

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 Kyrzcz-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 zaszadowe (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 $15\text{--}20 \times 10^9/L$ 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. rearanzacji 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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328119>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328119>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)