



A. Pession,<sup>1</sup>  
F. Melchionda,<sup>1</sup>  
W. Morello,<sup>1</sup>  
P. Farruggia,<sup>2</sup>  
M. Aricò<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Ematologia  
Pediatria "Lalla Seràgnoli",  
Clinica Pediatrica, Università  
di Bologna;  
<sup>2</sup>Onco-Ematologia Pediatrica  
Ospedale dei Bambini "G.  
Di Cristina", Palermo

## Sindromi ipereosinofile

A B S T R A C T

Le sindromi ipereosinofile (*Hypereosinophilic syndromes*, HES) costituiscono una raro ed eterogeneo gruppo di disordini caratterizzati da persistente e marcata ipereosinofilia ( $>1.5 \times 10^9/L$  per più di 6 mesi consecutivi) associati a evidenza di danno d'organo indotto dalle cellule eosinofile (EO) laddove siano escluse altre cause di ipereosinofilia quali diatesi allergica o parassitose. La prevalenza di queste forme è sconosciuta. Le HES insorgono più frequentemente nell'età giovane adulta con una predominanza per i maschi (4-9:1).

### Definizione e criteri diagnostici

Il termine *sindromi ipereosinofile* è stato coniato nel 1968 per definire un gruppo di pazienti con vari quadri clinici comunque caratterizzati da un incremento degli EO circolanti e danni correlati ad infiltrazione eosinofila d'organo.<sup>2</sup> La definizione di HES *idiopatica* è stata poi proposta da Chusid nel 1975 precisando i criteri dell'origine incerta nonché i livelli quantitativi ( $>1.5 \times 10^9/L$ ) e temporali (più di 6 mesi consecutivi) di presenza di ipereosinofilia.<sup>3</sup> Questa definizione è stata recentemente raccomandata solo per le forme a patogenesi ignota.

L'attuale classificazione proposta da Klion *et al.*, a Bern nel 2005 per conto del *Hypereosinophilic Syndromes Working Group* è quella su cui sono confluiti i massimi consensi.<sup>1</sup>

Nella letteratura medica molti sono i termini utilizzati per definire quadri clinici che possono rientrare nei criteri diagnostici previsti per la HES. Questi comprendono:

- leucemia eosinofila cronica (*chronic eosinophilic leukaemia*, CEL), per pazienti con ipereosinofilia clonale (inclusi quelli con gene di fusione *FIP1L1-*

*PDGFRA*), o che presentano blastosi; è possibile una evoluzione a leucemia acuta mieloide o eosinofila.

- *FIP1L1-PDGFRA* (F/P)-*associated* HES, o F/P+HES, per pazienti con ipereosinofilia clonale dovuta a riarrangiamento cromosomico sporadico della cellula staminale emopoietica (HSC) risultante dalla fusione di due geni (*FIP1L1* e *PDGFRA*) in posizione 4q12; questi pazienti sono più appropriatamente classificabili come affetti da CEL F/P+.

- HES linfocitica (*Lymphocytic-HES*, L-HES), per pazienti con ipereosinofilia cronica reattiva (poli-clonale) secondaria a iper-produzione di IL-5 da parte dei linfociti T.

- HES mieloproliferativa (*Myeloproliferative-HES*, M-HES) per pazienti con un profilo clinico e biologico suggestivo per disordine mieloproliferativo (*myeloproliferative disorder*, MPD) associato ad ipereosinofilia, in assenza di difetti molecolari; questo termine viene talora proposto in senso lato per comprendere anche casi con difetti molecolari (quali ad esempio quelli che interessano il gene *PDGFRA* ivi comprese le CEL F/P+).

- HES idiopatica, per pazienti affetti da forme a patogenesi ancora sconosciuta.

- HES organo-ristretta: esofagite eosinofila, gastro-enterite e., dermatite e., polmonite e., malattia di Kimura (linfogramuloma eosinofilo, ORPHA482), fascite e., etc.

---

## Eziologia

Gli EO si differenziano da progenitori mieloidi (GEMM-CFU) presenti nel midollo osseo. Tre citochine risultano attive sulla differenziazione delle HSC in senso eosinofilo e sulla sopravvivenza degli EO: *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), IL-3, e IL-5, tuttavia solo quest'ultima, la cui più importante fonte è rappresentata dai linfociti T helper di tipo 2 (Th2), mostra una specificità assoluta per gli EO.

Due distinti meccanismi possono generare la ipereosinofilia patognomonica della HES: il verificarsi di una mutazione sporadica della HSC che comporterebbe un'espansione clonale primitiva di cellule orientate in senso mieloidi a potenziale differenziativo prevalentemente eosinofilo (come tale la HES rientrerebbe nel gruppo dei MPD cronici); la sovrapproduzione di citochine responsabili della proliferazione degli EO, come IL-5, da parte di una popolazione attivata di linfociti T (tipica della L-HES).<sup>4</sup>

La clonalità degli EO in eccesso è stata dimostrata grazie alla presenza di anomalie cromosomiche citogeneticamente rilevabili, o nelle donne affette da HES evidenziando un pattern clonale di inattivazione del cromosoma.<sup>5</sup>

Recentemente è stata dimostrata in un gruppo di pazienti con HES (dal 17% al 56% a seconda delle casistiche) una delezione interstiziale sul braccio corto del cromosoma 4 in posizione 4q12 che dà origine alla fusione di 2 geni: *FIP1L1* e *PDGFRA*. Il nuovo gene di fusione *FIP1L1-PDGFRA* (F/P) codifica per una proteina con attività tirosin-kinasica costitutiva, il cui ruolo nella patogenesi della malattia è confermato dalla risoluzione del quadro patologico in

soggetti affetti da F/P+HES e trattati con inibitori delle tirosin-kinasi, quali l'imatinib. La proteina di fusione F/P è inoltre implicata nella trasformazione maligna degli EO/cellule mieloidi, come indicato dalla capacità di immortalizzare linee cellulari emopoietiche murine dopo sua trasfezione, e dalla dimostrazione della sua presenza in linee cellulari derivate da soggetti con leucemia eosinofila acuta.<sup>6</sup>

Nella L-HES, invece la sovrapproduzione di fattori di crescita per gli EO da parte dei linfociti T porta alla differenziazione e maturazione dei precursori e ad un incremento della sopravvivenza degli EO in periferia, risultando in una ipereosinofilia policlonale. Linfociti T capaci di produrre IL-5 sono isolabili in circa 1/4 dei pazienti con L-HES.<sup>4</sup>

Tali linfociti esprimono sulla loro superficie un immunofenotipo aberrante: più spesso CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, ma sono riportate popolazioni CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> e CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>.<sup>18</sup> Oltre ad IL-5 essi producono altre citochine di tipo Th2 come IL-4 e IL-13, che rendono ragione delle altre caratteristiche tipiche della L-HES. L'origine clonale dei linfociti T aberranti è stata dimostrata in molti casi attraverso l'analisi del riarrangiamento del gene del TCR. Nei linfociti T fenotipicamente aberranti sono state inoltre descritte anomalie citogenetiche clonali. Sebbene tali linfociti T monoclonali siano una popolazione inizialmente benigna, diversi autori hanno descritto progressioni verso Linfomi a cellule T.

Una percentuale consistente dei pazienti con HES non mostra caratteristiche riconducibili a nessuna delle categorie sopradescritte ed è perciò inquadrabile nel multiforme spettro della HES idiopatica.

---

## Quadri clinici

### *Manifestazioni cliniche*

Le manifestazioni cliniche della HES sono

estremamente variabili essendo strettamente in funzione del/degli organi infiltrati dagli EO. Il danno e/o la disfunzione d'organo sono il risultato della liberazione da parte degli EO di numerose sostanze citotossiche quali: enzimi (elastasi e collagenasi), le molecole altamente cationiche del tipo ECP (eosinophil cationic protein) e MBP (major basic protein), sostanze neurotossiche quali le EDN (ribonuclease eosinophil derived neurotoxin), molecole ossidanti quali le EPOx (eosinophil peroxidase) nonché radicali liberi di ossigeno. Gli EO producono inoltre mediatori lipidici quali leucotrieni e prostaglandine che contribuiscono alla genesi di complicanze sistemiche attraverso la loro azione sul tono della muscolatura liscia bronchiale e vascolare, nonché TGF- $\beta$  che stimola la sintesi di collagene e la deposizione di matrice extracellulare. Sebbene potenzialmente ogni organo possa essere interessato in corso di HES, le complicanze cliniche insorgono in oltre la metà dei casi a carico di cute, cuore, polmoni e SNC.<sup>7</sup>

- *Manifestazioni Cutanee* sono comuni, non-specifiche, e predominano nella forma L-HES. Generalmente consistono in lesioni orticarioidi, eritematose, papulo-nodulari pruriginose, angioedematose o eczematoidi. Sono possibili anche lesioni ulcerative specie in pazienti con F/P+HES.

- *Interessamento cardiaco* generalmente evolutivo di cui si riconoscono tre stadi. Il primo asintomatico di tipo endo-miocardico. Il secondo trombotico con pericolo di embolia e morte improvvisa. Il terzo ed ultimo stadio di tipo fibrotico, con fibrosi endomiocardica che comporta una cardiomiopatia restrittiva irreversibile nonché valvulopatia atrioventricolare che può esitare in quadri di scompenso congestizio acuto. Dolore toracico, tosse secca, dispnea associate ad ortopnea, edemi declivi sono i classici segni di interessamento cardiaco che talora si può associare od essere preceduto da aritmie.

- *Manifestazioni Neurologiche* possono interessare sia il SNC (encefalopatia diffusa) che quello periferico (polineuropatia). I quadri centrali sono caratterizzati da alterazioni del comportamento e delle normali funzioni cognitive, confusione e perdita di memoria. Le neuropatie periferiche si manifestano con alterazioni sensoriali simmetriche o asimmetriche. Sono possibili anche manifestazioni neurologiche secondarie e complicanze emboliche. L'interessamento neurologico sembrerebbe appannaggio delle sole forme F/P+HES ed idiopatiche.

- *Interessamento polmonare* può variare dalla tosse cronica a quadri riferibili ad iper-reattività bronchiale in assenza di alterazioni radiologiche, fino a quadri di patologia restrittiva con infiltrati polmonari. La fibrosi polmonare è possibile solo dopo malattia sintomatica prolungata.

- *Manifestazioni Ematologiche* sono caratteristiche delle forme F/P+HES e includono anemia, trombocitopenia (talora trombocitosi), epatomegalia e splenomegalia.<sup>8</sup> La conta leucocitaria totale può essere normale o incrementata con EO spesso ben oltre  $1.5 \times 10^9/L$ . Occasionalmente presente modesta adenomegalia riferibile a proliferazione T linfocitaria.

- *Disordini della Coagulazione* possono comparire in conseguenza del danno endovasale indotto dalla ipereosinofilia cronica.

- *Manifestazioni Gastroenterologiche* sono a patogenesi ignota e possono comprendere dolore addominale, nausea, vomito, diarrea secondari a diversi quadri di gastrite, enterite e/o colite eosinofila.

- Altri segni o sintomi includono debolezza, astenia, anoressia, febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, artralgie e mialgie.

### **Profilo bioumorale**

Un marcato aumento serico dei livelli di vitamina B12 è caratteristico delle F/P+HES e appare come indicativo di M-HES specie se associato ad anomalie ematologiche organome-

galia.<sup>8</sup> Alti livelli serici di IgE e ipergammaglobulinemia sono tipici, anche se non esclusivi delle L-HES. Nell'adulto è stato segnalato anche aumento della tritasi.

### **Storia naturale della malattia**

Esiste un'enorme eterogeneità clinica ed una prognosi estremamente variabile tra le diverse forme di HES. Sono possibili forme paucisintomatiche che non richiedono trattamento e si associano ad una lunga sopravvivenza così come malattie rapidamente fatali con quadri fatalmente evolutivi in cui l'exitus sopraggiunge per insufficienza cardiaca congestizia o leucemia acuta. La recente distinzione tra varianti mielo- *versus* linfo-proliferative ha consentito di definire sottogruppi prognosticamente più omogenei. Infatti, i pazienti con F/P+HES presentano spesso interessamento cardiaco e tendono a sviluppare forme cliniche a rilevante morbilità e mortalità, mentre pazienti con L-HES presentano prevalentemente malattie meno severe. I casi associate a F/P sono a rischio di sviluppare precocemente leucemie eosinofile o mieloidi,<sup>8</sup> mentre i casi di L-HES sono a rischio di sviluppare linfomi a cellule T generalmente con latenza di anni e prevalentemente con caratteristiche di malattie indolenti.<sup>9</sup>

Sebbene la prognosi della HES fosse molto severa allorquando fu descritta per la prima volta in maniera sistematica (88% di mortalità a 3 anni), in questi ultimi anni si è assistito ad un notevole miglioramento in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Allo stato dell'arte la prognosi dipende essenzialmente da due aspetti della sindrome: l'interessamento cardiaco e lo sviluppo di un disordine mielo o linfoproliferativo maligno. Un sempre più preciso inquadramento diagnostico ed una sempre maggiore capacità di terapie mirate alla correzione del difetto molecolare causa della malattia potranno assicurare una prognosi sempre migliore in un prossimo futuro.

### **Metodi di diagnosi**

La diagnosi di HES richiede la rigida applicazione di un preciso algoritmo diagnostico.

Di fronte ad una ipereosinofilia innanzitutto sono da escludere tutte le cause di ipereosinofilia secondaria. In seconda istanza occorrerà valutare la sede e la tipologia delle possibili complicanze d'organo. Infine si potrà passare alla fase di determinazione per cercare di capire se la HES sia insorta nel contesto di una variante mieloide o linfoide. Oltre alle canoniche valutazioni di laboratorio e strumentali per la caratterizzazione sindromica, le procedure diagnostiche comprendono: la ricerca su sangue periferico e/o midollare del gene di fusione F/P attraverso una RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) e una FISH (*fluorescent in situ hybridisation*) per il locus CHIC2 (essendo la sua assenza un marker surrogato per la presenza del gene F/P<sup>10</sup>), la immunofenotipizzazione linfocitaria, ed infine l'analisi dei pattern di riarrangiamento del gene del T cell receptor (*TCR*).

La fenotipizzazione linfocitaria per identificare sottopopolazioni T linfocitarie (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, e CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>), e l'analisi del pattern di riarrangiamento del gene TCR (Southern Blot e PCR per le regioni variabili del TCR gene) per l'identificazione di una clonalità linfocitaria T, sono generalmente sufficienti per accertare la presenza di un disordine linfoproliferativo a cellule T. È comunque tutt'altro che raro che, a dispetto di queste fini valutazioni, una quota di pazienti resti senza una caratterizzazione sufficiente alla classificazione in un sottogruppo preciso di HES. Una serie di ulteriori possibili accertamenti utili per distinguere forme mieloidi e linfoidi includono: citochine eosinofilopoietiche (IL-3 e GM-CSF) e/o tipo Th2 (IL-4, IL-13), dosaggio della tritasi serica e livelli di TARC, nonché analisi citogenetiche per la dimostrazione di bersagli molecolari di tipo tirosin-chinasico imatinib responsivo. I livelli serici di IL-5 sono di scarso valore disci-

minante, poiché prodotta dagli stessi EO. Le indagini diagnostiche di laboratorio e strumentali necessarie per un corretto inquadramento delle HES sono indicate in Tabella I.

### Trattamento

Le HES sono disordini cronici caratterizzati da una storia naturale di lunga durata ad insorgenza relativamente precoce, tipicamente in età giovanile e talora nell'infanzia, che richiede spesso una terapia la cui scelta non può prescindere da considerazioni relative anche ai potenziali effetti collaterali a distanza.

I corticosteroidi e l'idrossiurea hanno rappresentato le pietre miliari del trattamento delle HES fino dalla definizione della sindrome dal 1975.<sup>7</sup> Grazie all'interferone alfa (IFN- $\alpha$ ), introdotto agli inizi degli anni '90, si sono ottenuti incoraggianti risultati nel breve medio termine, ma mai un reale controllo della malattia.<sup>11</sup> La recente descrizione di forme con presenza della proteina di fusione F/P con costitutiva attività tirosin-chinasica, e la dimostrazione di una iperproduzione di IL-5 anche da parte di linfociti T anomali ha comportato enormi cambiamenti nella strategia terapeutica di queste forme (Tabella II).

### F/P+HES

Esiste l'indicazione a trattare le forme di HES con riarrangiamento F/P fin dal trattamento di prima linea con l'imatinib (Gleevec®).<sup>1</sup> Il razionale di questo trattamento risiede nella possibilità di inibire la proteina di fusione F/P, implicata nella patogenesi di queste forme e dotata di attività tirosina-kinasica. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'imatinib nelle F/P+HES e fino ad oggi nessun caso di resistenza primitiva è mai stato descritto.<sup>12</sup> La risposta al trattamento è estremamente rapida in termini di riduzione della ipereosinofilia con risoluzione delle complicanze d'organo reversibili in poche settimane. La dose necessaria per indurre e mantenere la remissio-

ne è generalmente compresa tra 100 e 400mg/die. In generale il trattamento è molto ben tollerato; effetti collaterali comprendono edema, mialgie ed astenia.<sup>13</sup> Ci sono tuttavia delle segnalazioni di tossicità cardiaca da imatinib ed è stata descritta l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio in pazienti trattati con tale farmaco probabilmente in relazione alla tempesta citochimica scatenata dalla rapida lisi degli EO; un tempestivo ricorso alla terapia steroidea si è dimostrato utile in questi casi.<sup>14</sup> Il dosaggio della troponina serica prima dell'inizio della terapia con imatinib può predire l'insorgenza di scompenso cardiaco e consentire l'inizio di una terapia steroidea profilattica nei pazienti a rischio.

Sono stati descritti casi di resistenza al trattamento con imatinib per mutazione puntiforme del target molecolare, similmente a quanto accade nei pazienti affetti da CML, per tale ragione si raccomanda l'uso di dosi di imatinib efficaci nell'indurre una remissione molecolare.

Un recente studio segnala per la prima volta la possibilità di ricaduta molecolare in pazienti con F/P+ HES dopo la sospensione del trattamento con imatinib, sarebbe perciò ipotizzabile che il farmaco agisca con un effetto soppressivo sulle cellule F/P+ senza che tuttavia il clone venga definitivamente eradicato e quindi

**Tabella I. Indagini richieste per la diagnosi e caratterizzazione di HES**

---

Emocromo completo con formula leucocitaria
Esame microscopico su striscio di sangue periferico
Immunoglobuline seriche (sottoclassi)
Vitamina B12 serica
Fosfatasi alcalina leucocitaria
Aspirato midollare e Biopsia ossea
Ecografia addominale
Ecocardiogramma
Immunofenotipo linfocitario
Analisi del gene del TCR (Southern Blot o PCR)
Tritasi serica
TARC serico
Ricerca del gene di fusione F/P(PCR, FISH) e/o del locus CHIC2
Analisi citogenetica su sangue periferico
Analisi in vitro del profilo citochinico su cellule da sangue periferico

---

giustificabile una terapia di mantenimento con il minimo dosaggio efficace nell'indurre la remissione molecolare.<sup>15</sup>

Altri inibitori di tiroxina-kinasi stati studiati sia *in vitro* che *in vivo* sembrano promettenti alternative terapeutiche in caso di sviluppo di resistenze: dasatinib, nilotinib (AMN107), PKC412, e sorefenib.

### HES F/P-negative

Ad oggi non esiste un consenso su quale sia l'algoritmico terapeutico più opportuno questi pazienti. Il prednisone ad 1 mg/kg/die è il trattamento abitualmente utilizzato come prima linea con progressiva riduzione al dosaggio minore capace di mantenere una remissione clinica. Farmaci utilizzati come trattamento di seconda

linea o con l'intento di ridurre la dose di corticosteroidi comprendono IFN- $\alpha$  idrossiurea ed imatinib. Anticorpi monoclonali contro IL-5 (mepolizumab, reslizumab) sono stati testati in pazienti con HES con buoni risultati in termini di efficacia e tollerabilità. I dati relativi a farmaci citotossici come ciclofosfamide metotrexate e busulfano non sono incoraggianti ed il loro uso è attualmente sconsigliato nelle HES.

L'idrossiurea è stata utilizzata a dosaggi tra 1 e 3 g/die, il suo effetto terapeutico è midollare così come la tossicità correlata al trattamento.<sup>1,7</sup>

L'interferon- $\alpha$  è stato utilizzato con successo nella terapia delle HES.<sup>11</sup> Il dosaggio efficace varia da 1 a 2 milioni di unità/die. Il farmaco è tuttavia costoso e possono essere necessarie delle settimane prima che si manifesti un effetto

Tabella II. Approccio terapeutico alle HES

Farmaco/trattamento	Indicazione	Effetti collaterali
Corticosteroidi	Trattamento di prima linea, eccetto nelle F/P+HES	Osteoporosi, diabete, sindrome di Cushing, cataratta, miopatia, ritardo di crescita.
Idrossiurea	Trattamento di seconda linea	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, effetti gastrointestinali, febbre.
Interferon- $\alpha$	Trattamento di seconda linea	Sindrome influenzale, effetti gastrointestinali, mialgia, citopenia, depressione.
Vincristina	Utile nel trattamento iniziale per valori di EO>100x10 <sup>9</sup> /L	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, nausea
Altri farmaci citotossici	Di rado utilizzati nel trattamento dei casi refrattari alle altre terapie	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, mucosite, nausea.
Anticorpi anti-IL-5	Attualmente solo in fase di sperimentazione clinica	Astenia, cefalea
Ciclosporina	Casi refrattari, soprattutto nelle L-HES	Nefrotossicità, epatotossicità, tremori, convulsioni, parestesie, ipertricosi
Alentuzumab	Casi refrattari, soprattutto nelle L-HES (esperienze cliniche limitate)	Mielosoppressione
Imatinib	Terapia di prima linea nelle F/P+HES; utile nelle M-HES e nei casi refrattari ai corticosteroidi.	Mielosoppressione, ipertransaminasemia, nausea, mialgia, artralgia; cardiotossicità (prevedibile).
Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche	F/P+HES resistenti all'imatinib; L-HES con linfoma T non responsivo alla chemioterapia.	Mortalità e morbilità trapianto correlata; Graft versus host disease.

terapeutico. Effetti correlati all'assunzione del farmaco sono: sindrome influenzale, depressione, mialgie, disturbi gastrointestinali.

Alcuni studi suggeriscono che la terapia combinata con idrossiurea ed interferon- $\alpha$  possa consentire una riduzione della tossicità senza perdere l'effetto terapeutico.

Il ruolo dell'imatinib nelle F/P negative non è ancora stato chiarito con esattezza, e sebbene una risposta sia rilevabile in alcuni casi, non è ad oggi noto il target molecolare su cui l'inibitore agirebbe. Un tentativo con imatinib 400 mg/die sembra giustificato nelle M-HES e nei pazienti con malattia resistente alla terapia steroidea.

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) capaci di impedirne il legame con lo specifico recettore ha destato particolare interesse rispetto al loro possibile ruolo nella terapia delle HES. I primi studi effettuati con il mepolizumab hanno sortito risultati incoraggianti. Questo farmaco potrebbe essere soprattutto utile nel ridurre la dose di corticosteroidi necessaria per ottenere una remissione clinica. Un trial clinico è attualmente in corso per determinare la dose ottimale di anti-IL-5 e studiarne gli effetti collaterali a lungo termine.

L'alentuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD52, antigene espresso sia dagli EO che dai linfociti T, si è dimostrato efficace nel trattamento di un paziente con HES caratterizzata da un clone di linfociti T CD3-CD4<sup>+</sup>.<sup>16</sup>

Anche la ciclosporina classicamente utilizzata nei disordini autoimmuni per la sua capacità di inibire la funzione T-cellulare è stata utilizzata da alcuni autori per ridurre il dosaggio dei corticosteroidi in pazienti con HES.<sup>17</sup>

Le terapie contro target specifici delle cellule T e/o contro IL-5 sembrano particolarmente promettenti nelle forme L-HES che per la loro stessa eziologia risultano poco responsive a farmaci che abbiano come target i soli EO.

La vincristina agente citotossico raramente utilizzato per le HES può avere un ruolo in caso di valori di EO  $>100 \times 10^9/L$  per il rapido effetto di

riduzione numerica degli EO ed è stata proposta in alcuni casi pediatrici refrattari ai regimi terapeutici classici.<sup>1</sup>

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT), infine, può rappresentare una opzione terapeutica curativa per i pazienti con HES; tuttavia esso viene riservato solo ai pazienti refrattari alle altre terapie; il ricorso al HSCT è possibile solo nel caso in cui lo stato di *performance* generale dei pazienti lo permetta e la scelta terapeutica deve considerare il rischio di morbidità e mortalità correlato alla procedura.

Indicazioni potenziali al HSCT sono: pazienti con F/P+HES intolleranti o non responsivi all'imatinib; pazienti con L-HES che sviluppano un linfoma a cellule T non responsivo ai classici regimi di chemioterapia.<sup>1</sup>

Le opzioni terapeutiche a disposizione per i pazienti con HES sono incrementate negli ultimi decenni, diversificandosi a seconda dei quadri clinici e delle caratteristiche molecolari di malattia; in particolare per i pazienti con F/P+HES l'introduzione dell'imatinib ha consentito un significativo incremento della sopravvivenza. Per quanto riguarda invece le L-HES nonostante la benignità del quadro iniziale è utile uno stretto monitoraggio dei pazienti per il rischio di sviluppo di linfoma a cellule T.

Se i corticosteroidi rimangono la classe di farmaci più utile per il trattamento di prima linea in molte forme di HES, l'associazione di altre terapie (anti-CD52; anti-IL-5, IFN- $\alpha$ ) può consentire la riduzione del loro dosaggio risparmiando ai pazienti molti degli effetti collaterali correlati a trattamento steroideo a lungo termine.<sup>1</sup>

Rimangono ancora diversi aspetti da chiarire sulla patogenesi delle HES che potrebbero consentire in futuro lo sviluppo di terapie mirate appropriate. L'identificazione di anomalie molecolari nei pazienti per i quali non può attualmente essere dimostrata la presenza di una popolazione monoclonale di EO (come nel caso delle F/P+HES) né di linfociti T capaci di produrre citochine eosinofiloipoietiche (L-HES), potrebbe

consentire l'individuazione di altri varianti molecolari e di conseguenza gettare le basi per nuove opzioni terapeutiche, chiarendo ad esempio quale sia l'alterazione responsabile della risposta all'imatinib in pazienti in cui non è dimostrabile la proteina F/P. L'esatta comprensione del ruolo del fenotipo aberrante dei linfociti CD3<sup>-</sup> nella patogenesi della L-HES ed il meccanismo connesso con lo sviluppo del linfoma a cellule T potrebbe permettere lo sviluppo di appropriate terapie capaci di impedire la trasformazione maligna e/o modificare la storia naturale della malattia.

## Bibliografia

1. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1292–1302.
2. Hardy WR, Anderson RE: The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1220–1229.
3. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1–27.
4. Roufousse F, Cogan E, Goldman M: Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59:673–689.
5. Chang HW, Leong KH, Koh DR, Lee SH: Clonality of isolated eosinophils in the hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1999;93: 1651–1657.
6. 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; 103:2879–2891.
7. Weller PF, Bubley GJ: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759–2779.
8. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα(+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004;18:734–742.
9. Vaklavas C, Tefferi A, Butterfield J, Ketterling R, Verstovsek S, Kantarjian H, Pardanani A: 'Idiopathic' eosinophilia with an Occult T-cell clone: prevalence and clinical course. *Leuk Res* 2007;31:691–694.
10. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRα fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3093–3096.
11. Butterfield JH, Gleich GJ: Interferon-alpha treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1994;121:648–653.
12. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH: Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002;359:1577–1578.
13. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, Cilloni D, Gottardi E, Metzgeroth G, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007;109:4635–464.
14. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, Li CY, Tazelaar HD, Baxter EJ, et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003;101:3391–7.
15. Klion AD, Robyn J, Maric I, Fu W, Schmid L, Lemery S, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing. *Blood* 2007; [Epub ahead of print].
16. Pitini V, Teti D, Arrigo C, Righi M: Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome with abnormal T cells: a case report. *Br J Haematol* 2004;127:477.
17. Zabel P, Schlaak M: Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Ann Hematol* 1991;62: 230–231.
18. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K: Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341:1112–1120.