

# Eosinofili – patogenese, klassifikation og behandling

Reservelæge Christen Lykkegaard Andersen, overlæge Hanne Vestergaard, overlæge Peter Nørgaard, overlæge Peter Felding, ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard, overlæge Inge Helleberg Rasmussen, overlæge Hans Carl Hasselbalch & overlæge Ole Weis Bjerrum

## OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,  
Hæmatologisk Klinik,  
Vejle og Give Sygehuse,  
Hæmatologisk Afdeling,  
Herlev Hospital,  
Patologisk Afdeling,  
Roskilde Sygehus,  
Onkologisk/Hæmatolo-  
gisk Afdeling,  
København  
Praktiserende Lægers  
Laboratorium, Klinisk  
Biokemisk Afdeling, og  
Aalborg Sygehus,  
Århus Universitets-  
hospital, Hæmatologisk  
Afdeling B

## RESUME

Eosinofili udgør et komplekst klinisk problem. Vejledt af grundig anamnese og objektiv undersøgelse kan allergi, parasitær sygdom, inflammatorisk tilstand eller mistanke om en ondartet sygdom ofte begrundes som årsag og lægges til grund for udredning. I oversigten gennemgås diagnostik og behandling samt en ny klassifikation for tilstande med eosinofili. Især fremhæves betydningen af molekylærbiologisk teknik for at påvise klonal blodsygdom og for valg af behandling. Patienter med uforklaret eosinofili foreslås henvist til eller udredt i samarbejde med en hæmatologisk afdeling.

Eosinofili udgør en klinisk problemstilling med allergi eller infektion som de hyppigste årsager. I enkelte tilfælde findes eosinofili sekundært ved malign eller inflammatorisk sygdom, men eosinofili kan også være den primære manifestation af en hæmatologisk sygdom. I denne oversigt omtales ny viden om patogenese og behandling af eosinofili. Især omtales fremskridt inden for de sjældne årsager til eosinofili og den kliniske betydning heraf.

## MATERIALE OG METODER

Der er foretaget søgning i maj 2008 i PubMed med søgeordene: *eosinophilia*, *hypereosinophilic syndrome*,

*chromosome*, *mutation*, *hematology* og *treatment*. Ved søgning i Cochrane-biblioteket fandtes ingen relevante litteraturgennemgange.

## DEN EOSINOFILE GRANULOCYT

Paul Ehrlich beskrev den eosinofile granulocyt i 1879. Eosinofile granulocytter med de røde granula er let genkendelige i cytologisk og histologisk materiale med konventionelle farvemethoder som hæmatoxylin-eosin og May-Grünwald-Giemsma. Kernen er typisk delt i to lapper (**Figur 1**). Der er ikke beskrevet en specifik immunfænotype af eosinofile granulocytter, men den adskiller sig funktionelt og fysiologisk fra den neutrofile granulocyt [1, 2].

Eosinofile granulocytter udvikles i knoglemarven fra kommitterede hæmopoietiske stamceller, der tilhører den myeloide cellerække. Udviklingen kontrolleres af transkriptionsfaktoren *GATA1*, mens proliferation og differentiering reguleres af interleukin (IL) 3 og 5, samt granulocyt-monocyt-kolonistimulerende faktor, der produceres af T-hjælper-(Th) 2-lymfocytter. Overekspression af *GATA1* i murine modeller inducerer eosinofili – deletion medfører eosinopeni. I den eosinofile granulocytts granula findes polypeptider, cytokiner og enzymer af betydning for cellens funktion f.eks. *major basic*-protein, eosinofilt kation-protein, neurotoksin og peroxidase, samt leukotrien, interleukiner og tumornekrotiserende faktor. Alle er relaterede til cellens opgaver ved parasitær infektion, allergi, immunmodulation eller vævsinflammation [1, 3]. Hos raske er antallet af eosinofile granulocytter i blod højst  $0,45 \times 10^9/l$ .

## KLASSIFIKATION OG ÅRSAGER

Et forhøjet antal af eosinofile granulocytter kan optræde sekundært til forskellige sygdomme. *Chusid et al* introducerede i 1975 betegnelsen hypereosinofilt syndrom (HES) ved eosinofili  $> 1,5 \times 10^9/l$ , og når ingen anden årsag til eosinofilien påvistes efter seks måneder [4]. Erkendelsen af eosinofili som den primære manifestation af en blodsygdom er siden blevet mere nuanceret og omfatter nu forskellige klonale hæmatologiske sygdomme [5]. I den ny klassifikation fra *World Health Organization* (WHO) defineres kronisk eosinofil leukæmi som tilfælde, hvor eosinofilien



## FORKORTELSER

CT = computertomografi	IL-3 = interleukin 3
CEL = <i>chronic eosinophilic leukaemia</i>	IL-5 = interleukin 5
CML = <i>chronic myeloid leukaemia</i>	JAK2 = Janus tyrosinkinase 2
CNS = centralnervesystemet	KPLL = Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium
CyA = cyklosporin A	LFU = lungefunktionsundersøgelse
DRESS-syndrom = <i>drug rash</i> (eller <i>reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> )	MR = magnetisk resonans
FIP1L1-PDGFR $\alpha$ = <i>FIP1-like1-platelet derived growth factor receptor alpha</i>	PDGFR = <i>platelet-derived growth factor receptor</i>
FGFR = <i>fibroblast growth factor receptor</i>	Ph' = <i>Philadelphia chromosome</i>
FISH = <i>fluorescens-in situ-hybridisering</i>	PV = polycytaemia vera
<i>GATA1</i> = <i>globin transcription factor 1</i>	RAST-test = <i>radioallergisorbent test</i>
HES = hypereosinofilt syndrom	RT-PCR = <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
HU = hydroxyurea	TCR = T-celle-receptor
HUMARA = <i>human androgen receptor assay</i>	TKI = tyrosinkinaseinhibitor
IFN- $\alpha$ = interferon-alfa	WHO = World Health Organization
iHES = idiopatisk hypereosinofilt syndrom	WT-1 = Wilms tumorgen

giver organskade og enten klonalitet eller øget forekomst af myeloblaster påvises i blod eller knoglemarv [6]. I den ny klassifikation skelnes idiopatisk HES (iHES) som tilstande med organskade, der er betinget af eosinofili, men uden klonalitet eller forekomst af umodne eosinofile granulocytter, mens idiopatisk hypereosinofili anvendes ved tilstande uden organskade, klonalitet eller forekomst af blaster i blod eller knoglemarv [6] (Figur 2).

Der findes ikke sikre data for prævalensen af eosinofili. I forbindelse med artiklen er der udført en opgørelse af differentieltællinger i Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium. I en otteårig periode fandtes eosinofili i nær 7% af over en million analyser. Det materiale offentliggøres andetsteds.

I udviklingslande vil eosinofili hyppigst være sekundær til en parasitinfektion [7], på verdensplan oftest med helminter [8]. I industrialiserede lande er eosinofili oftest associeret til allergiske/atopiske tilstande [5]. Medikamentelt induceret eosinofili må altid have in mente, især ved anvendelse af allopurinol, antiepileptika og antibiotika [9].

Eosinofili kan optræde ved immundefekt og binyrebarkinsufficiens, som et paraneoplastisk fænomen ved solid tumor, ved morbus Hodgkin og non-Hodgkins lymfom, specielt T-cellelymfomer. Endvidere ved systemisk lupus erythematosus og reumatoid arthritis, og indgår som diagnosekriterium for Churg-Strauss vaskulitis [10]. Det findes obligat ved eosinofil gastroenteritis [11], allergisk eller infektiøst betinget Loefflers pneumonitis og eosinofile pneumonier [5, 7, 12, 13] (Figur 2).

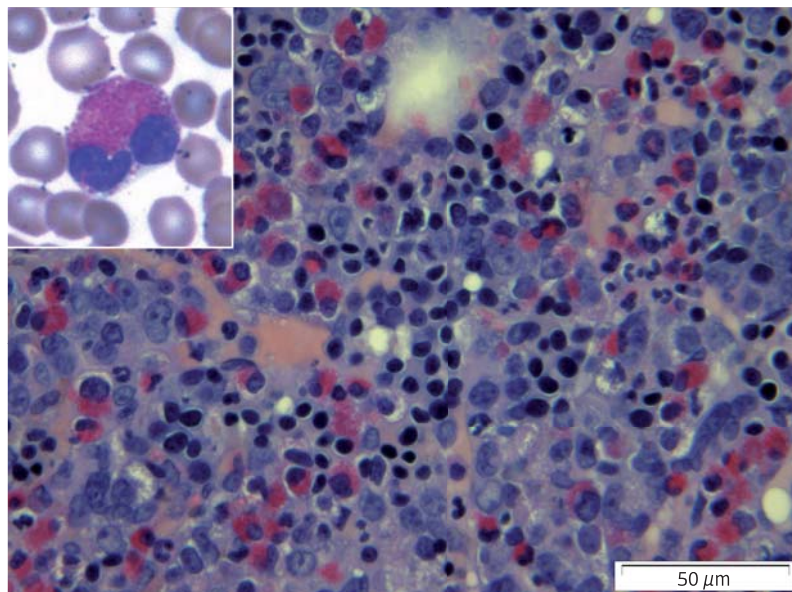
#### CYTOGENETIK OG MOLEKYLÆRBILOGI VED KLONAL EOSINOFILI

Til påvisning af klonal sygdom i knoglemarv kan anvendes karyotype, fluorescens-in-situ-hybridisering (FISH) og *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR). Hermed kan findes strukturelle kromosomforandringer eller mutationer, der involverer *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR), *fibroblast growth factor receptor* (FGFR) eller T-celle receptor (TCR)-rearrangement som udtryk for neoplasie [14] (Figur 2). Påvisning af inaktivering af X-kromosom med *human androgen receptor assay* (HUMARA), der er teknisk krævende at udføre og kun benyttes for kvinder [7], samt Wilms tumorgen (*WT1*) [15] kan begge anvendes til at påvise en klonal sygdom per se og dermed skelne fra reaktive, ikkeneoplastiske årsager til eosinofili. Påvises ingen klonalitet, og er eosinofili ikke sekundær til en anden sygdom, anvendes iHES eller idiopatisk hypereosinofili som eksklusionsdiagnose [4] (Figur 2).

Overordnet skelnes således mellem primær

FIGUR 1

Mikroskopifoto af knoglemarvsbiopsi farvet med hæmatoxylin-eosin fra 46-årig kvinde med idiopatisk hypereosinofili syndrom. Der ses stærkt forøget forekomst af eosinofile granulocytter. I indsat billede ses en eosinofil granulocyt i blod. Copyright Peter Nørgaard.



(klonal), eller idiopatisk hypereosinofili (uden organskade) og iHES (med organskade) samt sekundær (reaktiv) eosinofili. Definitionen på HES med eosinofili, der varer seks måneder, er ikke rationel at anvende, da ubehandlet eosinofili medfører risiko for organskade. Få patienter bør nu være uklassificerede ved anvendelse af molekylærbiologisk diagnostik, og forventeligt vil begrebet idiopatisk hypereosinofili og iHES forsvinde i de kommende år. Der er ikke udført opgørelse af, hvor mange patienter med Churg-Strauss vaskulitis, hvor eosinofili ses hos flertallet, der kan have en klonal hæmatologisk sygdom [10].

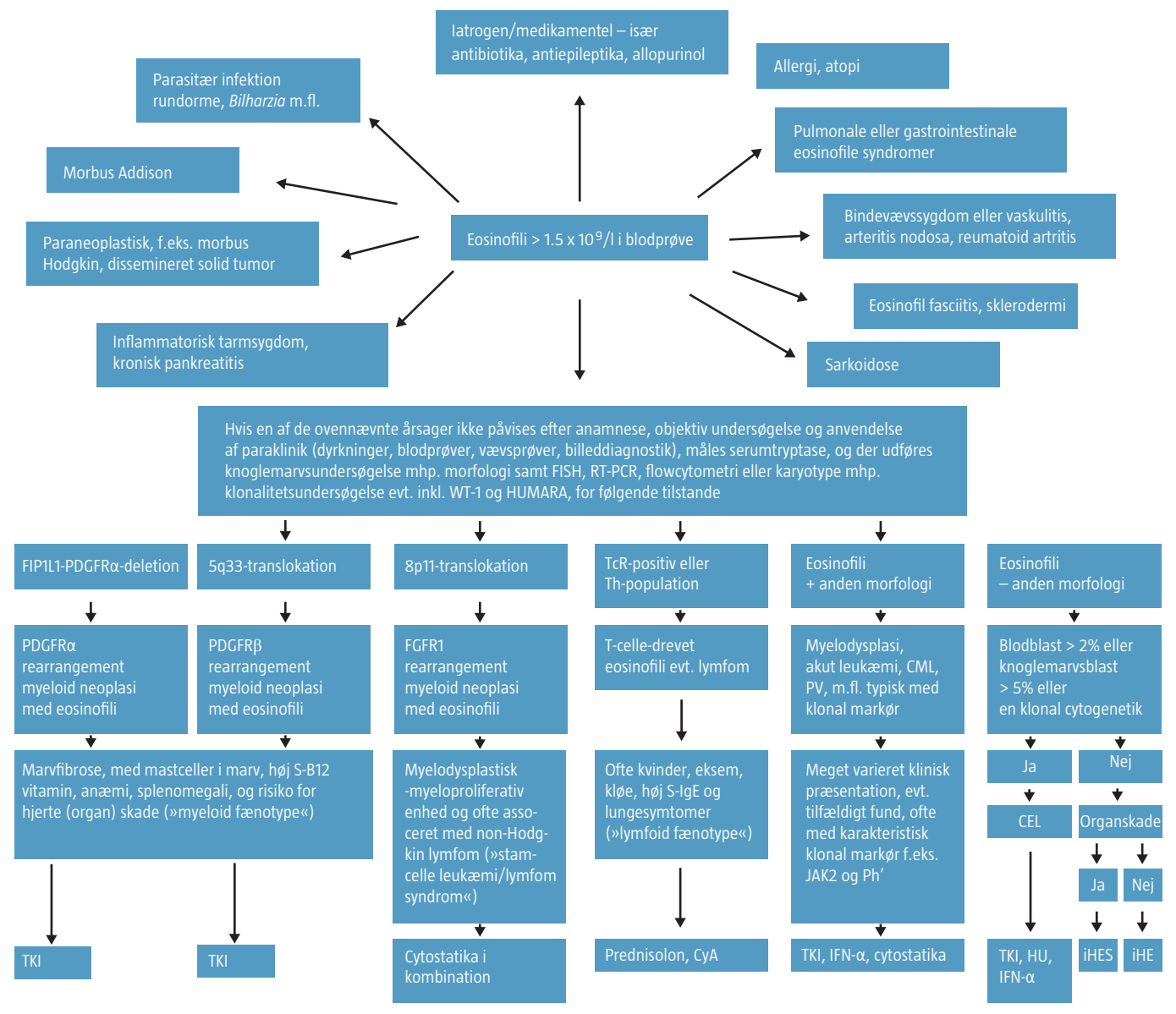
Opdagelsen af JAK2-mutationen ved de klassiske myeloproliferative sygdomme (polycytæmia vera, essentiel trombocytose og primær myelofibrose) [16] og de molekylærbiologiske forhold ved tilstande med eosinofili har medført ændret klassifikation. I WHO 2008-systemet benævnes »myeloide neoplasier«, der er opdelt i akut myeloid leukæmi, myelodysplasi og myeloproliferative neoplasier [17]. Klonale tilstande med eosinofili er heri opdelt efter den påviste abnormitet. I algoritmen søges karakteristika angivet, men med forbehold for et bredt klinisk spektrum [5, 11, 12, 17-21] (Figur 2).

#### DIAGNOSTIK OG KLINIK

Udredning ved eosinofili over  $1,5 \times 10^9/l$  bør indledes umiddelbart, vejledt af en detaljeret anamnese og objektiv undersøgelse (Figur 2). Graden af eosin-

FIGUR 2

Algoritme for udredning ved eosinofili baseret på detaljeret anamnese, objektiv undersøgelse og diagnostiske test [5, 11, 12, 17-21]. Forkortelser: se forkortelsesboksen.



nofili er ikke korreleret til årsagen, og organskade optræder ved såvel klonale som nonklonale/reaktive årsager [7]. Manifestationer fra et enkelt organsystem (lunge, mave-tarm, knoglemarv) kan være vejledende for den diagnostiske udredning, mens hjerte- og centralnervesystem-symptomer ses uafhængigt af årsagen (Figur 2). Patienterne har typisk almensymptomer eller symptomer fra et organsystem, men jo sværere eosinofili des oftere ses symptomer fra flere organsystemer [13]. Da udredning og komplikationer til eosinofili involverer mange medicinske og parakliniske specialer, vil den diagnostiske proces og behandling ofte involvere et tæt tværfagligt samarbejde [8].

Det er vigtigt tidligt at afklare allergi, infektion og medikamentelt fremkaldt eosinofili. Dermatologisk vurdering med allergentestning vil derfor ofte være nødvendig ved hudsymptomer, herunder intrakutantest eller provokationsforsøg samt in vitro-allergentest som radioallergosorbent test (RAST). Røntgenundersøgelse af thorax samt en lungefunktionsundersøgelse (LFU) vil tilsvarende være aktuel, hvis det kliniske billede rejser mistanke om asthma bronchiale. Parasitærsygdom mistænkes hos patienter med rejseanamnese, og udredning omfatter urin- og fæcesundersøgelse (Figur 2). Parasitære sygdomme som f.eks. *Strongyloides* kan kræve sero-

logiske undersøgelser og vævsbiopsi [7], og der kan være indikation for duodenal aspirat for at påvise *Ascariasis* [5].

Når ovenstående hyppige årsager til eosinofili er afklaret, koncentrerer undersøgelsesprogrammet om reumatisk sygdom, tumorassocieret eller klonal hæmatologisk eosinofili og idiopatisk hypereosinofili på grund af forskellig behandling og prognose.

Ofte vil det kliniske billede være præget af almen-symptomer med træthed, væggtab og subfebrilia og organrelaterede symptomer som hoste, dyspnø, ødemer, iskæmi, neuropati, myalgi, arthritis, udslæt og diarre [13, 22] (Tabel 1).

Knoglemarvsundersøgelse og vævsprøve/serologi vedrørende afficerede organer er obligat. Differentialdiagnostik ud fra en morfologisk vurdering af den eosinofile granulocyt alene er ikke mulig, og ekstracellulært, krystalliseret protein fra degranulerede eosinofile granulocytter (Charcot-Leyden-kryстал) er ikke specifikt. Til den patoanatomiske vurdering hører beskrivelse af granulomdannelse, tegn på vaskulitis, mastcelle- eller lymfocytinfiltration.

#### Blod- og knoglemarvsundersøgelse

Ved mikroskopi af blod ses et øget antal modne eosinofile granulocytter samt eventuelt et mindre antal umodne forstadier – eosinofile myelocytter og promyelocytter. De eosinofile granulocytter kan have atypisk kerne- eller cytoplasmamorfologi [23]. Disse forandringer betragtes i dag som uspecifikke [24]. Tilstedeværelsen af myeloblaster i blodet skærper mistanken om kronisk eosinofil leukæmi [7].

Knoglemarven er hypercellulær og domineret af modne eosinofile granulocytter (Figur 1 og 2). Hypigst ses opmodning af såvel granulopoiesen som erytro- og megakaryopoieserne. Venstreforskydning af granulopoiesen med et forøget antal myeloblaster (5-19%) eventuelt med dysplastiske forandringer giver mistanke om neoplastisk sygdom [7]. Ved akut leukæmi ledsaget af hypereosinofili ses definatorisk mere end 20% blaster i blod og/eller knoglemarv [25]. Hypereosinofili i knoglemarven kan ledsages af knoglemarvsfibrose [26]. Mastceller påvises ved specialfarvning og mastcelleaktivitet ved måling af øget serumtryptase (Figur 2).

#### Andre væv

Enzymer og cytokiner, der er frigivet fra granula i eosinofile granulocytter, kan føre til f.eks. nervedyrkning, bronkial hyperreaktivitet, mukosaaffektion, endotelskade og trombose, der kan resultere i organskade [1, 3, 5, 7]. Ved mikroskopi ses infiltration med eosinofile granulocytter, undertiden eosinofile mikroabscesser, varierende nekrose, og evt. ledsagende



TABEL 1

Forekomst af organinvolvering ved hypereosinofilt syndrom. Kilde: [27].

Organsystem	Kumulativ frekvens fra tre studier, %	Eksempler på eosinofil organskade
Hæmatologisk	100	Leukocytose med eosinofili; neutrofil, basofili, umodne myeloid forstadier, umodne og/eller dysplastiske eosinofile; anæmi, trombocytopeni eller trombocytose, øget antal myeloblaster, myelofibrose
Kardiovaskulært	58	Kardiomyopati, konstriktiv perikarditis, endomyokarditis, murale tromber, klapdysfunktion, endomyokardial fibrose, myokardieinfarkt
Dermatologisk	56	Angioødem, urticaria, papler/noduli, plaques, vandurticaria, erythrodermi, mukosale ulcera, vesikobulløse læsioner, mikrotromber, vaskulitis, Wells syndrom
Neurologisk	54	Tromboembolier, perifer neuropati, encefalopati, demens, epilepsi, cerebellar sygdom, eosinofil meningitis
Pulmonalt	49	Lungeinfiltrater, effusioner, fibrose, embolier, noduli/fokal matglastegning, <i>acute respiratory distress syndrome</i>
Splenisk	43	Hypersplenisme, infarkt
Lever/galdeblære	30	Hepatomegali, fokale eller diffuse hepatiske læsioner ved billediagnostik, kronisk aktiv hepatitis, hepatisk nekrose, Budd-Chiari-syndrom, skleroserende kolangitis, kolecystitis, kolestase
Oftalmologisk	23	Mikrotromber, koroidale infarkter, retinal arteritis, episkleritis, keratokonjunktivitis sicca, Adies syndrom (pupillotoni)
Gastrointestinalt	23	Ascites, diarre, gastritis, colitis, pankreatitis
Muskuloskeletal	-	Arthritis, effusioner, bursitis, synovitis, Raynaudfænomen, digital nekrose, polymyositis/myopati
Renalt	-	Akut nyresvigt med Charcot-Leyden-krySTALLURI, nefrotisk syndrom, immunotaktoid glomerulopati, glomerulonefritis

inflammatoriske forandringer, sekundær fibrose eller Charcot-Leyden-krySTALLER.

#### MONITORERING AF EOSINOFIL VÆVSSKADE

Vedvarende eosinofili kan medføre vævsskade, men den er ikke obligat, og sværhedsgraden varierer [7]. Det er derfor vigtigt at udføre funktionsundersøgelser på diagnosetidspunkt og til monitorering hos den enkelte patient [13]. Hjerterelateret dødsfald er den hyppigste dødsårsag [7], men også nervesystemet, lungerne, huden, mave-tarm-kanalen, det hæmatopoietiske system og nyrer kan være påvirkede af eosinofili og eosinofil infiltration. Den kumulative frekvens af eosinofil organskade hos 105 patienter med eosinofili fremgår af Tabel 1 [27]. Patienterne kan tænkes at repræsentere en heterogen gruppe, som med molekylærbiologisk teknik i dag kunne subclassificeres. Aktuelt må sådanne retrospektive opgørelser anvendes som udtryk for risiko for organpåvirkning ved primær og idiopatisk eosinofili generelt.

Den indledende undersøgelse af patienten med eosinofili bør omfatte ekkokardiografi, serumtropo-



TABEL 2

Oversigt over præparater til behandling af eosinofili. Kilder: [22, 28], www.lmk.dk

Medikament	Virkningsmekanisme	Hyppe bivirkninger	Kommentar
Kortikosteroider (prednisolon) (peroralt)	Hæmmer produktion af cytokiner og kemokiner. Inducerer apoptose af eosinofile	Hjerteinsufficiens, hypertension, infektioner, diabetes mellitus, glukoseintolerans, Cushingoid fænotype, osteoporose katarakt, hypokaliæmi, eufori, rastløshed, depression	Førstevalg
Cytotoksiske medikaminae (hydroxyurea, vincristin, cyklofosfamid, busulfan, methotrexat, klorambucil) (peroralt, eller parenteralt)	Hæmmer DNA-syntese. Hæmmer knoglemarvsderiverede celler	Leukopeni, anæmi, trombocytopeni og symptomer herpå Sekundær myelodysplasi eller akut leukæmi	Andetvalg
Biological response modifiers (interferon- $\alpha$ ) (subkutan injektion, evt. som depotpræparat)	Hæmmer kemotaksi. Mindsker sekretion af kemokiner	Influenzalignende symptomer, feber, neutro- og/eller lymfopeni, infektion, kvalme, opkast, diarre, træthed, hovedpine, depression, irritabilitet, ængstelse/uro, nervøsitet, søvnløshed, myalgi, artralgi, vægttab, thyroideapåvirkning, alopeci, arthritis, smagsforstyrrelser	Andetvalg
Cyklosporin (peroralt, ofte dosisafhængige bivirkninger)	Supprimerer produktion af aktive-rede T-celler	Nefrotoksicitet, hepatotoksicitet, hypertension, konvulsioner, tremor, hovedpine, paræstesier, træthed, gingival hyperplasi, elektrolytforstyrrelse	
Targeted therapy (imatinib) (peroralt)	Hæmmer tyrosinkinase	Mavesmerter, kvalme, opkast, diarre, træthed, muskelkrampe, udslæt, myelosuppression, hovedpine, væskeretention (periorbital ødem, på crus), vægtøgning	Tredjevalg. Førstevalg ved FIP1L1-PDGFR $\alpha$ - positive patienter, evt. andre tyrosinkinaser
Mepolizumab	Anti-interleukin-5 monoklonalt antistof. Stopper eosinofil modning i knoglemarven	Træthed, hovedpine	Ikke registreret

nin, røntgen af thorax, evt. computertomografi (CT) af thorax og LFU [5, 13]. Ved symptomer fra nervesystemet suppleres med elektromyografi, nerveledningshastighed eller magnetisk resonans-angiografi (MR-angiografi) af cerebrum (for vaskulitis). Ved mave-tarm-gener udføres endoskopi med biopsi. Man bør monitorere alle patienter med (få) måneders interval vejledt af symptomer, blodprøver og funktionsundersøgelser [5].

#### BEHANDLING AF EOSINOFILI

Behandling rettes mod årsagen til eosinofili, f.eks med antibiotika, immuno-suppression og seponering af udløsende medicin (Figur 2). Hvis der ikke identificeres en årsag eller klonal sygdom, bør sværhedsgraden af organskaden diktere behandlingsvalget [7]. For asymptomatiske patienter er der ikke en konsensus om, hvornår behandling bør påbegyndes.

Behandlingsmålene er at reducere antallet af eosinofile granulocytter i væv og (især) perifert blod til normalområdet og at forebygge organskade og

tromboemboli hos risikopatienter, samt at begrænse bivirkninger til behandling [22, 28].

Glukokortikoid (prednisolon 1 mg/kg/dag) anses for førstevalg og er udmærket til symptomatisk behandling. Patienter, der responderer, gør det hurtigt [22], hvorefter dosis langsomt reduceres. Bivirkninger til prednisolon limiterer længere tids brug (Tabel 2).

Ved klonal blodsygdom eller iHES kan cyklosporin anvendes sammen med prednisolon som et steroidbesparende medikament. En lille serie har vist klinisk og hæmatologisk bedring ved denne kombination, men bivirkningerne er udtalte, og behandlingen kræver overvågning af serumkoncentration [29] (Tabel 2). Cytostatisk behandling med hydroxyurea, som det mest anvendte og veltolererede var indtil for nyligt andetvalg hos steroidresistente patienter. Brug af anden kemoterapi bør forbeholdes de få patienter, som har leukæmi eller lymfom, og hvor andre midler ikke kan begrundes på molekylærbiologisk status [7] (Tabel 2). Resultaterne fra flere studier har vist, at

interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) har effekt ved iHES og kan medføre klinisk bedring og reduktion af eosinofili [30, 31]. Bivirkningerne ved behandling er hyppige, især hos ældre, og stoffet frarådes til behandling af T-cel-lemmedieret HES [32]. IFN- $\alpha$  kan anbefales som andetvalg ved steroidrefraktære patienter under 60 år og kan anvendes under graviditet.

Imatinib er en tyrosinkinase-inhibitor (TKI), der hæmmer signaltransduktion via TK-onkoproteiner Bcr-ABL (t(9;22)), c-KIT og F1P1L1-PDGFRa, TEL-PDGFRb (t(5;12)) og formodentligt andre PDGFRa/b-fusionsgener (Figur 2). Imatinib er førstevalget ved påvist F1P1L1-PDGFRa-fusionsgen [33]. Meget lovende resultater er opnået med lavere doser (100 mg/dag eller mindre) end de, der anvendes ved kronisk myeloid leukæmi [34-36]. Ved højere dosering (400 mg) kan imatinib inducere partiel [37] og komplet remission [34] hos patienter uden fusionstranskriptet, som udtryk for at der findes endnu ikkeidentificerede imatinib-følsomme TK, der er ansvarlige for eosinofili. Det gør imatinib til et udmærket tredjevalg, da bivirkningerne anses for at være tolerable. Nilotinib og dasatinib kan som andengenerations-TKI måske anvendes til TK-betingede sygdomme [38].

Mepolizumab er et fuldt humaniseret anti-IL-5-antistof, der giver hurtigt og vedholdende fald i eosinofile granulocytter [22]. Mepolizumab mindsker behovet for prednisolon, andelen af eosinofile granulocytter i perifert blod og reducerer *time to treatment failure* signifikant i forhold til placebo hos F1P1L1-PDGFRa-negative patienter [39, 40]. Mepolizumab kan anses som førstevalg til patienter med påvist TCR-klonalitet, da eosinofili er IL-5-induceret. Der er endnu ikke givet markedsføringstilladelse i Danmark eller af *European Medicines Agency* (EMA) for mepolizumab, og det forventes – ifølge producenten – ikke før tidligt i 2010.

Aktuelt må anbefales tromboseprofylakse efter generelle retningslinjer (75-150 mg acetylsalicylsyre daglig), idet der ikke er publiceret undersøgelser, som specifikt omhandler disse forhold.

Prognosen har tidligere været betragtet »god« ved behandling af patienter med idiopatisk hyper-eosinofili. Med differentiering mellem flere årsager til eosinofili kan prognostisk mere belastede undergrupper identificeres, f.eks. med 8p11-translokation (Figur 2). For patienter med klonal, aggressiv sygdom kan stamcelletransplantation være indiceret.

De senere års forskning har afdækket nye patogenetiske aspekter og skabt nye muligheder for behandling af patienter med eosinofili. Det hypereosinofile syndrom var tidligere en eksklusionsdiagnose, men med molekylærbiologiske metoder er det vist at rumme flere definerede sygdomsenheder. Det har



#### FAKTABOKS

Eosinofili i differentialtælling udgør en diagnostisk udfordring.

Årsagen er hyppigst allergi/atopi eller infektion.

En grundig anamnese og objektiv undersøgelse er vejledende for udredningen.

Ubehandlet eosinofili kan give en bred vifte af organrelaterede symptomer.

Graden af eosinofili er ikke korreleret til symptomerne.

Når allergi, infektion og inflammation er udelukket, kan en hæmatologisk sygdom overvejes.

Forskellige klonale markører påvises i karyotype eller ved molekylærbiologisk teknik.

Korrekt diagnose er vigtig for at vælge den rigtige behandling, f.eks. med tyrosinkinasehæmmer.

Uafklaret eosinofili foreslås udredt i samarbejde med en hæmatologisk afdeling.

stor betydning, at molekylærbiologien har bidraget til at finde »målene« for de nye »targeterede« behandlingsformer, således at patienter i fremtiden vil blive tilbudt en anderledes rationel og velfunderet behandling. Samtidig vil det også for nogle patienter være et redskab for terapistyring ved hjælp af kvantitativ måling i blodet af den molekylære ændring, som betinger sygdommens kliniske fænotype. Men de diagnostiske redskaber er ikke altid tilgængelige. Udredning af patienter med uafklaret eosinofili bør henvises til eller udredes i samarbejde med en hæmatologisk afdeling.

**KORRESPONDANCE:** Christen Lykkegaard Andersen, A.L. Drewnsvej 10, st. tv., DK-2100 København Ø. E-mail: christenla@gmail.com

**ANTAGET:** 18. marts 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74.
2. Salati S, Bianchi E, Zini R et al. Eosinophils, but not neutrophils, exhibit an efficient DNA repair machinery and high nucleolar activity. *Haematologica* 2007;92:1311-8.
3. Kariyawasam HH, Robinson DS. The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:117-27.
4. Chusid MJ, Dale DC, West BC et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
5. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
6. Bain B, Gilliland D. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al. eds. *World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2008:51-3.
7. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203-23.
8. Bain B, Serratrice J, Schleinitz N et al. [Diagnostic approach to hypereosinophilia]. *Med Trop (Mars)* 1998;58:489-92.
9. Weismann K, Brandrup F. [DRESS versus HES]. *Ugeskr Læger* 2006;168:708-9.
10. Pagnoux C, Guilpain P, Guillemin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:25-32.
11. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.

12. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
13. Sade K, Mysels A, Levo Y et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2007;18:196-201.
14. Cross NC, Reiter A. Fibroblast growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. *Acta Haematol* 2008;119:199-206.
15. Cillonì D, Messa F, Martinelli G et al. WT1 transcript amount discriminates secondary or reactive eosinophilia from idiopathic hypereosinophilic syndrome or chronic eosinophilic leukemia. *Leukemia* 2007;21:1442-50.
16. Larsen TS, Pallisgaard N, Christensen JH et al. Nye molekylære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme. *Ugeskr Læger* 2006;168:3295-9.
17. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
18. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007;14:37-42.
19. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:535-69.
20. Reiter A, Grimwade D, Cross NC. Diagnostic and therapeutic management of eosinophilia-associated chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2007;92:1153-8.
21. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59:673-89.
22. Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K et al. Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 2005;80:148-57.
23. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997;11:129-45.
24. Bain BJ, Pierre B, Imbert M et al. Chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndrome. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein Her al. eds. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon: IARC Press, 2001:29-31.
25. Brunning RD, Matutes E, Flandrin G et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. eds. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001:81-7.
26. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS et al. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981;58:1012-20.
27. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103:2879-91.
28. Pedersen C, Bjerrum L, Dalhoff K et al. *medicin.dk*. Informatum, 2008 [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk) (19. februar 2009).
29. Zabel P, Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Ann Hematol* 1991;62:230-1.
30. Yoon TY, Ahn GB, Chang SH. Complete remission of hypereosinophilic syndrome after interferon-alpha therapy: report of a case and literature review. *J Dermatol* 2000;27:110-5.
31. Baratta L, Afeltra A, Delfino M et al. Favorable response to high-dose interferon-alpha in idiopathic hypereosinophilic syndrome with restrictive cardiomyopathy – case report and literature review. *Angiology* 2002;53:465-70.
32. Schandene L, Roufosse F, de Lavareille A et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 2000;96:4285-92.
33. Bain BJ. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2004;77:82-5.
34. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
35. Gleich GJ, Lefferman KM, Pardanani A et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002;9317:1577-8.
36. Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *Med Gen Med* 2001;3:9.
37. Pardanani A, Tefferi A. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and eosinophilia-associated myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2004;28:S47-52.
38. Bjerrum OW, Dufva IH, Stentoft J et al. Dasatinib. *Ugeskr Læger* 2008;170:331-3.
39. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.
40. Wechsler ME. Combating the eosinophil with anti-interleukin-5 therapy. *N Engl J Med* 2008;358:1293-4.

# Glykeret hæmoglobin kan i fremtiden rapporteres som estimeret middelblodglukosekoncentration – sekundærpublikation

Læge Rikke Borg, professor Jørn Nerup, professor David M. Nathan, læge Judith Kuenen, statistiker Hui Zheng, statistiker David Schoenfeld & professor Robert J. Heine på vegne af ADAG-studiegruppen

## SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Steno Diabetes Center, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, USA, og VU University Medical Center, Amsterdam, Holland

## RESUME

Glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) måles hos personer med diabetes til vurdering af det retrospektive blodglukosekoncentrationsniveau og evt. behov for behandlingsændringer. HbA<sub>1c</sub>-resultater opgives som den procentdel af hæmoglobin A (HbA), der er glykeret. Den daglige behandling baseres på selvmålte (fingerprik) kapillærglukosekoncentrationer i mmol/l. I A<sub>1c</sub> *Derived Average Glucose* (ADAG)-studiet fastlagde man forholdet mellem HbA<sub>1c</sub> og det gennemsnitlige glukoseniveau og konkluderede, at HbA<sub>1c</sub> med rimelig præcision kan rapporteres som en estimeret middelblodglukosekoncentration i mmol/l for patienter med diabetes.

Måling af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) er anerkendt som den mest pålidelige test til vurdering af retrospektiv glykæmi over uger til måneder [1-4]. I epidemiologiske studier samt kliniske undersøgelser, som *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [5], og *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [6] har man påvist en tæt sammenhæng mellem HbA<sub>1c</sub>-niveau og risiko for sendiabetiske komplikationer. Over hele verden indgår HbA<sub>1c</sub> i retningslinjer som mål for optimal kontrol og behandling af diabetes.

Langt størstedelen af alle HbA<sub>1c</sub>-assays er blevet internationalt standardiserede til målinger fra DCCT-studiet gennem *The National Glycohemoglobin*