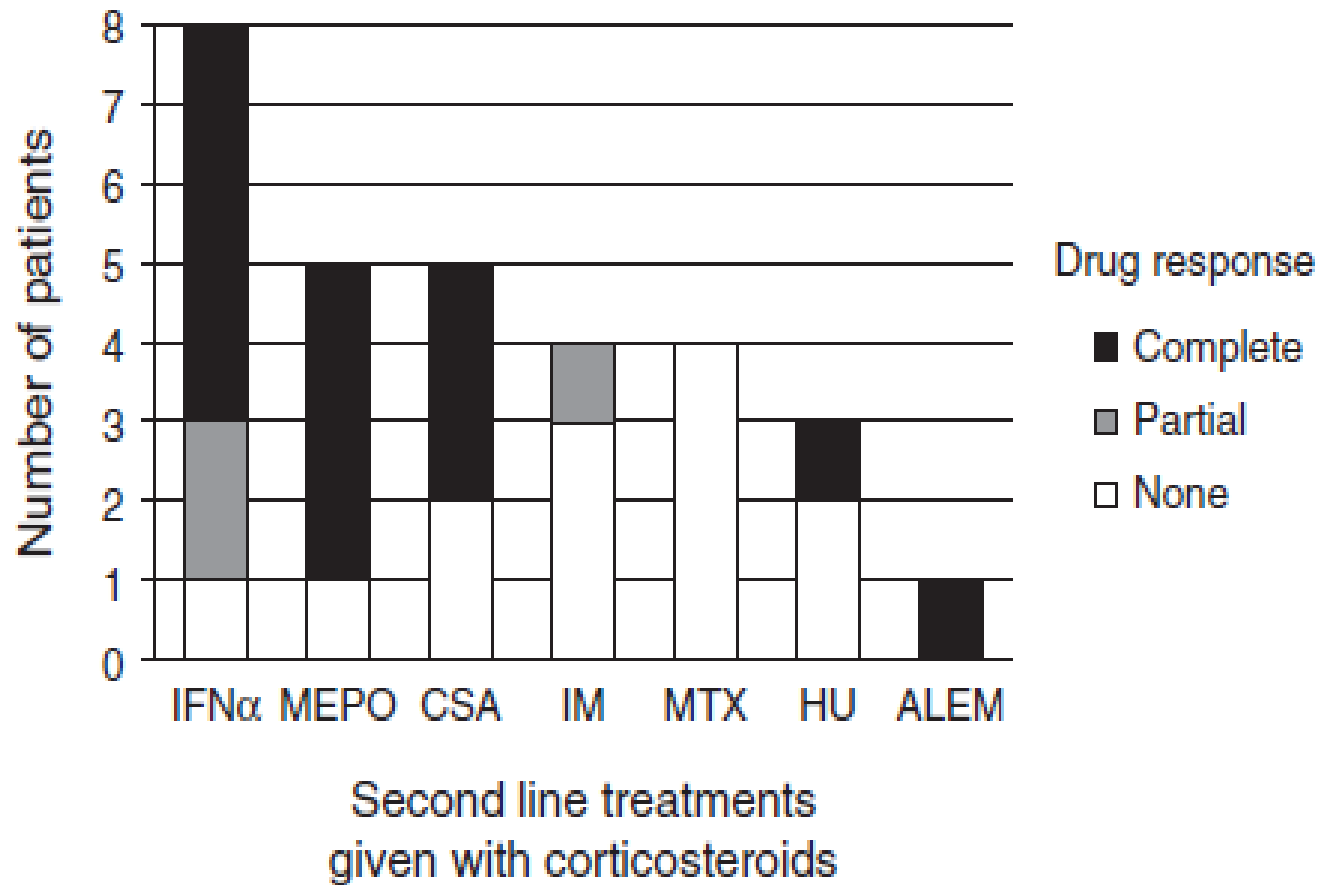
- PDGFRa/b rearrangement:
 - met imatinib, 100 mg 1dd

- Bij FIP1L1- patiënten met M-HES features
 - Imatinib trial 400 mg 1dd1, > 4 weken. Respons 6-60%. Klion. 2015
 - Prednisolon bij M-HES vaak van korte duur
 - Alternatieven
 - Hydrea, Interferon
 - 30 % respons. Soms combinatie met low-dose hydrea

Behandeling

- Bij iHES
 - Prednisolon 0.5-1 mg/kg
 - Respons vaak kortdurend, bij M-HES vaak matige respons
 - frequent relapse tijdens taperen
 - Vaak afhankelijk van 10-25 mg/dag
 - NB: ivermectine bij spoed en verdenking op parasitaire infectie
- L-HES
 - Geen specifieke behandeling voor L-HES
 - Naar analogie van HES
 - 0.5-1 mg/kg, snel afbouwen
 - Snel steroidspaarder introduceren
- MPN behandelen volgens MPN richtlijnen

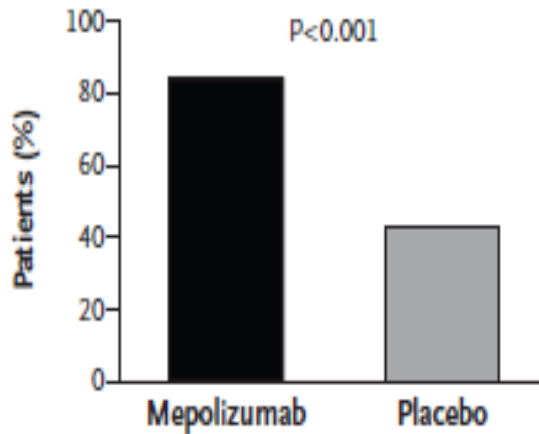
Steroid sparende therapie



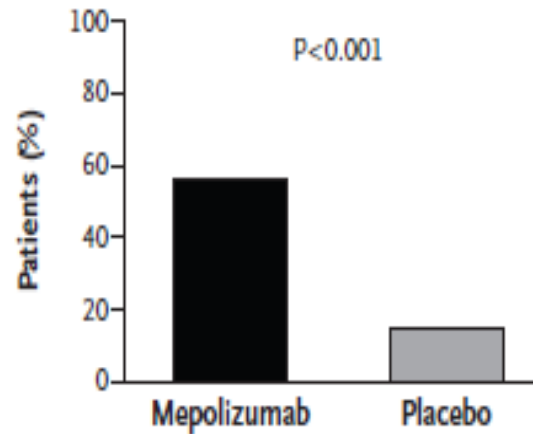
- Anti IL-5
- Interfereert op binding tussen IL-5 en receptor
- Dubbel blind, placebo gecontroleerde RCT
- 85 patiënten
 - 20-60 mg prednisolon per dag
- Primair eindpunt
 - Reductie steroiden < 10 mg/dag

Mepolizumab

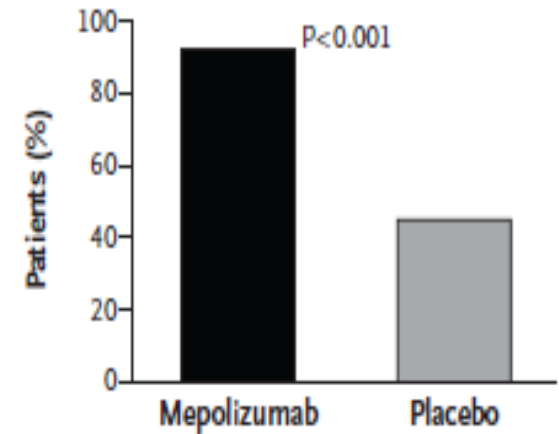
A Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 8 Consecutive Wk



B Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 24 Consecutive Wk



C Blood Eosinophil Count of $< 600/\mu\text{l}$ for ≥ 8 Consecutive Wk



Mepolizumab in L-HES

- Retrospectief gekeken naar L-HES in cohort
- 13 van 63 beschikbare patiënten
- CD3-, CD4+ dominante fenotype
 - 7 in mepolizumab groep
 - 6 in placebogroep

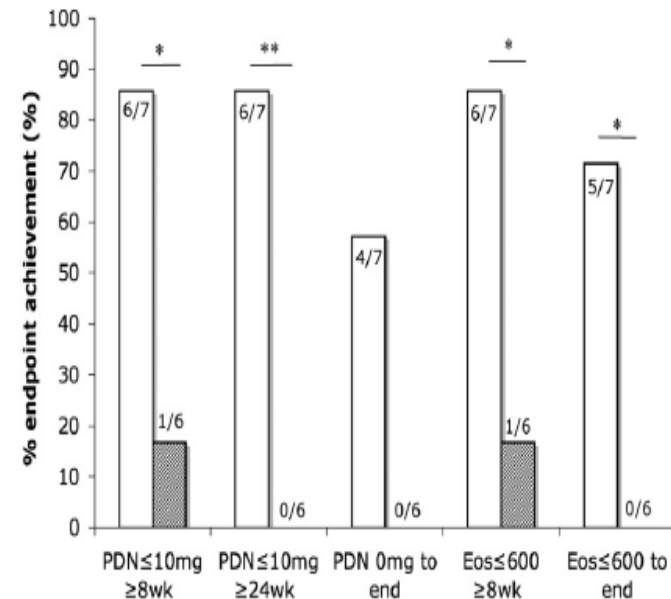


FIG 2. Superiority of mepolizumab over placebo in patients with L-HES. The response rate of patients with L-HES to mepolizumab versus placebo is shown; *white bars* represent the mepolizumab treatment arm, and *hatched bars* represent the placebo treatment arm. PDN, Prednisone; wk, week; Eos, blood eosinophil level. * $P < .05$; ** $P < .005$. For PDN 0 mg until end of study, 2-sided P value is .07 and 1-sided P value is .049 using the Fisher exact test.

- Monoclonaal anti-CD52
 - CD52 aanwezig op eosinofiele granulocyt
- 11 patiënten met ernstige refractaire HES
- Mediaan 4 eerdere behandelingen
 - TKI, IFN, CS, etc
- 2 patiënten CMV reactivatie
- 1 patiënt EBV gerelateerd DLBCL

Table 2. Response to alemtuzumab therapy

No. patients achieving CHR (%)	10 (91%)
Time to CHR (median and range)	2 (0.5-5) wk
Treatment cycles to CHR (median and range)	1 (1-2) cycle
CHR duration (median and range)	3 (1.5-17+) mo

Samenvatting

- Primair versus secundair
- Sluit secundaire oorzaken uit
- Indien geen secundaire eosinofilie
 - Volledige work-up
 - Cave steroiden gebruik
- FIP1L1/PDGFR mutaties zeldzaam maar relevant

Samenvatting

- L-HES 14-44% van de iHES
 - **TCR genherschikking noodzakelijk**
 - Soms seriële bepalingen
 - Lifetime risico op NHL ongeveer 12-20 %
 - Sluit Non-Hodgkin lymfoom uit (huid)

- Altijd eindorgaanschade in kaart brengen en behandelen
 - **Vergeet het hart niet**
 - Antistolling

Samenvatting

- Behandeling iHES met steroïden met snelle toevoeging steroïd spaarder
 - Streef AEC < 1.5 maximaal
 - Interferon, hydrocortison wisselende respons
 - Overweeg imatinib
 - Mepolizumab superieur voor refractaire HES/L-HES

- Bij onvoldoende respons alemtuzumab te overwegen

Beloop patient

- Verlies respons mepolizumab
- Nieuwe diagnostiek PB, BM en CT
 - Kleine toename kloon, geen NHL
- Start interferon 135 mcg/kg 1x per week
 - Wederom goede klinische en hematologische respons
 - Echter korte duur
 - BM en GDS met eosinofilie
- Interferon gestaakt en gestart met hydroxycarbamide 3dd. (1500, 1000, 1500)
- Nu gestart met reslizumab

Vragen

- Bij onbegrepen of refractaire eosinofilie
 - P. mutsaers@erasmusmc.nl