

Hypereosinofiel syndroom

Pim Mutsaers
Paul van Daele

Disclosures Pim Mutsaers

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen

Disclosures Paul van Daele

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen

Casus 1

- 30 jaar, verwezen uit ander ziekenhuis
- Reden verwijzing: steroid afhankelijke iHES

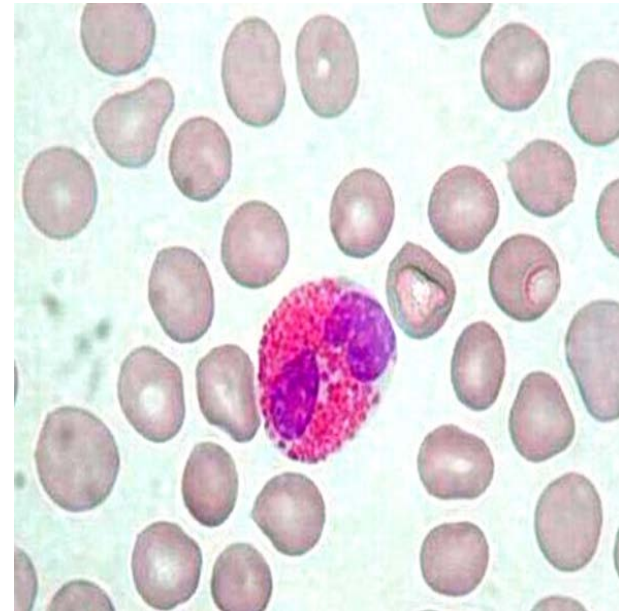
- VG:
- Reeds enkele jaren moeizaam te behandelen astma
- 2012 VATS ivm bronchiectasien
- 2014 iHES

Casus

- Anamnese
 - Sinds enkele jaren astma. Steroid afhankelijk(30 mg/dag)
 - Maagklachten
 - Intermitterende huidafwijkingen
- 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
- BM: Eosinofilie(25%) Verder geen afwijkingen

Diagnose

- Idiopathisch hypereosinofiel syndroom
- Steroidafhankelijk en bovendien zwanger
- 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
- Diagnose: ?

Patiënt

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

Patiënt

- Conclusie
 - Hypereosinofilie met weefselinfiltratie
 - Klonale T-cel populatie zonder aanwijzingen voor T-NHL
 - IL-5 aantoonbaar

- Diagnose: ?
 - Lymphocyte variant hypereosinophilic syndrome(L-HES)

- Behandeling?

- Start mepolizumab (anti IL-5) via longarts
 - Goede respons
 - Na een kuur steroïden gestaakt

Lymphocyte variant HES(L-HES)

- Definitie:
 - HE/HES zonder MPN of re arrangement van PDGFRA/B
 - Klonale T-cel populatie in bloed of beenmerg zonder aanwijzingen voor T-NHL

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

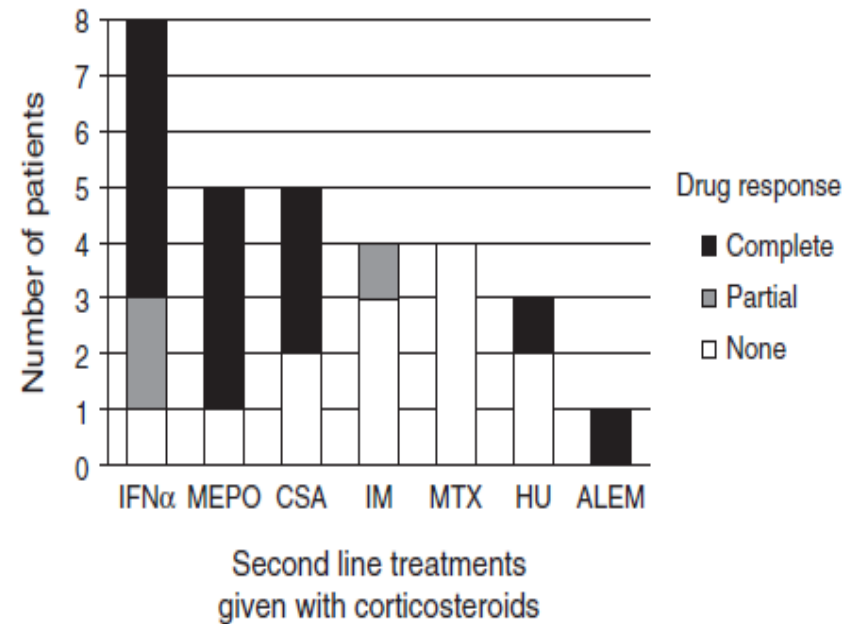
Behandeling L-HES

- Geen studie specifiek voor L-HES

- Prednisolon
 - 0.5-1 mg/kg
 - Snel afbouwen

- Vroeg starten met steroidsparende therapie

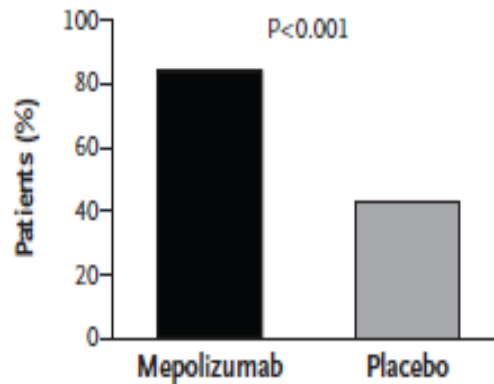
Steroid sparende therapy



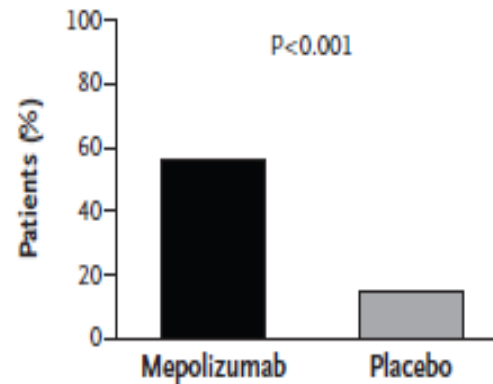
Mepolizumab

- Anti IL-5
- Placebo gecontroleerde studie

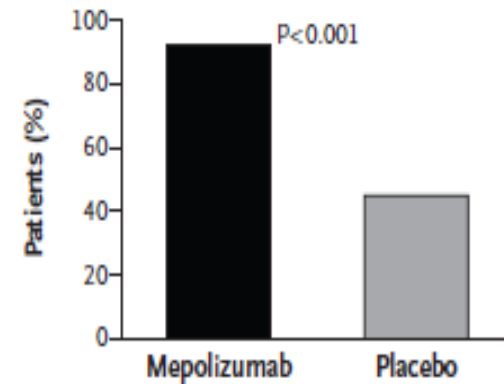
A Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 8 Consecutive Wk



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

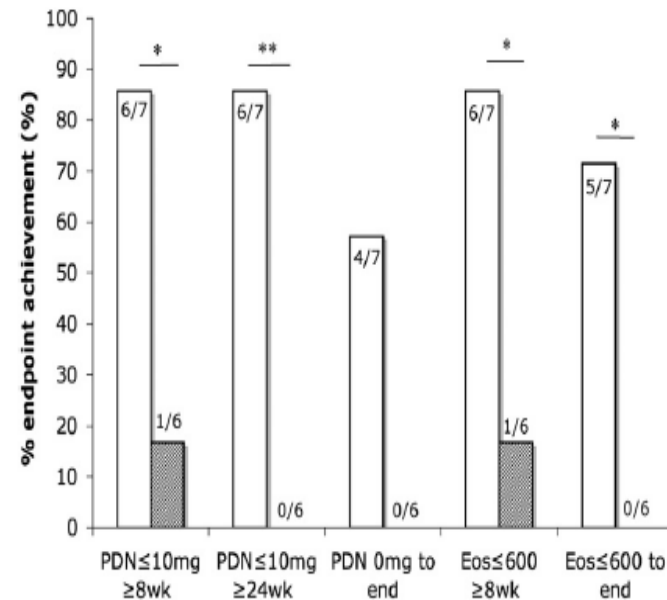


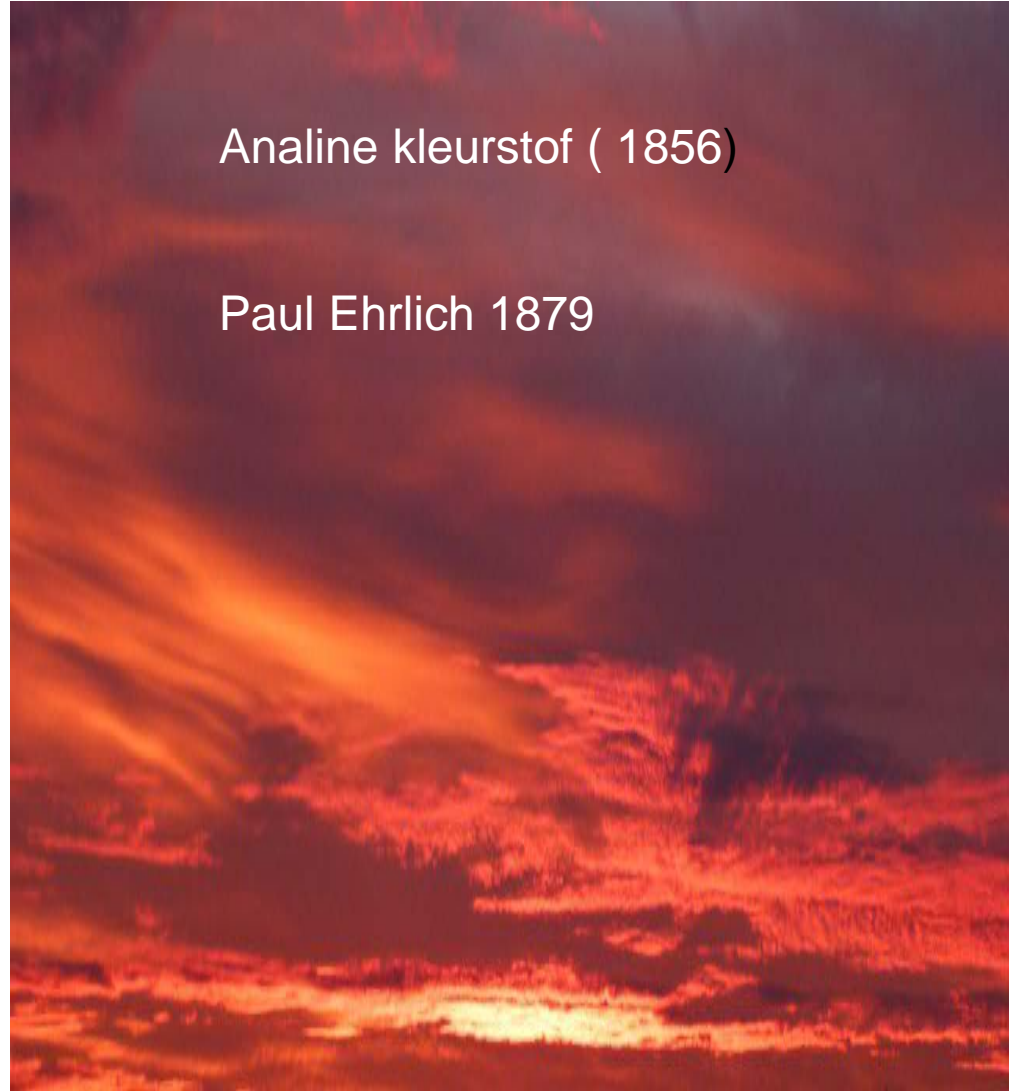
FIG 2. Superiority of mepolizumab over placebo in patients with L-HES. The response rate of patients with L-HES to mepolizumab versus placebo is shown; *white bars* represent the mepolizumab treatment arm, and *hatched bars* represent the placebo treatment arm. PDN, Prednisone; wk, week; Eos, blood eosinophil 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.

Eosinofilie

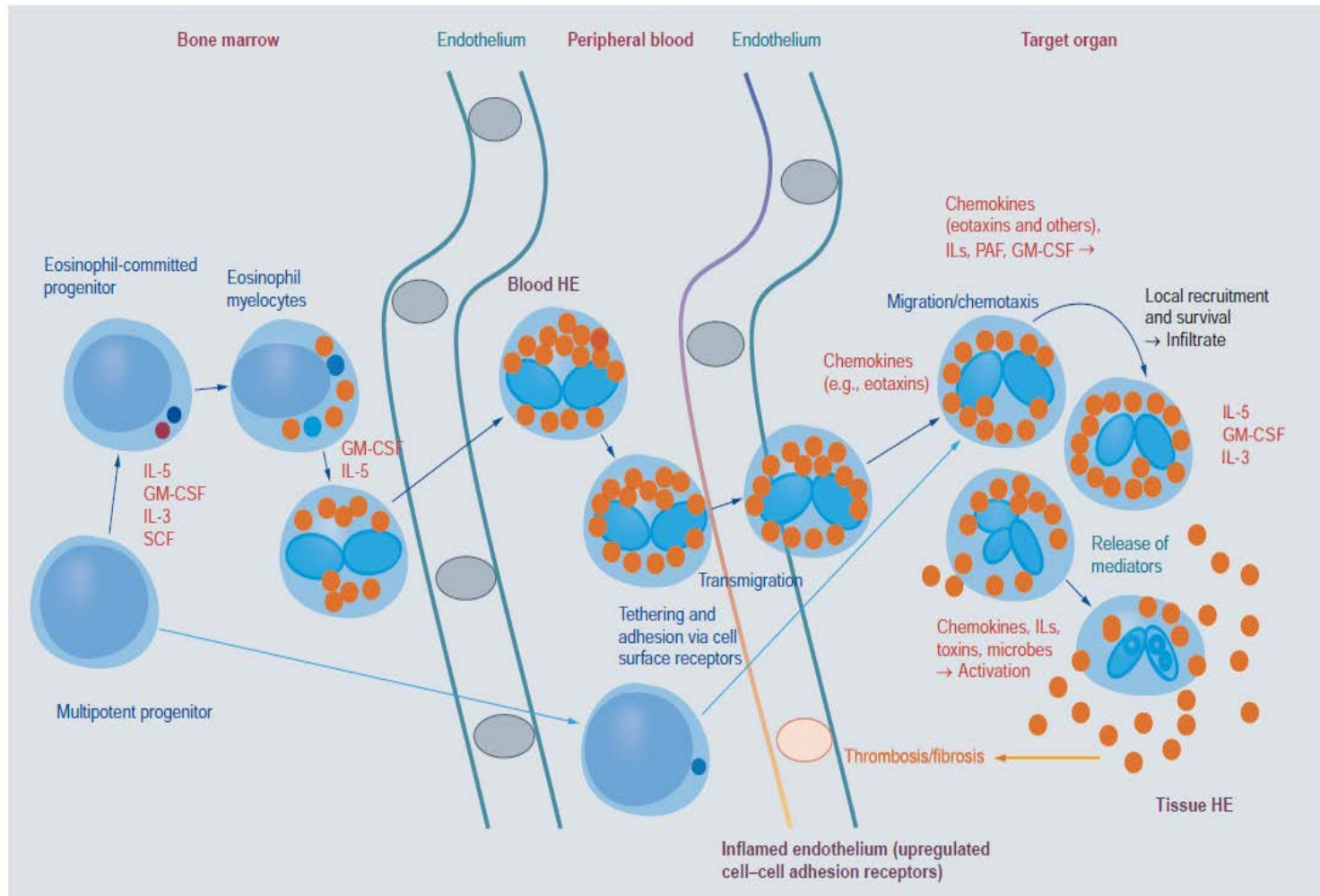


Analine kleurstof (1856)

Paul 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

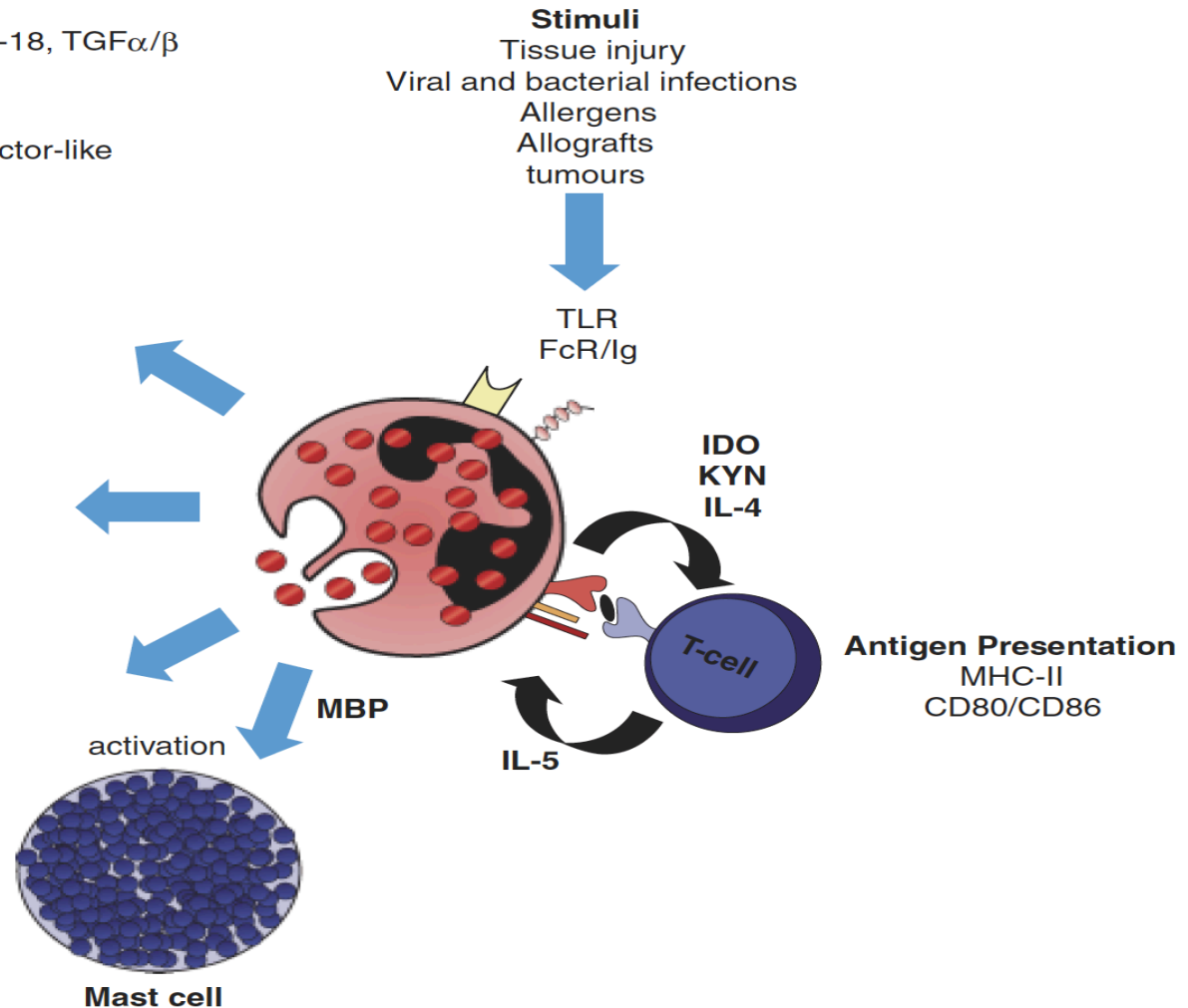
CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES
CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2
CCL11/eotaxin-1, CCL13/MCP-4
IL-8

Cytotoxic secretory products

EPO
MBP
ECP
EDN | ribonucleases

Others

MMP-9



Definitie HES

TABLE I. Definition of HE and HES

Proposed term	Proposed abbreviation	Definition and criteria
Blood eosinophilia	—	>500 Eosinophils $\times 10^9/L$ blood
Hypereosinophilia	HE	>1500 Eosinophils $\times 10^9/L$ blood on 2 examinations (interval ≥ 1 month*) and/or tissue HE defined by the following†: <ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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		<ol style="list-style-type: none"> 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

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

*Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with *PCM1-JAK2**

Table 9. WHO classification of mastocytosis

WHO mastocytosis classification

1. Cutaneous mastocytosis (CM)

2. Systemic mastocytosis

a. Indolent systemic mastocytosis (ISM)*

b. Smoldering systemic mastocytosis (SSM)*

c. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN)†

d. Aggressive systemic mastocytosis (ASM)*

e. Mast cell leukemia (MCL)

3. Mast cell sarcoma (MCS)

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.
 - L-HES

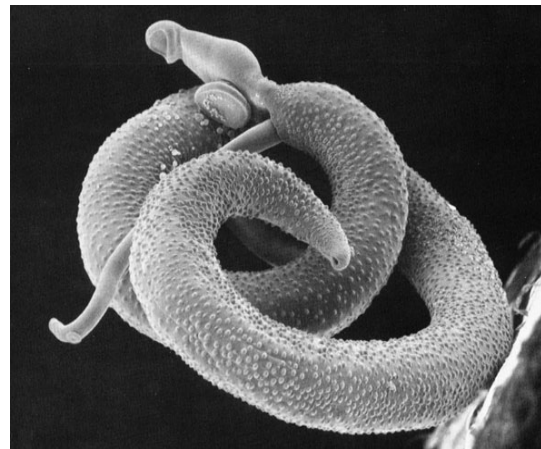
- Indien niet reactief/secundair
 - MPN
 - M-HES

- Eventueel uitsluiten solide maligniteit

Infecties

- Parasitaire infecties
 - Nematoden
 - Cestoden
 - Trematoden

- Protozoa



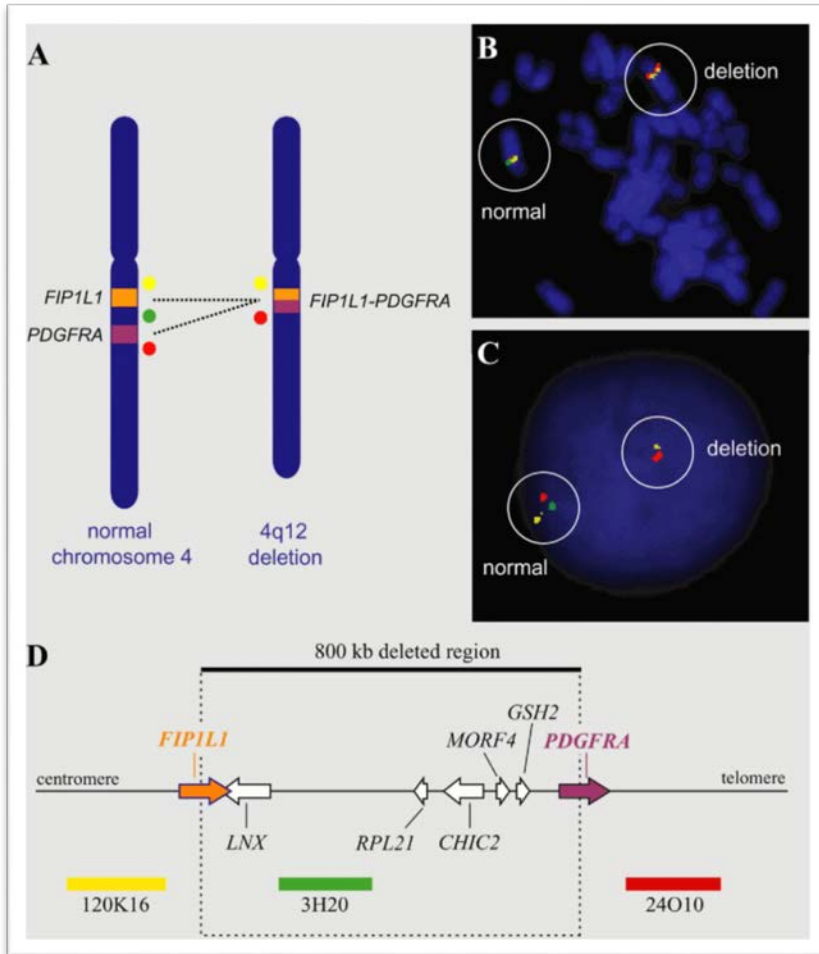
Autoimmuunziekten

- Welke test kies je en in verband met welke diagnose?
 - ANCA
- EGPA
 - Eosinofiele granulomatosis met polyangiitis
- ANCA
 - Meestal MPO-ANCA
 - 10-20% ANCA negatief

Diagnostiek na uitsluiten secundaire HE

- Moleculair onderzoek op PB
 - PDGFRalfa/beta, FGFR3
 - Volledige MPN panel
 - JAK2, CALR, BCR/abl, c-MPL, D816V
- T-cel genherschikking op perifere bloed
- Beenmerg met morfologie, immunologie, TCR genherschikking, cytogenetica en biopt

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

Diagnostiek

- In kaart brengen van eindorgaanschade
 - longfunctie
 - Echo cor

Patient geboren in 1971

Voorgeschiedenis:

- 2008 Carpaaal tunnelsyndroom
- 2012 Astma,
- 2012 Neuspoliepen, FESS bilateraal, febr '13 cellulitis beeld orbita,
- 05-2013: bronchoscopie met mini-BAL ivm verspreide bronchiloitishaarden in beide longen op CT, aspergillus precipitines negatief

- Opname juni 2013
- Een week voor opname progressieve dyspnoe gekregen, af en toe POB bij inspanning. Bovendien nachtzweeten sinds 1 week, nu nog steeds kortademig en last van orthopnoe.
- **Lichamelijk onderzoek:**
- Grauwe man, EMVmax, geringe dyspnoe
- rr 110/75, pols 111
- Zachte cortonen, 3e harttoon
- Normale ademgeruis crepiteren, bibasaal
- Abd: Norm perist, soepel, lever niet palpabel
- Extr: geen oedeem, warm, goede perirere pulsaties geen stigmata, verminderde sensibiliteit rechteronderbeen

Laboratoriumonderzoek

- Hb 6.6, leuco's 21, thrombo's 533. Diff 10.38 eo's.
- Immunologie: ANCA negatief
- IgE 11

X thorax



THORAX ZAAL

w/n: 4096/2048

AP

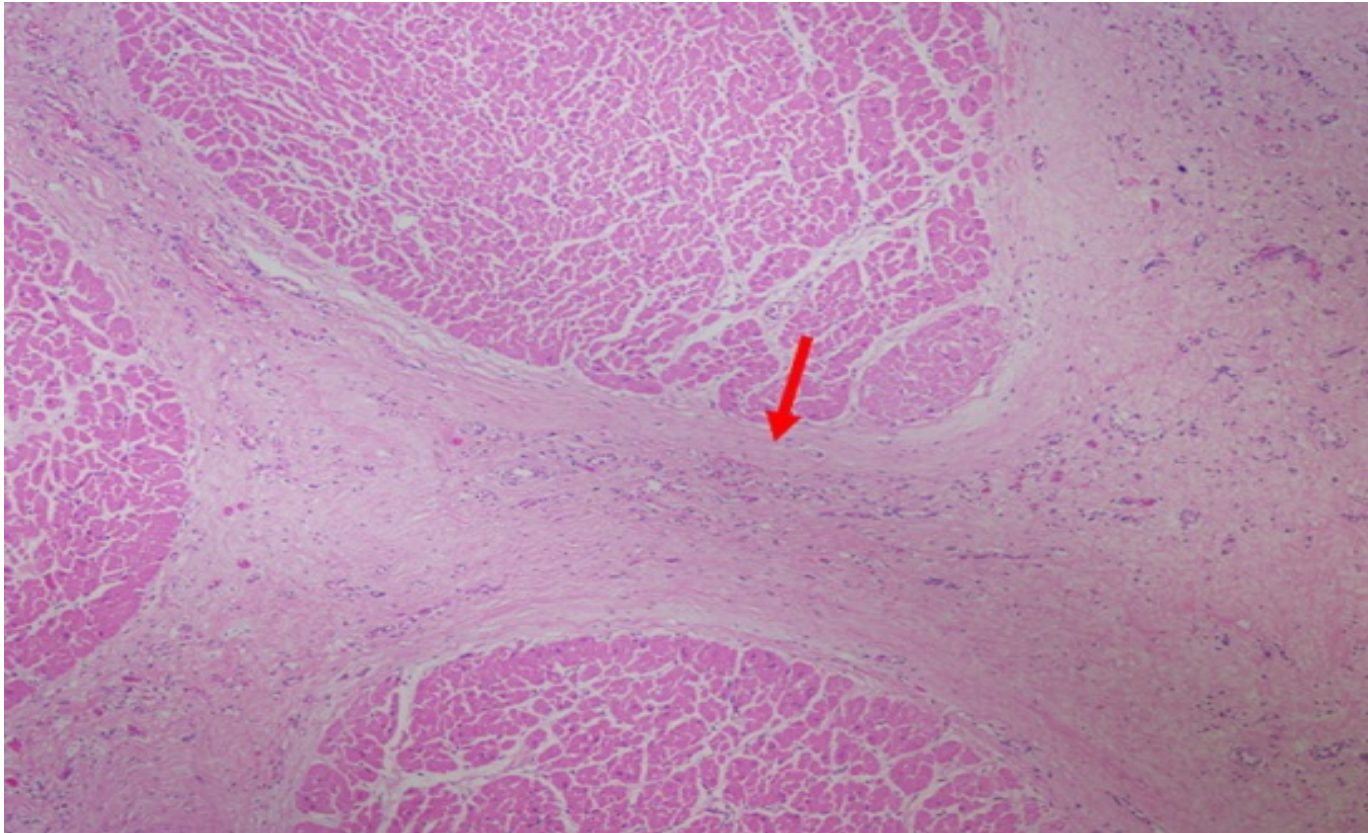
Serienr. 1



Aanvullend onderzoek:

- ECG: sinustachycardie 110/minuut intermediaire hartas, normale geleidingstijden, aanwijzingen voor linksatriale dilatatie, geen ST deviaties, afwezige r-progressie voorwand, gestrekt ST segment lateraal, conform ECG Amphia ziekenhuis
- CT-thorax: Bilaterale infectieuze afwijkingen. Fors cor met enig pericardvocht. Verwijding van de truncus pulmonalis, cave pulmonale hypertensie.

PA onderzoek



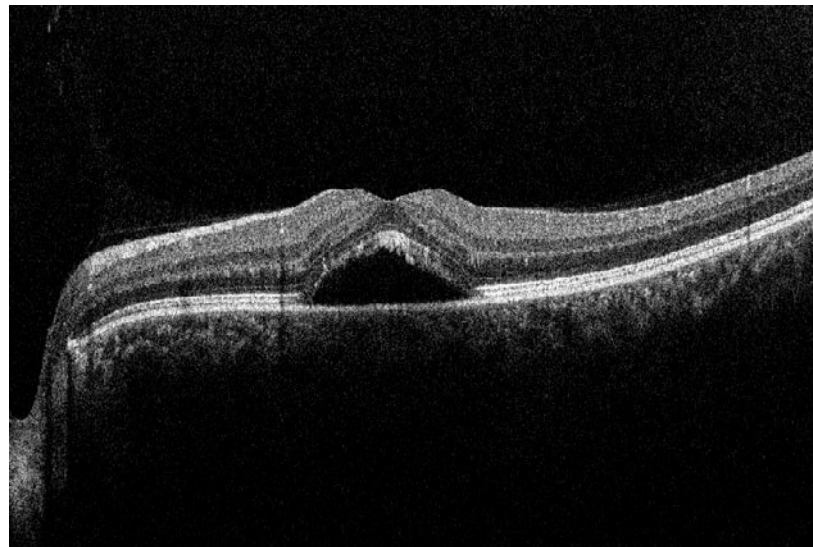
Myocardbiopsie: uitgebreid beeld van eosinofiel endo en myocarditis

Conclusie

- HES met cardiale betrokkenheid
- Iedereen mee eens?
- Behandeling met corticosteroiden
- Verder cardiale medicatie

Beloop

- Voorspoedig herstel
- Ontwikkelt wel ernstig astma bij afbouwen corticosteroiden
- En dit ?



Epicrise

- Behandeling met mepolizumab
- Corticosteroiden volledige afgebouwd
- Heeft werkzaamheden hervat
- Momenteel op vakantie met echtgenote in Brazilië

Cardiale pathologie bij HES

- 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	

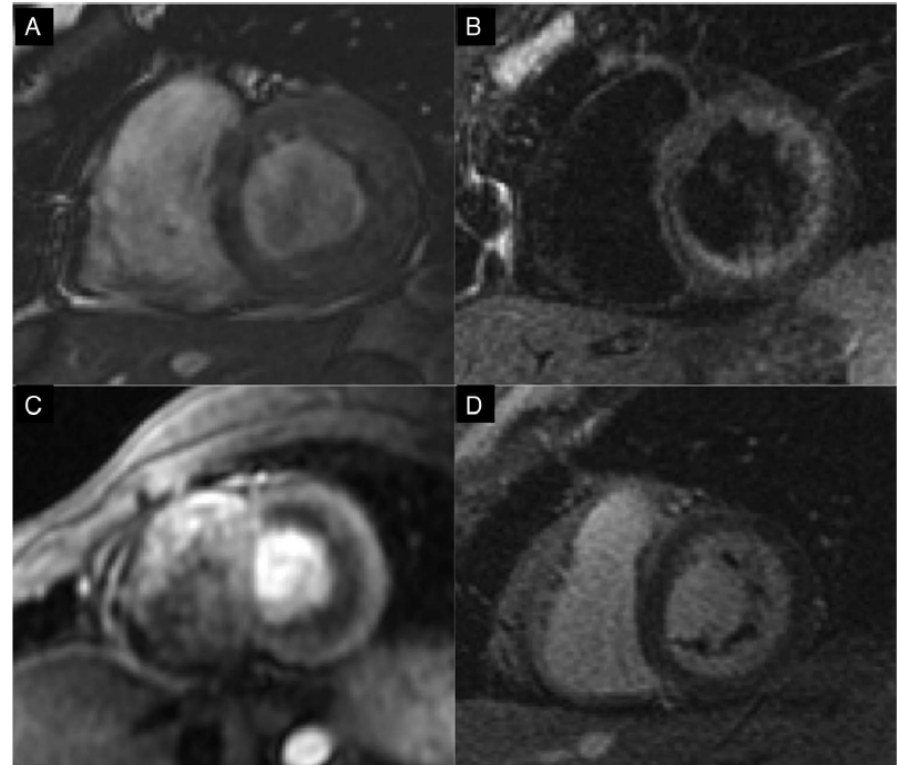
^a Death presumed secondary to hypereosinophilic syndrome.

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.



Behandeling cardiale schade

- Recompensatie
- Behandelen eosinofilie en onderliggende oorzaak
 - Cave ivermectine
- Antistolling?
- Tot 25% patienten ontwikkelt tromboembolische events
 - 5-10% overlijden

Ogbogu et al. Immunol Allergy Clin North Am, 2007

Wanneer behandelen?

- Bij eindorgaanschade
 - Behandelen perifere eosinofilie
 - Behandelen onderliggende oorzaak
 - Orgaan specifieke behandeling
- Behandeldoel
 - Herstel orgaanfunctie
 - Voorkomen verdere schade
 - Target eosinofielen?
- Wat te doen bij asymptomatische verhoogde eo's zonder oorzaak en zonder orgaanschade?

Casus 3

- Man;37 jaar
- Blanco voorgeschiedenis
- Anamnese
 - Vermoeidheid en pijnlijke schouders
- Lichamelijk onderzoek:
 - Geen afwijkingen
- Aanvullend
 - LDH: 904 U/l (tot 449) en leukocyten: $91 \cdot 10^9/l$



Diagnostiek

- Geen aanwijzingen voor systemische mastocytose
- HES FISH negatief
- Geen T-cel klonaliteit
- Cytogenetica niet afwijkend
- IL-5 niet verhoogd

- Wormeieren en cysten: negatief

- Diagnose
 - iHES zonder eindorgaanschade

Behandeling

- Prednison

- Voor prednison: Eosinofielen $91 \cdot 10^9/L$

Behandeling

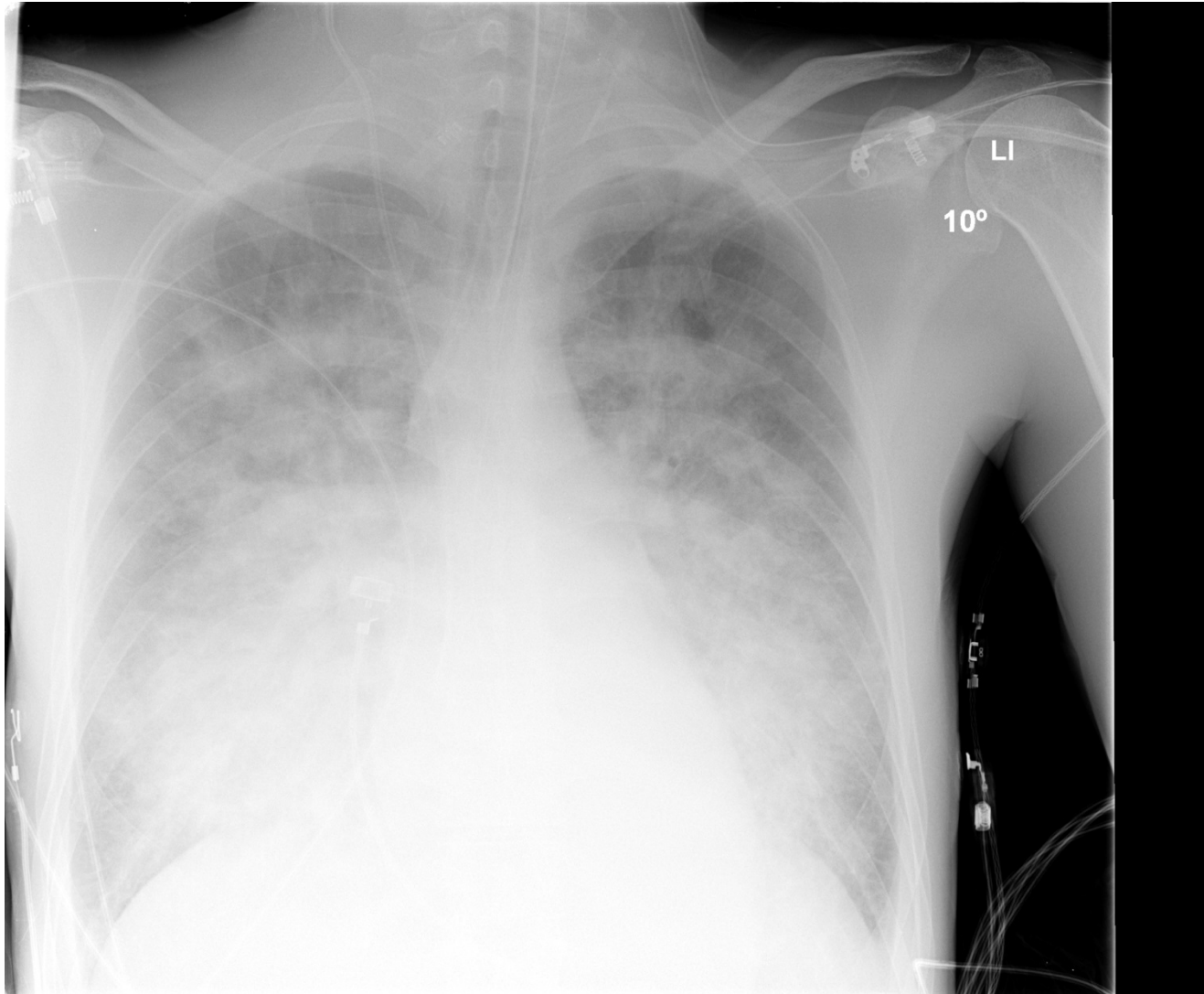
- Prednison

- Na prednison: Eosinofielen $91 \cdot 10^9/L$

Wait and see



Enige maanden later





Wat is er aan de hand?

Aanvullend onderzoek



Behandeling

- Allogene stamceltransplantatie

- Ernstige GVHD
 - Cyclosporine
 - Prednison
 - MMF

- Overleden

Behandeling

- PDGFRa/b rearrangement:
 - met imatinib, 100 mg 1dd
 - Bij afwijkende echo of ECG 1 week steroïden

- 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

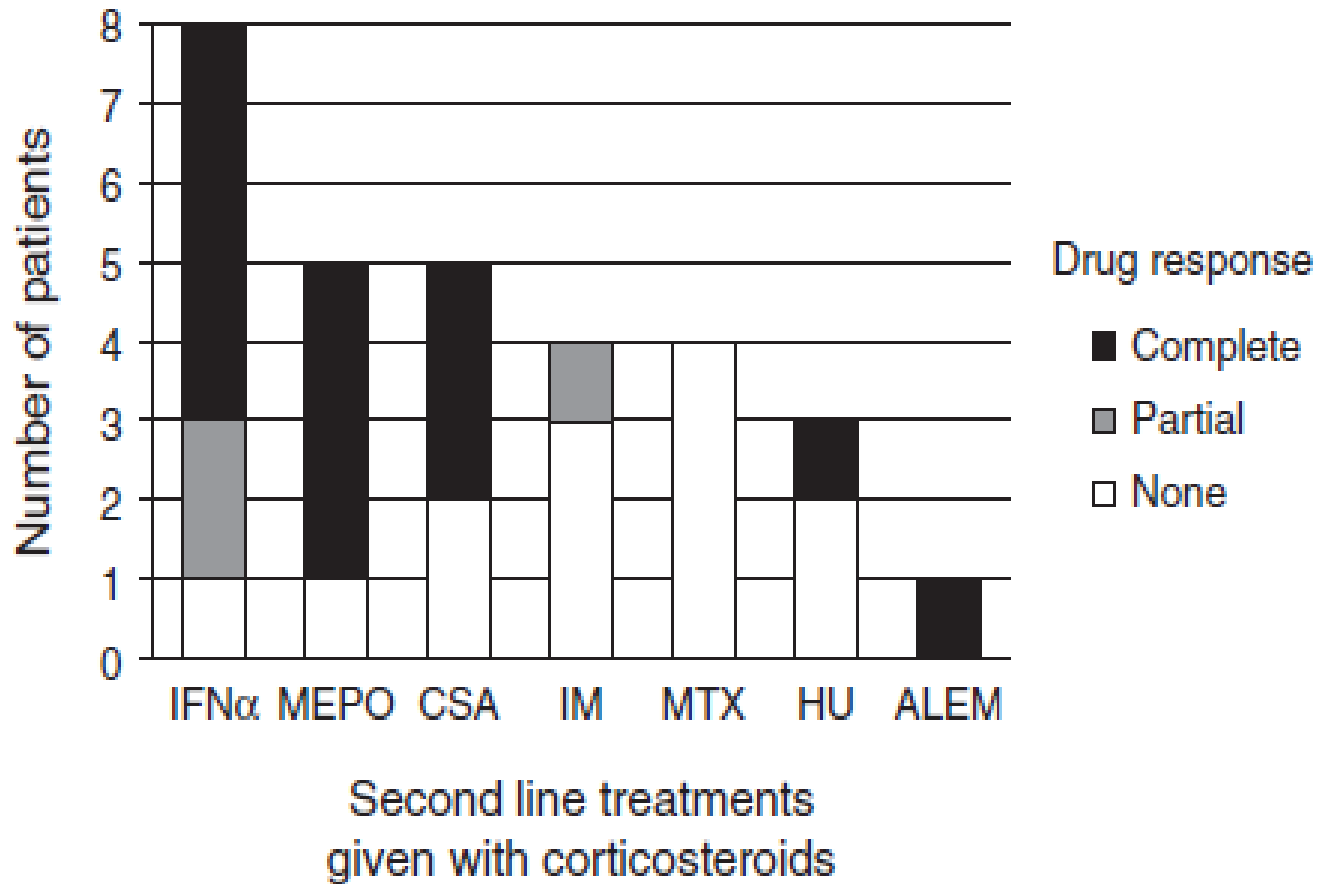
- Bij iHES
 - Prednisolon 0.5-1 mg/kg
 - Respons vaak kortdurend, bij M-HES vaak matige respons
 - frequent relapse tijdens taperen
 - Vaak afhankelijk van 10-25 mg/dag
 - NB: ivermectine bij spoed en verdenking op parasitaire infectie
- L-HES
 - Geen specifieke behandeling voor L-HES
 - Naar analogie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

- MPN behandelen volgens MPN richtlijnen

Behandeling

- Wat is het target voor eosinofielen?
 - Bij behandeling voor symptomatische patiënt?
 - Asymptomatische patiënt?
- Indien geen behandeling
 - Frequent controle
 - Seriële echo cor en longfunctie

Steroid sparende therapie



- Monocloonaal 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

- Volledige diagnostiek inclusief cytogenetica en T-cel genherschikking
- L-HES 14-44% van de iHES
 - Life-time risico op NHL ongeveer 12-20 %
 - Sluit Non-Hodgkin lymfoom uit (huid)
- Altijd eindorgaanschade in kaart brengen en behandelen
 - **Vergeet het hart niet**
- Volg de patiënt welke je niet behandelt met seriële echo cor



Vragen

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