

Praktische aanpak van eosinofilie

Practical approach of eosinophilia

drs. S. Kennes¹, drs. P.G.N.J. Mutsaers²

SAMENVATTING

De oorzaken van (hyper)eosinofilie en het hypereosinofiel syndroom (HES) zijn zeer uiteenlopend en de symptomen kunnen variëren tussen mild en levensbedreigend. De huidige criteria en classificatie zijn niet eenduidig, maar met behulp van de toegenomen kennis van onderliggende moleculaire en cytogenetische afwijkingen lukt het in de meeste gevallen een diagnose te stellen en een gerichte behandeling in te stellen. Naast het stellen van de diagnose moet tevens de aanwezigheid van orgaanschade in kaart worden gebracht, waarbij het hart speciale aandacht verdient, aangezien cardiale schade de belangrijkste doodsoorzaak is. Gerichte behandeling dient, naast reductie in aantal eosinofiele granulocyten, ook ter behandeling en voorkoming van orgaanschade en geadviseerd wordt om tijdig te starten met steroïd-sparende therapie. In sporadische gevallen van HES zonder etiologie kan, bij afwezigheid van orgaanschade, soms een afwachtend beleid worden gevoerd mits er frequente en doelgerichte opvolging wordt verricht. Voor refractaire HES is anti-IL-5-therapie veilig en effectief.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2021;18:206-15)

SUMMARY

The causes of (hyper)eosinophilia and hypereosinophilic syndrome (HES) are diverse and symptoms can vary from mild to life-threatening. The current criteria and classification are not unambiguous, but with the help of the increased knowledge of underlying molecular and cytogenetic abnormalities, in most cases a diagnosis can be made and a targeted treatment can be initiated. In addition to diagnosis, the presence of organ damage should be assessed, with special attention to the heart, since cardiac damage is the main cause of death. In addition to a reduction in the number of eosinophilic granulocytes, targeted treatment should also be used to treat and prevent organ damage and it is advised to start steroid-sparing therapy in time. In sporadic cases of HES without etiology, in the absence of organ damage, a wait-and-see policy can sometimes be implemented, provided that frequent and targeted follow-up is carried out. For refractory HES, anti-IL5 therapy is safe and effective.

INLEIDING

Hoewel de absolute incidentie van het hypereosinofiel syndroom (HES), bij gebrek aan landelijke registratie, in Nederland niet bekend is, worden de meeste clinici met

enige regelmaat geconfronteerd met de analyse van eosinofilie. Zowel de onderliggende etiologie, de noodzakelijke aanvullende onderzoeken, behandeling en het klinisch beloop kunnen sterk uiteenlopen. Met behulp van een

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, AZ Nikolaas en UZ Gent, België, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. P.G.N.J. Mutsaers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, Dr. Molenwaterplein 40, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: p.mutsaers@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: classificatie, eosinofiele leukemie, eosinofilie van ongekende betekenis, hypereosinofiliesyndroom, lymfatische variant van hypereosinofiel syndroom, neoplastische eosinofilie, reactieve eosinofilie

Keywords: classification, eosinophilic leukemia, eosinophilia of unknown significance, hypereosinophilia syndrome, lymphatic variant of hypereosinophilic syndrome, neoplastic eosinophilia, reactive eosinophilia

ONTVANGEN 30 MAART 2021, GEACCEPTEERD 17 MEI 2021.

TABEL 1. Overzicht van de belangrijkste oorzaken van hypereosinofilie, ingedeeld volgens de ICOG-EO-classificatie van 2012. Aangepast naar Valent et al. Expert Rev Hematol 2012.

OORZAKEN HYPEREOSINOFILIE

HE _{US}	HE _{FA}	HE _R	HE _N
		Niet-neoplastisch <ul style="list-style-type: none"> - Helminth-infectie - Scabiës - Allergische bronchopulmonale aspergillose - (Allergische/toxische) medicamenteuze reacties - Andere allergische reacties - Atopische ziekten - Chronische GvHD - Chronische inflammatoire ziekten (IBD) - AIZ/bindweefselziekten (psoriasis, RA) - L-HES - Virale infecties (HIV, HTLV) - Ziekte van Addison - Cholesterolembolieën - Serosa-irradiatie 	<ul style="list-style-type: none"> - CEL-NOS - Hematopoëtische neoplasie met eosinofilie en afwijkingen in: <ul style="list-style-type: none"> • PDGFRA • PDGFRB • FGFR1 - CML - AML <ul style="list-style-type: none"> • met inv(16) • M4-eo - JAK2 V617F⁺ MPN-eo - ASM-eo - MDS-eo - MDS/MPN-overlapsyndroom-eo
		(Para)neoplastisch <ul style="list-style-type: none"> - Hodgkinlymfoom - B- of T-cellymfoom/leukemie - Solide tumoren - Langerhanscelhistiocytose 	

AIZ=auto-immuunziekten, AML=acute myeloïde leukemie, ASM=agressieve systemische mastocytose, CEL=chronische eosinofiele leukemie, CML=chronische myeloïde leukemie, GvHD='graft-versus-host disease', HE=hypereosinofilie, HEFA=familiale HE, HEN=neoplastische of primaire HE, HER=reactieve of secundaire HE, HEUS=HE van ongekende betekenis, L-HES=lymfatische variant van hypereosinofiel syndroom, MDS=myelodysplastisch syndroom, MPN=myeloproliferatieve neoplasie, NOS=niet anders gespecificeerd, eo=met eosinofilie.

systematische aanpak is in de meeste gevallen een oorzaak te achterhalen, waarbij dankzij een gerichte behandeling eindorgaanschade kan worden voorkomen.

FYSIOLOGIE EOSINOFIELE GRANULOCYT

Letterlijk vertaald betekent eosinofilie 'affiniteit voor eosine', een fluorescerende kleurstof, die lijkt op de kleur van de dageraad (Eos, godin van de dageraad in de Griekse mythologie). De eosinofiele granulocyt werd in 1879 voor het eerst beschreven door Paul Ehrlich. Deze cel ontstaat door de differentiatie van achtereenvolgens een hematopoëtische stamcel en myeloïde voorlopercel. Hierbij zijn diverse trans-

criptiefactoren (zoals PU.1, GATA-1, C/EBP) betrokken en dankzij regulerende cytokines (zoals IL-3, IL-5, GM-CSF) bestaat er in fysiologische omstandigheden een strikte controle van het aantal eosinofielen ($0,05-0,5 \times 10^9/l$).^{1,2} Deze cytokines, geproduceerd door T-cellen, mastcellen, stromale cellen en eosinofielen zelf, reguleren niet alleen de groei van de eosinofiele granulocyt, maar ook de activatie ervan dankzij receptoren op zowel voorlopercellen als op mature eosinofielen.³ Lange tijd werd gedacht dat eosinofielen uitsluitend een eindeffectorfunctie hadden bij de bestrijding van extracellulaire organismen en parasieten door het vrijstellen van actieve molecules uit hun

granulen zoals eosinofiel peroxidase, eosinofiel kationisch eiwit, 'major basic protein' (MBP) en cytokines zoals TGF/ β .^{1,2} Er is echter toenemend bewijs dat naast deze functie, de eosinofiele granulocyt ook immuunregulerende eigenschappen heeft. Zo is de eosinofiele granulocyt in staat om antigenen te presenteren via klasse-II-HLA-moleculen in combinatie met costimulatoire signalen via CD80, CD86 en CD40. Daarnaast produceert de eosinofiele granulocyt na activatie verschillende chemotactische cytokines zoals bijvoorbeeld TNF. De eindeffectorfunctie van deze cellen wordt met name verzorgd door het vrijkomen van cytotoxische mediators zoals MBP, MBP2, 'eosinophil cationic protein' (ECP) en eosinofiel peroxidase (EPO). Deze mediators hebben als voornaamste werking een sterk antiparasitair effect door directe schade aan de celmembranen van verschillende helminthen.³ MBP is een potent eiwit in de eosinofiele granulen en zorgt ook voor collaterale schade ten gevolge van verhoogde vasculaire doorgankelijkheid, complementactivatie, het stimuleren van weefsel-'remodeling' en is daarnaast ook trombogeen door de remming van trombomoduline (leidend tot verminderde productie van geactiveerd proteïne C).⁵ Bij massale of aanhoudende activatie kan de inhoud van de eosinofiele granulen hierdoor zorgen voor fibrose, trombose en uiteindelijk orgaanschade.⁴

HISTORIE

De eerste formele beschrijving van het hypereosinofiel syndroom door Hardy en Weinberg dateert uit 1968 en de eerste diagnostische criteria werden gedefinieerd door Chusid in 1975.⁶⁻⁸ Door de (gedeeltelijke) opheldering van de variatie aan onderliggende mechanismen van eosinofilie, blijkt deze classificatie ontoereikend. Naast de huidige – in hoofdzaak moleculaire – WHO 2016-classificatie, die alleen de primaire (ook wel neoplastisch) hypereosinofilie (HE) omvat, is er sinds 2011 een meer uitgebreide consensusclassificatie opgesteld door de 'International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders' (ICOG-EO), die onder andere ook reactieve HE omvat.^{9,10} De ICOG-EO is een internationaal expertpanel bestaande uit hematologen, immunologen, allergologen en pathologen, die tegemoet zijn gekomen aan de toegenomen kennis met een hedendaags en overkoepelend multidisciplinair overzicht.² Ook voor patiënten zonder onderliggende ziekte of HES is nu een afzonderlijke categorie geïntroduceerd.

DEFINITIE

De ICOG-EO maakt onderscheid tussen eosinofilie, HE en HES en betreft weefseleosinofilie zonder bloedeosinofilie bij de diagnose. Eosinofilie in het bloed kan worden onder-

verdeeld op basis van ernst: mild ($0,5-1,5 \times 10^9/l$), matig ($1,5-5 \times 10^9/l$) en ernstig ($>5 \times 10^9/l$).¹¹

HE wordt gedefinieerd als eosinofilie boven $1,5 \times 10^9/l$ die gedurende ten minste een maand aanwezig is.² Dit is een korter interval dan voorheen, maar blijft arbitrair, en in het geval van levensbedreigende eindorgaanschade moet uiteraard tot behandeling worden overgegaan zonder de formele diagnose af te wachten.² Nieuw – maar belangrijk – in deze classificatie was dat bloedeosinofilie niet aanwezig hoeft te zijn om de diagnose HE te stellen wanneer sprake is van weefselinfiltratie. Eén van de valkuilen van dit criterium is echter dat voor de meeste organen geen formele grenswaarde is gedefinieerd, met uitzondering van beenmerg, waarbij $>20\%$ van alle kernhoudende cellen eosinofiel moeten zijn om te spreken van HE.² In fysiologische omstandigheden worden eosinofielen gezien in de thymus, milt, lymfeklieren, uterus en de gastro-intestinale tractus, maar ook hier zijn geen normaalwaarden vastgelegd.^{2,12} Ten slotte kan het ook voldoende zijn om de uitgesproken aanwezigheid van extracellulaire depositie van de door de eosinofiel aangemaakte eiwitten aan te tonen (bijvoorbeeld MBP), wat suggestief is voor lokale activatie, zelfs in afwezigheid van massieve lokale eosinofiele infiltratie.²

De ICOG-EO definieert HES als bloed en/of weefsel-HE in combinatie met eindorgaanschade (zonder alternatieve verklaring voor deze schade). Deze orgaanschade kan als HE-gerelateerd worden beschouwd indien ten minste één van de volgende histopathologische bevindingen aanwezig is: 1) fibrose (bijvoorbeeld van longen, hart, gastro-intestinaal, huid), 2) trombose, 3) cutaan (inclusief mucosaal) erytheem, (angio-)oedeem, eczeem of ulceratie of, 4) perifeer of centraalzenuwstelselschade.² Hierbij is het belangrijk zich te realiseren dat er niet per definitie ook orgaaninfiltratie door eosinofiele granulocyten moet worden gedemonstreerd.² Het oorzakelijke verband is niet altijd aan te tonen, maar indirect ziet men vaak wel gelijktijdig met het controleren van de HE ook de symptomen verdwijnen.²

De ICOG-EO definieert vier subgroepen HE/HES: neoplastische HE/HES (HE_N/HES_N), reactieve HE/HES (HE_R/HES_R), familiale HE/HES (HE_{FA}/HES_{FA}) en hypereosinofilie/hypereosinofiel syndroom 'of undetermined significance' (HE_{US}/HES_I) (zie Tabel 1).^{2,13} Hierbij vormen de eerste twee geen definitieve diagnose, maar eerder een tussenstap die aanvullende diagnostiek vereist. Onverklaarde persisterende asymptomatische HE (HE_{US}) kan evolueren naar idiopathische HES bij het ontstaan van orgaanschade ten gevolge van de eosinofilie, indien bij herevaluatie opnieuw geen onderliggende oorzaak wordt gevonden.²

ETIOLOGIE

Bij HE_N/HES_N is sprake van primaire of neoplastische hyper-eosinofilie, dat wil zeggen dat de eosinofiele granulocyt onderdeel is van de klonale hematopoëse. Tot deze groep behoren ook de door de WHO gedefinieerde myeloïde neoplasma's met geassocieerde eosinofilie, zoals bijvoorbeeld *BCR-ABL1*⁺ chronische myeloïde leukemie (CML), *KIT D816V*⁺ systemische mastocytose, myelomonocytair leukemie (FAB M4), acute myeloïde leukemie (AML) met *inv16*, myelodysplastisch syndroom (MDS) met geassocieerde HE en chronische eosinofiele leukemie (CEL).² De WHO 2016-classificatie kent een afzonderlijke categorie voor myeloïde en lymfatische neoplasma met eosinofilie als gevolg van genetische herschikking van *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* of *PCML-JAK2*.⁸ Het meest voorkomende voorbeeld hiervan is de *FIP1L1-PDGFR*-positieve HES. Dit ziektebeeld komt vaker voor bij mannen, gaat gepaard met ernstige orgaanschade (splenomegalie, mucosale ulcera, fibrotische omvorming van de hartspier), wordt gekenmerkt door verhoogd vitamine B12, verhoogd serumtryptase en een afwijkend bloedbeeld (anemie, trombocytopenie, circulerende myeloïde voorlopers en de aanwezigheid van monoklonale mastcellen) en kent een risico op blastaire transformatie met de ontwikkeling van acute leukemie.^{10,14,15} Dankzij de toegenomen kennis over de onderliggende moleculaire afwijkingen kent deze groep van HE_N een heel specifieke behandeling. Zo zorgt het *FIP1L1-PDGFR*-fusiegen voor een autonome tyrosinekinase die extreem gevoelig is voor de tyrosinekinaseremmer (TKI) imatinib. Behandeling met imatinib leidt tot duurzame complete remissies. Overigens komt deze genetische herschikking ook soms voor bij AML of ALL.

Secundaire eosinofilie of reactieve polyklonale HE/HES (HE_R/HES_R) kan ontstaan op basis van een fysiologisch proces bij een persisterende pathologische etiologische factor. Deze indeling is verwarrend, omdat eosinofilie secundair aan bijvoorbeeld non-hodgkinlymfoom (NHL) tot HE_R/HES_R wordt gerekend en dus niet tot HE_N/HES_N , terwijl dit ook een uiting is van een onderliggende maligniteit. Onder fysiologisch proces wordt onder andere ook allergie verstaan, wat één van de voornaamste oorzaken van eosinofilie in geïndustrialiseerde landen is. In derde-wereldlanden zijn parasitaire infecties de belangrijkste verwekker: met name multicellulaire helminths (*toxocara canis*, *trichinella spiralis*, *fasciola hepatica*, *strongyloides*) geven de meest uitgesproken eosinofilie waarbij de ernst is gerelateerd aan de uitgebreidheid van de weefselinvasie door de parasiet.^{10,16} *Echinococcus* kan ook hypereosinofilie veroorzaken indien er lekkage is van cyste-inhoud. In het geval van een onderliggende maligniteit kan het gaan om

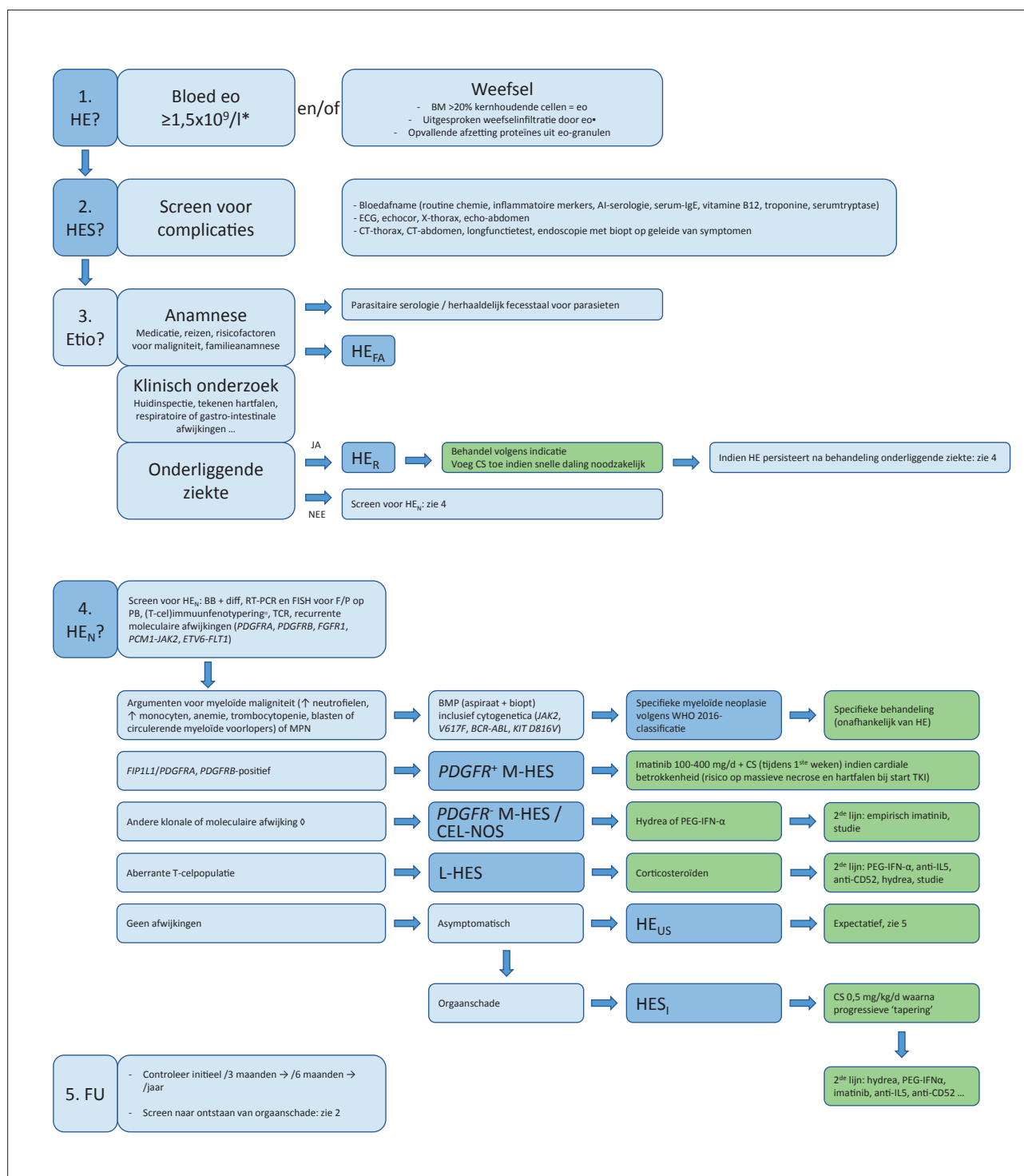
hematologische ziektebeelden, zoals bijvoorbeeld IL-5-overproductie bij NHL/HL, maar ook een klonale T-celpopulatie bij de lymfatische variant van het hypereosinofiel syndroom (L-HES). Daarnaast kunnen solide cytokineproducerende (IL-3, IL-5, GM-CSF) tumoren aan de oorsprong van HE_R liggen, zoals baarmoederhalskanker, grootcellig longkanker en adenocarcinoom van maag of colon. L-HES is een indolente lymfoproliferatieve ziekte met voornamelijk huidbetrokkenheid, maar elk orgaan kan zijn aangedaan. Het kenmerkt zich door een abnormale T-celpopulatie met soms een aberrant fenotype ($CD3^-/CD4^+$).¹⁷ Een minderheid ontwikkelt na een mediaan van zeven jaar een (perifeer) T-cellymfoom, wat de relatief goede prognose op korte termijn (omwille van minder ernstige eindorgaanschade) overschaduwet.^{17,18}

Andere – minder frequente – oorzaken van HE_R zijn onder andere infecties (HIV, HTLV (cave HTLV-ATLL), allergische bronchopulmonale aspergillose en scabiës), bindweefselziekten (RA), ziekte van Addison, bulleus pemfigoïd, psoriasis, ziekte van Crohn, cholesterolembolieën en serosale irradiatie.¹⁰

Daarbuiten is er nog een aantal afzonderlijke syndromen die gepaard gaat met specifieke orgaanschade en HE, waarbij de onderlinge relatie hiertussen niet volledig duidelijk is. Dit betreft onder andere eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA, vroeger Churg-Strauss-vasculitis genoemd en vaak gepaard gaand met astma), Gleich's syndroom (cyclisch angio-oedeem en verhoogd polyklonaal IgM), eosinofiel myalgiesyndroom (met neurologische symptomen en huidafwijkingen), Omenn-syndroom (SCID, vaak met erythrodermie, hepatosplenomegalie en lymfadenopathie) en hyper-IgE-syndroom (erfelijke immuundeficiëntie, vaak met eczeem en faciale anomalieën).¹⁴

In de ICOG-EO-classificatie is wel een verschuiving gemaakt van patiënten met klinische argumenten voor een myeloïde maligniteit (zoals hepatosplenomegalie, gestegen vitamine B12, anemie, trombocytopenie of myelofibrose) zonder een bewezen moleculaire marker. Zij worden nu tot HE_{US} gerekend in plaats van HE_N .¹³ Deze subgroep leunt echter qua prognose (minder goed dan algemeen binnen HE_{US}) en respons op behandeling (bijvoorbeeld TKI) dicht aan bij HE_N , waarbij leeftijd (>60 jaar), anemie (Hb <6,2 g/dl), cardiale betrokkenheid en hepatosplenomegalie geassocieerd zijn met een slechtere overleving.^{13,20}

Familiale HE/HES is een verzameling van syndromen waarbij een familiäre, of soms zelfs genetische, etiologische factor ten grondslag aan de eosinofilie ligt. In de regel overlappen deze syndromen maar weinig en is de eosinofilie soms enkel een bijverschijnsel van het klinische syndroom.²



FIGUUR 1. Stroomdiagram analyse eosinofilie.

* Op twee afnames met ≥ 1 maand interval (uitzondering: levensbedreigende eindorgaanschade).

■ Naar oordeel van patholoog.

□ Ten minste CD34/CD117/CD25/tryptase.

◇ Niet passend bij onderliggende myeloïde/lymfatische neoplasie volgens WHO 2016-classificatie.

AI=auto-immuun, BB=perifeer bloedbeeld, BMP=beenmergpunctie, CEL=chronische eosinofiele leukemie, CS=corticosteroïden, diff=handdifferentiatie, eo=eosinofielen, etio=etiologie, FU=follow-up, HE=hypereosinofilie, HEFA=hereditaire HE, HEN=HE bij neoplasie, HER=reactieve HE, HEUS=HE van ongekende betekenis, HES=hypereosinofiel syndroom, HES_I=ideopathisch HES, L-HES=lymfatische variant van HES, M-HES=myeloïde neoplasmata met geassocieerde eosinofilie, MPN=myeloproliferatieve neoplasie, PB=perifeer bloed, TCR=T-celreceptor-genherschikking, TKI=tyrosinekinaseremmer.

KLINIEK

Belangrijk is dat, ongeacht de onderliggende oorzaak, in principe elk orgaan aangetast kan zijn. Al zijn er bij bepaalde onderliggende oorzaken wel predisposities wat betreft eindorgaanschade, zoals bijvoorbeeld huidbetrokkenheid bij L-HES en cardiale aantasting bij de aanwezigheid van *PDGFRA*.

De voornaamste initiële klinische manifestaties zijn vaak ter hoogte van de huid (jeuk, erytheem, urticaria, maar in principe zijn alle huidafwijkingen mogelijk), longen (astma, infiltratieve afwijkingen) en gastro-intestinaal (diarree, vermagering, stijging van leverenzymen).¹⁶ Daarnaast kan er betrokkenheid zijn van het centraal zenuwstelsel (sensorimotorische polyneuropathie, vasculitis, myelitis, neuritis), de hematopoëse (cytopenie, beenmergfibrose) en de nier (trombotische microangiopathie).¹⁶ In het geval van gastro-intestinale betrokkenheid kan soms moeilijk worden gedifferentieerd tussen inflammatoire processen waarbij een eosinofiel ontstekingsinfiltraat ontstaat (zoals soms bij inflammatoire darmziekten) en HES met gastro-intestinale betrokkenheid. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar het hart, waarbij met name subendocardiale inflammatie tot irreversibele schade kan leiden met onder andere arteriële occlusies, fibrose (met kleplijden en restrictieve cardiomyopathie) en veneuze trombose en embolieën. Bij patiënten die overlijden met HES bleek cardiovasculaire betrokkenheid de meest voorkomende orgaanschade (78%) en ook de meest frequente doodsoorzaak (33%).⁵ Zoals eerder aangehaald zijn in het bijzonder patiënten met *FIP1L1-PDGFR*A-herschikking vatbaar voor endomyocardiale trombose en fibrose indien zij niet worden behandeld.^{4,21} Bij persisterende eosinofilie zal uiteindelijk een vijfde van de patiënten cardiovasculaire complicaties vertonen (bij presentatie <10%), een gelijkaardig aandeel zal neurologische klachten ontwikkelen (met zelfs encefalopathie), iets minder dan de helft vertoont uiteindelijk pulmonale betrokkenheid, alsook 40% gastro-intestinale betrokkenheid en afwijkingen ter hoogte van de huid treden op bij bijna 70%.²²

HE ten gevolge van allergie kan optreden als gevolg van atopische aandoeningen of medicatie en kan zich klinisch manifesteren met jeuk, uitslag, pulmonale overgevoeligheid, eosinofiel-rijk pleuravocht en zelfs DRESS ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'). DRESS geeft hoofdzakelijk huiduitslag, transaminitis en koorts, maar soms ook lymfadenopathie en atypische lymfocyten en het kan ook een levensbedreigend beloop kennen. De meest voorkomende uitlokkende agentia zijn allopurinol en anti-epileptica, maar de lijst met medicatie die eosinofilie kan veroorzaken is uiteraard veel langer.^{16,23} Hierbij is een

goede anamnese met expliciet bevragen van het tijdsbeloop essentieel. Asymptomatische patiënten met geïsoleerde HE in het bloed vallen onder de categorie HE_{US}.

DIAGNOSTIEK

De eerste stap is nagaan of de patiënt aan de hierboven vermelde criteria voldoet. De definitie spreekt echter over eosinofilie gedurende ten minste een maand, maar men moet zich ervan bewust zijn dat ondertussen reeds (onherstelbare) schade aan verschillende organen kan ontstaan. Voortvloeiend uit bovenstaande is de diagnostiek vervolgens tweeledig: naast het zoeken naar een oorzaak om snel de behandeling in te zetten, moet men ook meteen mogelijke orgaanschade in kaart brengen. Wat betreft mogelijke orgaanschade dienen uiteraard gastro-intestinale, pulmonale en cardiale symptomen te worden uitgevraagd, maar ook minder typische presentaties zoals reumatische, constitutionele of neurologische klachten moeten worden nagegaan. Belangrijk is ten slotte om te beseffen dat er meerdere oorzaken voor de eosinofilie gelijktijdig kunnen voorkomen: indien de eosinofilie persisteert ondanks behandeling van de onderliggende ziekte, moet men alsnog screenen voor een primaire oorzaak van de eosinofilie.

Ten aanzien van de etiologie is een grondige anamnese essentieel. Hierbij dient te worden doorgevraagd naar gestarte en gestopte medicatie (belang van tijdsbeloop), gemaakte reizen (risicogebieden voor parasieten), alsook screenend naar een mogelijke onderliggende ziekte of maligniteit. Bij het klinisch onderzoek moet men specifieke aandacht besteden aan de huid (echter zeer diverse beelden mogelijk), klieren, lever- en miltlogie en tekenen van hartfalen. Bij vermoeden van keel-, neus- en oor (KNO)-symptomatologie, zoals polyposis nasi, dient een endoscopische evaluatie door een KNO-arts te worden verricht, eventueel met bipten. Hetzelfde geldt voor een grondige inspectie van de huid waarbij indien nodig een biopsie moet worden verricht ter uitsluiting van vasculitis of cutaan T-cellymfoom bij verdachte afwijkingen.

Aanvullende diagnostiek gebeurt op geleide van de kliniek waarbij het stroomdiagram in *Figuur 1*, pagina 210, gericht probeert in te zoomen op de hierboven beschreven specifieke entiteiten binnen eosinofilie. Bij tekenen van lever- of galwegproblematiek dient secundaire fibrose door middel van een fibroscan te worden uitgesloten.

INFECTIES

Bij HE ten gevolge van parasieten hoort vaak een geassocieerde hyperleukocytose en een gestegen IgE. Men moet er bij potentieel geïnfecteerde patiënten op bedacht zijn alvorens te starten met corticosteroiden of immuunsup-

pressiva, omdat een (levensbedreigend) risico bestaat op hyperinfestatie van strongyloïdes. Hierbij dient men serologie na te gaan omdat een fecesstaal soms onvoldoende informatief kan zijn. Bij kinderen moet men bovendien bedacht zijn op toxocara, zeker indien geassocieerde klachten van abdominale pijn in het rechter bovenste kwadrant, hoest en kortademigheid. Bij klinisch vermoeden (belang van context) moet men dan ook herhaaldelijk testen voor ovocysten of parasieten, feceskwaken en gericht antilichamen bepalen voor parasieten.¹⁰

HEMATOLOGISCHE OORZAKEN

Bij het ontbreken van een duidelijke reactieve oorzaak dient altijd RT-PCR en FISH te worden ingezet voor onder andere het *FIP1L1-PDGFR*-fusiegen; men moet hierbij ook specifiek vragen naar een deletie van de *CHIC2*-locus (m.b.v. FISH), omdat dit bij de klassieke karyotypering niet zichtbaar is.²⁴ Daarnaast dient een onderliggende myeloïde neoplasie te worden uitgesloten, ten minste door moleculaire diagnostiek en cytogenetica voor andere fusiegenen zoals ter hoogte van *PDGFRB*-, *FGFR1*-, *JAK2*-mutaties, *BCR-ABL1* en *KIT* (codon 816).² Deze markers zijn immers wel relevant als 'driver'-mutatie en hebben therapeutische implicaties, maar kunnen bij een ruime variatie aan eosinofilie gerelateerde neoplasma voorkomen en omgekeerd gaan ze niet altijd gepaard met een HE.² Ook bij het klinische beeld van mastocytose (splenomegalie, huidafwijkingen, een gestegen serumtryptase (meestal waarden >100 ng/ml), alkalisch fosfatase en/of vitamine B12 of mestcellen in het beenmerg) dient bij de aanwezigheid van eosinofilie eenzelfde diagnostiek te worden ingezet (in ieder geval FISH voor *FIP1L1-PDGFR*, *KIT D816V* in >90% aanwezig).^{6,14,25-27} Deze bepalingen kunnen in principe op perifere bloed worden verricht, maar om een onderliggende myeloproliferatieve neoplasie (MPN) volledig te kunnen uitsluiten wordt bij voorkeur toch een beenmergpunctie verricht inclusief immuunfenotypering, histologie, cytogenetica en moleculaire diagnostiek.⁹ Het is belangrijk om te beseffen dat deze moleculaire diagnostiek wel noodzakelijk is om een onderliggende klonale myeloïde of lymfatische marker te identificeren die met routineonderzoek kan worden gemist.

Wanneer er geen andere verklaring wordt gevonden, en zeker bij huidbetrokkenheid, dient aanvullende immuunfenotypering van de perifere T-cellen, alsook een T-celreceptor (TCR)-genherschikking te worden ingezet om een onderliggende lymfatische variant (L-HES) niet te missen.²⁸ Hoewel een strikte definitie en een grenswaarde van een abnormale T-celpopulatie nog ontbreekt, dient hieraan te worden gedacht bij dubbelnegatieve immature T-cellen of

bij afwezigheid van CD3 met gestegen CD5-expressie en verlies van CD7.^{10,13} Bij een toename of afwijkende T-celsubsets (flowcytometrisch) of zelfs monoklonale T-cellen (TCR-genherschikking) kan soms moeilijk het onderscheid worden gemaakt tussen (monoklonale) eosinofilie ten gevolge van een onderliggende neoplasie (zoals HE_N, al dan niet met lymfocyten ten gevolge van dezelfde maligne kloon) of (polyklonale) eosinofilie secundair aan cytokines (typisch IL-5) geproduceerd door (monoklonale) T-cellen (zoals L-HES, onderdeel van HES_R). In de aanwezigheid van persisterende atypische huidlaesies dient laagdrempelig een biopsie te worden afgenomen ter exclusie van een onderliggend cutaan T-cellymfoom/Sézary-syndroom met reactieve HE of progressie van L-HES.¹⁷ Dankzij de opkomst van NGS worden steeds meer mutaties weerhouden bij HE_{US} (onder andere *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *SETBP1*, *CBL*, *NOTCH1*). Deze subgroep kent een slechtere prognose. Toch blijkt een enkele mutatie onvoldoende voor de evolutie naar HES.^{13,29} Wanneer een verdenking bestaat op klonale eosinofilie loont het de moeite deze screening in te zetten, niet alleen om meer kennis te verwerven in verband met pathogene varianten, maar ook in de zoektocht naar behandelbare 'targets'.⁶

BEHANDELING

Met behulp van snelle diagnostiek en een gerichte behandeling dient orgaanschade te worden voorkomen en reeds veroorzaakte schade adequaat te worden behandeld. Naast verbetering van de klinische symptomen wordt een snelle normalisering van het perifere eosinofiele granulocytengetal nagestreefd.

Bij HES_N met specifieke WHO-gedefinieerde eosinofiele ziektebeelden is de behandeling volgens deze ziektespecifieke richtlijnen en deze ziektebeelden, behoudens de WHO 2016-categorie neoplasmata met een *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1* of *PCM-JAK2*, vallen buiten de scope van dit artikel.¹⁰ Bij aantonen van trombi of embolieën is er uiteraard een indicatie voor antistolling, waarbij de duur van de behandeling wordt bepaald door de persisterende aanwezigheid van ventriculaire trombi en de endomyocardiale ziekteactiviteit.³⁰ Er is echter geen bewijs dat het gebruik van profylactische antistolling ziekteprogressie of complicaties kan tegengaan, met zelfs recidief embolieën bij adequaat ontstolde patiënten.³¹ Bij tekenen van hartfalen moet volgens de huidige richtlijnen ook hartfalenmedicatie worden gestart. In de aanwezigheid van significant kleplijden dient – na controle van de eosinofilie – eventueel chirurgisch te worden ingegrepen, waarbij een bioklepprothese de eerste keuze geniet, gezien het hogere risico op trombose bij de mechanische variant.³⁰

Corticosteroiden (1 mg/kg) vormen de hoeksteen van de behandeling door naast reductie van eosinofielen ook inflammatie tegen te gaan.¹⁰ De responskansen bij M-HES zijn vaak echter niet zo goed, waardoor voldoende snel moet worden overgegaan op corticosteroïd-ervangende medicatie. Indien in verband met orgaanschade een snelle daling van de eosinofilie noodzakelijk is, moeten corticosteroiden in elk geval worden toegevoegd aan de behandeling. L-HES reageert dan wel beter, maar recidiveert vaak, waarbij het risico bestaat dat patiënten gedurende een lange tijd aan hoge dosis corticosteroiden worden blootgesteld: ook hier is de boodschap om tijdig te switchen naar een tweedelijnsbehandeling. Er bestaat daarenboven geen bewijs dat – naar analogie van bepaalde auto-immuunziekten zoals AIHA – een langzame afbouw noodzakelijk is, bij controle van de symptomen en daling van de eosinofielen $<1,5 \times 10^9/l$ kunnen de corticosteroiden op korte termijn worden afgebouwd tot stop. Indien de dagelijkse dosis niet onder 10 mg kan worden gehouden, of bij onvoldoende snelle respons, is er een indicatie om een ander middel toe te voegen.^{10,32}

Hydroxyurea (500-1.000 mg/dag opstartdosis) is – al dan niet in combinatie met corticosteroiden – een effectief middel met een responspercentage rond 70%.^{10,33} Een derde tot de helft van de patiënten met HES reageert op interferon-alfa (2 mcg/kg/w startdosis PEG-IFN- α -2b); dit wordt soms slecht getolereerd, maar heeft als voordeel dat het tijdens de zwangerschap mag worden gegeven. De optimale dosis en duur van deze therapie is niet bekend en hangt daarbij af van de bijwerkingen.¹⁰

Bij aanwezigheid van de *FIPIL1*-*PDGFRA*- of *PDGFRB*-genherschikking kiest men uiteraard voor een TKI (onafhankelijk van de aanwezigheid van orgaanschade), maar in het geval van cardiale aantasting (bij afwijkend ECG of echocardiogram) moeten gedurende de eerste weken ook steroiden worden geassocieerd om acuut hartfalen ten gevolge van necrotiserende myocarditis te voorkomen.^{10,30} Bij *FIPIL1*-*PDGFRA*- of *PDGFRB*-positieve HES is een lage dosis vaak reeds voldoende voor respons (100 mg per dag of in de onderhoudsfase zelfs 100 mg per week).^{10,34} Het doel van de behandeling is cytogenetische remissie. In de meeste gevallen is continuering van deze behandeling noodzakelijk voor het behoud van moleculaire respons. Er zijn echter casussen gerapporteerd met persisterende remissie na het stoppen van de TKI.³⁵ Daarbij is het belangrijk om te weten dat telkens opnieuw een moleculaire remissie kon worden bereikt na re-introductie van imatinib in een normale dosering (100-400 mg per dag).³⁶ Op dit moment bestaat er echter nog onvoldoende bewijs om het stoppen van de TKI aan te bevelen in de klinische

praktijk. Bij een *FIPIL1*-*PDGFRA*-positieve HES (i.t.t. CML) is tot op heden slechts bij uitzondering resistentie beschreven, waarbij het telkens ging om een *T674I*-mutatie in het ATP-bindend domein van *PDGFRA* en meestal in de context van een blastencrisis.^{37,38} Een TKI (eerste lijn imatinib) is zeer effectief bij een aangetoonde *FIPIL1*-*PDGFRA*-herschikking, maar er is ook respons aangetoond bij M-HES zonder deze fusie, bijvoorbeeld in het geval van myeloïde neoplasie (bv. MDS of MPN) met eosinofilie en een onderliggende *PDGFRB*-herschikking (responspercentages tot 96%) en zeker bij een geassocieerde hepatomegalie/splenomegalie, waarbij men dan start met 400 mg gedurende ten minste 1 maand.^{10,39,40} Zelfs bij presentatie in blastencrisis kan, in het geval van *PDGFRA*- of *PDGFRB*-herschikking, imatinib in monotherapie voldoende effectief zijn.⁴¹ Het is belangrijk om het onderscheid te maken tussen *FIPIL1*/*PDGFRA*-positieve HES en patiënten met systemische mastocytose met *c-KIT*-mutatie en geassocieerde eosinofilie, want deze *D816V*-mutatie is resistent voor imatinib.⁴² Bij een myeloïde of lymfatische maligniteit met *FGFR1*-herschikking kent de ziekte een agressief beloop met evolutie naar acute leukemie in één tot twee jaar; deze zijn niet gevoelig voor imatinib.¹⁴ Hierbij is dan ook een meer agressieve behandeling met intensieve chemotherapie, gevolgd door een allogene stamceltransplantatie, aangewezen.⁹ Bij patiënten met een *JAK2*- of *FLT3*-fusie-tyrosinekinase, is het gebruik van specifieke remmers mogelijk, hoewel er tot op heden slechts tijdelijke responsen zijn beschreven, waarbij consolidatie met allogene stamceltransplantatie moet worden overwogen.¹⁰

Behandeling met mepolizumab en benralizumab (anti-IL5/anti-IL5R) vertoont goede responspercentages bij een uitstekende tolerantie. Voor een aanhoudende respons is echter wel onderhoudsbehandeling noodzakelijk.^{43,45} Op dit moment is het enkel goedgekeurd als behandeling voor ernstig eosinofiel astma, maar dit zal in de toekomst waarschijnlijk een rol krijgen als corticosteroïd-sparend middel bij refractaire HES.⁴⁴ Uiteindelijk zou theoretisch ook alemtuzumab (anti-CD52) kunnen worden toegepast bij refractaire HES, waarbij eveneens een onderhoudsbehandeling noodzakelijk is, maar dit gaat wel gepaard met uitgesproken toxiciteit zoals myelosuppressie en ernstige immuunsuppressie.^{22,45,46}

In het geval van de benigne variant van HE, namelijk HE_{US}, dus enkel indien asymptomatisch en zonder orgaanschade, is er geen indicatie tot behandeling.¹³ Het is hierbij uiteraard wel noodzakelijk om bedacht te blijven op het ontstaan van schade ten gevolge van chronische activatie van eosinofielen, waarbij halfjaarlijkse opvolging met onder andere beeldvorming van het hart aangewezen is.³⁰

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Denk bij de analyse van eosinofilie aan mogelijke orgaanschade, die sneller kan ontstaan dan de in de criteria aangehouden tijdsperiode (1 maand).
- 2** Screen steeds op mogelijke reactieve oorzaken van eosinofilie, waarbij soms meerdere oorzaken gelijktijdig kunnen meespelen.
- 3** Bij afwezigheid van een onderliggende ziekte en persisteren van eosinofilie moet aanvullende screening naar een klonale oorzaak volgen; in de meeste gevallen lukt het hierbij om uiteindelijk een diagnose te stellen.
- 4** Denk hierbij ook aan minder voor de hand liggende presentaties zoals L-HES.
- 5** Wees bedacht op cardiale betrokkenheid, wat het belangrijkste risico geeft op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van persisterende eosinofilie.
- 6** Schakel bij refractaire HES tijdig over op corticosteroïd-sparende medicatie.

Hiervoor kan echocardiografie of MRI worden gebruikt.³⁰ Daarnaast moet men telkens zorgvuldig screenen om als-nog de onderliggende etiologie van de eosinofilie (reactief of neoplastisch) op te sporen.² De ICOG-EO-classificatie maakt bovendien nog een onderscheid tussen HES en condities met HE die tot één orgaan beperkt zijn (bijvoorbeeld eosinofiele pneumonie of eosinofiele oesofagitis), hoewel tijdens de opvolging natuurlijk nog andere orgaanschade kan ontstaan (wat dan wel weer onder HES valt). Het advies is dus deze patiënten op dezelfde manier in kaart te brengen en op te volgen als HES.¹³

CONCLUSIE

In de classificatie van hypereosinofilie kan gebruik worden gemaakt van de WHO 2016-classificatie en de meer uitgebreide, maar deels overlappende ICOG-EO-consensus. Bij de analyse is het van belang om geassocieerde orgaanschade in kaart te brengen (HES) dan wel uit te sluiten (HE_{US}). Daarnaast moet worden gezocht naar de onderliggende neoplasie (HES_N) of een etiologie met reactieve eosinofilie (HES_R). Het grootste risico van persisterende eosinofilie is het ontstaan van – niet tijdig opgemerkte – orgaanschade, waarbij cardiale betrokkenheid de belangrijkste morbiditeit en mortaliteit met zich meebrengt. Dankzij de toegenomen kennis van specifieke moleculaire afwijkingen en predictieve biomarkers kan in de meeste gevallen uiteindelijk een diagnose worden gesteld en kan hieruit volgend een meer gerichte behandeling worden toegepast. Ten slotte dient bij recidief of refractaire HES voldoende snel te worden overgegaan naar een cortico-

steroïd-sparende tweedelijsbehandeling. Voor refractaire HES is anti-IL5-therapie veilig en effectief en zal hoogst waarschijnlijk in 2021 worden geregistreerd voor de behandeling van HES.

REFERENTIES

1. Ackerman SJ, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:357-75.
2. Valent P, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-12.e9.
3. Valent P, et al. *Semin Hematol* 2012;49:171-81.
4. Podjasek JC, et al. *Leuk Res* 2013;37:392-5.
5. Reiter A, et al. *Blood* 2017;129:704-14.
6. Hardy WR, et al. *Ann Intern Med* 1968;68:1220-9.
7. Chusid MJ, et al. *Medicine* 1975;54:1-27.
8. Arber DA, et al. *Blood* 2016;127:2391-405.
9. Gotlib J. *Am J Hematol* 2017;92:1243-59.
10. Rothenberg ME. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
11. Kato M, et al. *Anat Rec* 1998;252:418-25.
12. Kahn JE, et al. *Front Med* 2017;4:216.
13. Valent P, et al. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-76.
14. Jovanovic JV, et al. *Blood* 2007;109:4635-40.
15. Tefferi A, et al. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
16. Lefèvre G, et al. *Medicine* 2014;93:255-66.
17. Roufosse F, et al. *L Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:389-413.
18. Helbig G, et al. *Haematologica* 2009;94:1236-41.
19. Pardanani A, et al. *Leukemia* 2016;30:1924-6.
20. Valent P. *Blood Rev* 2009;23:157-65.
21. Ogbogu PU, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-25.e3.
22. Cacoub P, et al. *Am J Med* 2011;124:588-97.
23. Pardanani A, et al. *Blood* 2003;102:3093-6.
24. Klion AD, et al. *Blood* 2003;101:4660-6.

25. Schwaab J, et al. *Am J Hematol* 2015;90:774-7.
26. Maric I, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:680-7.
27. Horny H-P, et al. *J Hematop* 2011;4:101-11.
28. Wang SA, et al. *Mod Pathol* 2016;29:854-64.
29. Mankad R, et al. *Heart Br Card Soc* 2016;102:100-6.
30. Ogbogu PU, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457-75.
31. Butterfield JH, et al. *Semin Hematol* 2012;49:182-91.
32. Fauci AS, et al. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
33. Helbig G, et al. *Br J Haematol* 2008;141:200-4.
34. Helbig G, et al. *Am J Hematol* 2014;89:115.
35. Klion AD, et al. *Blood* 2007;110:3552-6.
36. Lierman E, et al. *Leukemia* 2009;23:845-51.
37. Bradeen HA, et al. *Blood* 2006;108:2332-8.
38. Apperley JF, et al. *N Engl J Med* 2002;347:481-7.
39. Cheah CY, et al. *Blood* 2014;123:3574-7.
40. Metzgeroth G, et al. *Leukemia* 2013;27:2254-6.
41. Bain BJ. *Am J Hematol* 2004;77:82-5.
42. Roufosse FE, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:461-7.e1-5.
43. Kay AB, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:645-66, vii.
44. Kuang FL, et al. *N Engl J Med* 2019;380:1336-46.
45. Verstovsek S, et al. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2009;15:368-73.
46. Strati P, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:287-91.