

## 1.8. Nowotwory mieloidalne i limfoidalne przebiegające z eozynofilią

Grzegorz Helbig

### 1.8.1. Definicja hipereozynofilii i zespołu hipereozynofilowego

Hipereozynofilia (HE) oznacza liczbę komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej powyżej 1,5 G/l, obserwowaną co najmniej 2-krotnie w odstępie miesięcznym, i/lub tkankowy naciek komórkami kwasochłonnymi, który jest definiowany następująco:

- odsetek komórek kwasochłonnych w szpiku wynosi więcej niż 20% wszystkich komórek jądrzastych i/lub
- naciek tkankowy komórkami kwasochłonnymi jest znaczący w opinii oceniającego patomorfologa, i/lub
- stwierdza się tkankowe depozyty białek uwalnianych z ziarnistości kwasochłonnych (może temu towarzyszyć obecność infiltracji kwasochłonnej tkanek lub jej brak).

Zespół hipereozynofilowy (HES, *hypereosinophilic syndrome*) wymaga spełnienia 3 kryteriów:

- wykazania HE we krwi obwodowej;
- stwierdzenia uszkodzenia narządu lub tkanki będącego wynikiem nacieku kwasochłonnego i/lub obecności depozytów białek kwasochłonnych:
  - włóknienia serca, płuc, skóry lub innych narządów,
  - zakrzepicy z zatorowością lub bez niej,
  - rumienia skórniego, owrzodzenia, świądu, obrzęku naczyń ruchowego lub innej zmiany,
  - obwodowej lub ośrodkowej neuropatii,
  - innego uszkodzenia narządów mającego niewątpliwą związek z HE;
- wykluczenia innych niezwiązanych z HE przyczyn uszkodzenia narządów [1].

## 1.8.2. Klasyfikacja nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych związanych z eozynofilią

Klasyfikacja nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych związanych z eozynofilią opiera się na wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 1.8.1) [2, 3] oraz Grupy Roboczej ds. chorób przebiegających z eozynofilią (tab. 1.8.2) [2].

**Tabela 1.8.1. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [2, 3])**

Jednostka chorobowa	Definicja/patogeneza
CEL-NOS	HE we krwi obwodowej Nieobecny chromosom Filadelfia lub gen <i>BCR-ABL1</i> Wykluczenie innych Filadelfia-ujemnych nowotworów mieloproliferacyjnych Brak rearanżacji <i>PDGFRα</i> , <i>PDGFRβ</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PCM1-JAK2</i> Odsetek komórek blastycznych we krwi lub szpiku < 20% i wykluczenie inwersji 16 (p13q22) lub translokacji (16;16)(p13;q22) Obecność klonalnego zaburzenia cytogenetycznego bądź molekularnego lub odsetek blastów we krwi 2–19% i/lub w szpiku 5–19%
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją <i>PDGFRα</i>	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i obecność rearanżacji <i>FIP1L1-PDGFRα</i> lub innych rearanżacji <i>PDGFRα</i>
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją <i>PDGFRβ</i>	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i obecność t(5;12)(q32;p13.2) lub onkogenu <i>ETV6-PDGFRβ</i> , lub innych rearanżacji <i>PDGFRβ</i>
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i rearanżacją <i>FGFR1</i>	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią lub ostra białaczka szpikowa, lub chłoniak z prekursorowych limfocytów T lub B z eozynofilią i obecnością t(8;13)(p11;q12) lub innych z rearanżacją <i>FGFR1</i>
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i fuzją <i>PCM1-JAK2</i>	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i t(8;9)(p22;p24.1); <i>PCM1-JAK2</i> ; rzadko przebiega jak ostra białaczka limfoblastyczna z linii B lub T
HES	Wykluczenie: — reaktywnej HE — subwariantu limfocytowego HES — CEL-NOS — eozynofilii w przebiegu ostrych białaczek i zespołów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych — nowotworów mielo- lub limfoidalnych z eozynofilią i rearanżacjami genów <i>PDGFRα</i> , <i>PDGFRβ</i> , <i>FGFR1</i> oraz <i>PCM1-JAK2</i>

CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; HE — hipereozynofilia; *PDGFRα* (*platelet-derived growth factor receptor α*) — receptor  $\alpha$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *PDGFRβ* (*platelet-derived growth factor receptor β*) — receptor  $\beta$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy

**Tabela 1.8.2. Klasyfikacja Grupy Roboczej ds. chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [1])**

Wariant HES	Definicja/patogeneza
Idiopatyczny (IHES)	Przyczyna nieznaną, wykluczenie przyczyn reaktywnych i klonalnych eozynofilii
Pierwotny (nowotworowy lub M-HES)	Podłoże klonalne eozynofilii, wykazanie zwiększonego odsetka komórek blastycznych (< 20% w szpiku) i/lub klonalnej aberracji cytogenetycznej i/lub molekularnej, np. rearanżacji genów <i>PDGFR<math>\alpha</math></i> , <i>PDGFR<math>\beta</math></i> , <i>FGFR1</i> i <i>PCM1-JAK2</i>
Wtórny (reaktywny)	Podłoże nieklonalne eozynofilii, najczęściej związane z nadprodukcją cytokin eozynopoetycznych (zwłaszcza interleukiny 5)
Limfocytowy (subwariant reaktywnego HES; L-HES)	Eozynofilia wynika z nadprodukcji cytokin eozynopoetycznych przez populację klonalnych limfocytów T

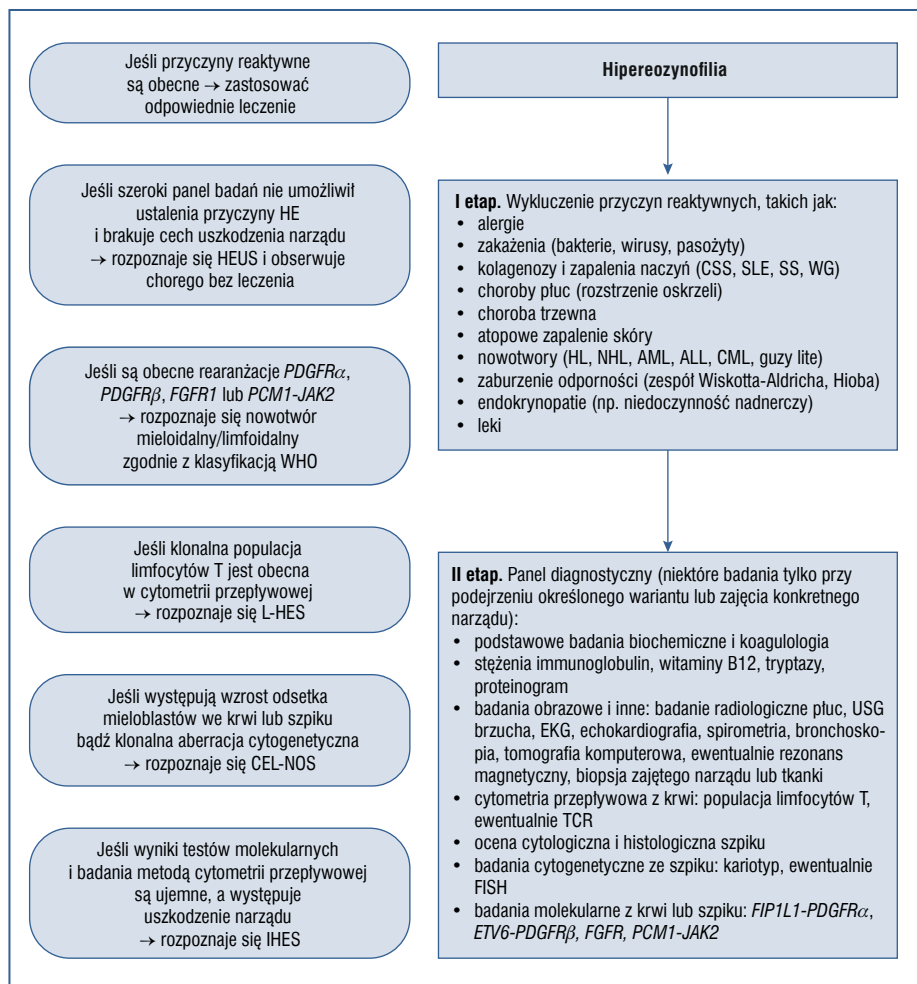
*PDGFR $\alpha$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ) — receptor  $\alpha$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *PDGFR $\beta$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\beta$* ) — receptor  $\beta$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy; M-HES (*myeloproliferative-HES*) — mieloproliferacyjny HES; IHES (*idiopathic HES*) — idiopatyczny HES; L-HES (*lymphocytic HES*) — limfocytowy HES

### 1.8.3. Diagnostyka

Algorytm postępowania diagnostycznego w pierwszej kolejności opiera się na wykluczeniu reaktywnych przyczyn hipereozynofilii, a następnie przeprowadzeniu badań w celu zdefiniowania odpowiedniego wariantu zespołu hipereozynofilowego [4] (ryc. 1.8.1).

### 1.8.4. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne u pacjenta z HES są zróżnicowane i zależą od stopnia uszkodzenia zajętego narządu. U chorych dominują niecharakterystyczne objawy podmiotowe: zmęczenie (26%), kaszel (24%), duszność (16%), bóle mięśniowe i obrzęk naczynioruchowy (14%) oraz gorączka (12%). W morfologii krwi obwodowej — oprócz HE — mogą występować inne nieprawidłowości i dotyczy to zwłaszcza osób z mieloproliferacyjnym HES (M-HES, *myeloproliferative-HES*). Często we krwi obserwuje się u nich obecność dysplastycznych komórek kwasochłonnych, pojedyncze komórki blastyczne, czasami stwierdza się także niedokrwistość i małopłytkowość. Spośród zmian narządowych u chorego z HES dominuje zajęcie skóry pod postacią pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego (58–69%). U części pacjentów obecne są swędzące grudki lub owrzodzenia śluzówek. Manifestacja skórna jest szczególnie częsta w wariantcie limfocytowym HES (L-HES, *lymphocytic HES*). Uszkodzenie mięśnia sercowego (20–56% przypadków) przez nacieki kwasochłonne jest szczególnie niebezpieczne i kończy się śmiercią u znacznego odsetka chorych. Zajęcie serca dotyczy zwłaszcza populacji chorych na postać M-HES. Zajęcie układu nerwowego (21–54%) objawia się jako dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub obwodowa neuropatia. Pierwotne uszkodzenie OUN występuje pod postacią encefalopatii i uszkodzenia górnych neuronów ruchowych. Obwodowo stwierdza się polineuropatię czuciowo-ruchową, radikulopatię z towarzyszącą atrofią mięśni.



**Rycina 1.8.1.** Algorytm postępowania diagnostycznego w hipereozynofilii [4] (IIIB); HE — hipereozynofilia; HEUS (*hypereosinophilia of undetermined significance*) — hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu; *PDGFR $\alpha$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ) — receptor  $\alpha$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *PDGFR $\beta$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\beta$* ) — receptor  $\beta$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; *PCM1-JAK2* — *pericentriolar material 1–Janus kinase 2*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; L-HES (*lymphocytic hypereosinophilic syndrome*) — limfocytowy zespół hipereozynofilowy; CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; IHES (*idiopathic hypereosinophilic syndrome*) — idiopatyczny zespół hipereozynofilowy; CSS (*Churg-Strauss syndrome*) — zespół Churga-Straussa; SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczeni układuwy trzewny; SS (*systemic sclerosis*) — twardzina układowa; WG (*Wegener's granuloma*) — ziarniniak Wegenera; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; ALL (*acute lymphocytic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; USG — badanie ultrasonograficzne; EKG — badanie elektrokardiograficzne; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ*

Manifestacja płucna występuje u 44–49% chorych z HES. Najczęściej charakteryzuje się bezproduktywnym kaszlem z prawidłowym radiogramem płuc. Objawy płucne mogą być także wynikiem współistniejącej niewydolności serca. Jeśli występują zmiany w obrazie radiologicznym płuc, to często mają charakter wysięku w jamach opłucnowych, rozlanych nacieków płucnych lub zmian ogniskowych. Odległą konsekwencją zajęcia płuc jest rozwój włóknienia. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, pod postacią kwasochłonnego zapalenia przełyku, żołądka lub jelita, dotyczą 23–38% pacjentów. U części pacjentów obserwuje się powiększenie wątroby z objawami przewlekłego zapalenia lub zakrzepicą żył wątrobowych prowadzącą do zespołu Budd-Chiari. Około 80% chorych z M-HES ma powiększoną śledzionę bez cech hipersplenizmu. Pozostałe rzadkie manifestacje kliniczne HES obejmują zaburzenia widzenia oraz zapalenia stawów, jednak każdy narząd może być objęty procesem chorobowym [5–7].

**Tabela 1.8.3. Leczenie chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [4]) (IIIB)**

Jednostka chorobowa	Leczenie
CEL-NOS	1. linia leczenia: hydroksykarbamid lub interferon $\alpha$ 2. linia: imatynib, Ara-C, badania kliniczne, przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanzacją <i>PDGFR<math>\alpha</math></i>	1. linia: imatynib (100–400 mg/d.) W przypadku oporności: nilotynib lub dazatynib
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanzacją <i>PDGFR<math>\beta</math></i>	1. linia: imatynib (400 mg/d.) W przypadku oporności: nilotynib lub dazatynib
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i rearanzacją <i>FGFR1</i>	1. linia: schematy jak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej lub szpikowej Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych Ratunkowo: midostauryna
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i fuzją <i>PCM1-JAK2</i>	Inhibitory JAK2: ruksolitynib, gdy kliniczny przebieg jak nowotwór mieloproliferacyjny Chemioterapia z następczym przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, gdy manifestacja jak w ostrej białaczce
HES	1. linia: kortykosteroidy (1 mg/kg mc.) 2. linia: hydroksykarbamid lub interferon $\alpha$ 3. linia: imatynib, kładrybina, etopozyd, winkrystyna, badania kliniczne (np. mepolizumab czy alemtuzumab), przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
HEUS	Bez leczenia, do rozważenia kortykosteroidy, gdy HE > 5 G/l

CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; Ara-C — arabinozyd cytozyni; *PDGFR $\alpha$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$* ) — receptor  $\alpha$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *PDGFR $\beta$*  (*platelet-derived growth factor receptor  $\beta$* ) — receptor  $\beta$  płytkopochodnego czynnika wzrostu; *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; JAK2 — *Janus kinase 2*; PCM1 — *pericentriolar material 1*; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy; HEUS (*hypereosinophilia of undetermined significance*) — hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu

## 1.8.5. Leczenie

W przypadku zdefiniowania molekularnego zespołu hipereozynofilowego leczenie ma charakter celowany z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w pozostałych sytuacjach lekiem z wyboru pozostają kortykosteroidy [4] (tab. 1.8.3). W sytuacji wyczerpania standardowych opcji terapeutycznych do rozważenia pozostaje przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych.

### Piśmiennictwo

1. Valent P., Klion A., Horny H.P. i wsp. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130: 607–612.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 Revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
3. Reiter A., Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017; 129: 704–714.
4. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 1077–1089.
5. Klion A.D. Eosinophilic myeloproliferative disorders. W: American Society of Hematology Education Program Book. American Society of Hematology, San Diego 2011: 257–263.
6. Ogbogu P.U., Bochner B.S., Butterfield J.H. i wsp. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 121: 1319–1325.
7. Tefferi A., Gotlib J., Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 158–164.