

Eosinofili

Ole Weis Bjerrum^{1,2}, Daniel El Fassi^{3,4}, Gitte Madsen⁵, Jesper Stentoft⁶, Hanne Vestergaard², Dorthe Rønnev-Jessen⁷, Per Trøllund Pedersen⁸, Stanislaw Pulczynski⁹, Ulrik Maithe Overgaard¹ & Christen Lykkegaard Andersen^{1,10}

STATUSARTIKEL

- 1) Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 3) Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 4) Institut for Inflammationsforskning, Reumatologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 5) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 6) Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 7) Hæmatologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- 8) Hæmatologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus
- 9) Hæmatologisk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro
- 10) Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus, Sjællands Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V01180032

Den eosinofile granulocyt blev første gang beskrevet i 1879 af *Paul Ehrlich*. Den karakteristiske celle med bilobær kerne og røde granula i cytoplasmaet er let genkendelig i et udstryk af blod. Årsagen til et øget antal eosinofile granulocytter i blod er dog ikke altid enkel at finde. Normalt er antallet af eosinofile granulocytter i blod $< 0,5$ mia./l blod. Man skelner mellem mild ($< 1,5$), moderat (< 5) og svær (≥ 5) eosinofili, og afhængigt af årsagen mellem primær (hæmatologisk) og sekundær (reaktive) eosinofili. Patienterne med eosinofili kan være en udfordring på grund af kompleks klinik, til tider livstruende symptomer og med en vifte af mulige tilgrundliggende årsager [1-4]. Et lavt antal eller manglende eosinofile granulocytter i blodet (eosinopeni) synes ikke at indebære risiko for sygdom, men langtidsofølgning mangler [5]. Her beskrives cellens biologi, det kliniske spektrum samt diagnostik og behandling ved eosinofili, som grundlag for et nationalt samarbejde i hæmatologi.

CELLEBIOLOGI

Eosinofile granulocytter dannes fra myeloide stamceller i knoglemarven og er en del af det medfødte immunsystem. Cellen cirkulerer i blodet i 8-18 timer, før den passerer ud i vævene, hvor den lever i flere uger. Produktion, trafik og celledød reguleres især af interleukin-5 (IL5), som er dannet af type 2-lymfocytter, og IL5 kan ved receptorbinding påvirke stamceller og eosinofile granulocytter [1, 3, 6, 7]. Eosinofile granulocytter kan frigive kationproteiner, kemokiner, vækstfaktorer og cytokiner samt danne fri ultradikaler ved stimulation og fagocytose. De er desuden involveret i antigen præsensation. Betydning af den eosinofile granulocyt ved bekæmpelse af parasitær infektion er velkendt, men det vides nu, at den eosinofile granulocyt også kan reagere mod andre mikroorganismer og formidle aktivitet mellem det medfødte og erhvervede immunsystem – også ved malignitet [6, 8].

PATOFYSIOLOGI

Eosinofile granulocytter indgår i patofysiologien ved astma og andre lungesygdomme (pulmonal hypertension og kronisk obstruktiv lungesygdom) og f.eks. ved metabolisk homøostase (type 2-diabetes, fedtdeponering), reproduktiv homøostase (for tidlig fødsel), autoimmun sygdom (inflammatorisk tarmsygdom), demyeliniserende tilstande (sklerose) og kræft [9, 10]. Den

HOVEDBUDSKABER

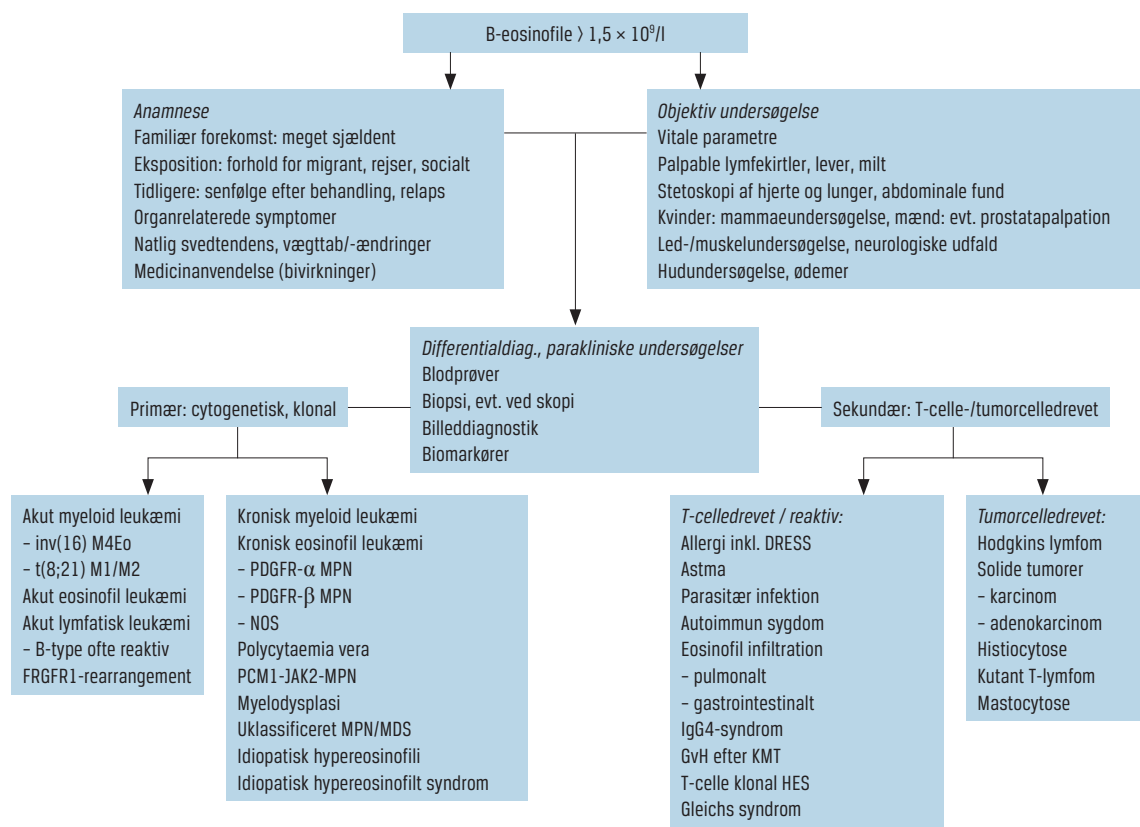
- ▶ Eosinofili i blod forekommer hyppigt, og symptomer kan forklares ved cellens biologi.
- ▶ Ved uforklaret eosinofili er udredning vigtig for at sikre optimal behandling.
- ▶ Udredning og behandling af eosinofili kan være en multidisciplinær opgave.

vævsskadelige virkning af proteiner fra frigjorte eosinofile granula er veldokumenteret, f.eks. eosinofiltderivert neurotoksin (nervevæv), major basisk protein, eosinofilt kationisk protein, og eosinofil peroxidase (hjertervæv) [4, 11, 12]. Ændring i eosinofile granulocytters genekspression er påvist ved astma [13], og geners metyleringsmønstre findes forskellige i eosinofile granulocytter isoleret fra patienter med infektion og klonale tilstande [14]. Proteinudtrykket i eosinofile granulocytter fra patienter med astma synes at være det samme som for patienter med parasitinfektion, aspergillose og hudsygdom ledsaget af eosinofili [15]. Forståelse af de eosinofile granulocyttes normale virke og involvering i sygdom øges med tiltagende kendskab til regulering af gener i patofysiologiske mekanismer. Det har betydning for udvikling af målrettet behandling

DET KLINISKE SPEKTRUM VED EOSINOFILI

I almen praksis forekommer eosinofili hos 4% af de patienter, der får taget blodprøve, men på hospitalerne er forekomsten meget forskellig afhængigt af speciale [16]. Udredning af eosinofili består af grundig anamnese og objektiv undersøgelse (**Figur 1**) [1-4]. Sygehistorien skal især belyse eksposition, medicinering og symptomer – og den objektive undersøgelse skal dokumenteres i journalen med registrering af kliniske fund. Hæmatologisk sygdom med eosinofili diagnosticeres især ved påvisning af klonalitet, mens reaktive årsager påvises ved underliggende infektion, inflammation, kræft og medicinbivirkning. Derfor betegnes primær eosinofili også som *intrinsic* eller cytogenetisk betinget, mens sekundær eosinofili betegnes *extrinsic*, cytokineller tumorcellebetinget afhængigt af årsagen (Figur 1). Betegnelsen idiopatisk hypereosinofilt syndrom (iHES) blev introduceret i 1975 som uforklaret eosinofili med tegn til organskade [1, 2]. Med forbedret diagnostik generelt er antallet af uforklarede tilfælde redu-

FIGUR 1



Diagnostisk algoritme ved eosinofili [1-4, 17-19].

DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GvH = graft versus host; HES = hypereosinofilt syndrom; Ig = immunoglobulin; JAK = Januskinase; KMT = allogent knoglemarvstransplantation; M1, M2, M4 = French-American-British-klassifikation akut myeloid leukæmi; MDS = myelodysplastisk syndrom; MPN = myeloproliferativ neoplasia; NOS = *not otherwise specified*; PCM = pericentriolar material; PDGFR = platelet-derived growth factor.

ceret væsentligt, og restgruppen med idiopatisk hypereosinofili må formodes at være klonale tilstande [1-4, 11]. I en molekylærbiologisk undersøgelse har man i eosinofile granulocytter fra patienter med iHES påvist ikke tidligere beskrevne mutationer [14]. Uforklaret eosinofili hos patienter uden organpåvirkning betegnes idiopatisk hypereosinofili (iHE) (Figur 1).

Det er vigtigt ved udredning at afklare, om der er tale om en blodsygdom eller en tilgrundliggende årsag (Figur 1) af hensyn til behandling, videre plan og information til patienten. Det er ofte vanskeligt at vurdere, om patienternes symptomer er forårsaget af et øget antal eosinofile granulocytter, eller om eosinofilien er en »uskyldig« statist i et sygdomsbillede, der er domineret af specifikke symptomer. Lettere bliver det ikke af, at reaktivt betinget eosinofili i sig selv kan give organpåvirkning og dermed forskelligartede symptomer [1-4, 11, 12, 20]. Det er usikkert, om de primære eosinofile tilstande er klinisk forskellige: Opgørelser over patienter med primær eosinofili er retrospektive og udført uden optimal molekylærbiologisk karakteristik. De kliniske manifestationer ved sekundær eosinofili domineres af grundsygdommen og organpåvirkning, f.eks. ved vaskulitis, infektion eller malignitet. Den store kliniske spændvidde og variation fremgår af **Tabel 1**. Der er

ikke sammenhæng mellem antal eosinofile granulocytter i en blodprøve og graden af organpåvirkning, som er multifaktoriel betinget af årsag, varighed og komorbiditet.

Infektion og inflammation dominerer som årsag, men hos patienter med sekundær eosinofili forekommer der sjældne heterogene tilstande med symptomer fra lunger (f.eks. Löfflers syndrom) [21] eller mave-tarm-kanalen (f.eks. eosinofil øsofagitis) [22] forårsaget af eosinofil infiltration i slimhinden [23]. Tillige forekommer eosinofili ved episodisk angioødem (Gleichs syndrom), betinget af aktivitet i populationen af T-celler [24] og ved immunoglobulin (Ig)G4-syndrom med hævede lymfeknuder og -kirtler eller involvering af slimhinder forårsaget af kronisk inflammation [25].

Mere end 95% af tilfældene af eosinofili har en sekundær årsag. Udredningen kan være ekstensiv med både mikrobiologiske, biokemiske, immunologiske, patoanatomiske, fysiologiske og billeddiagnostiske undersøgelser for at påvise infektion, inflammation eller malignitet. Medicinanamnese er væsentlig for at vurdere om bivirkning kan være forklaringen. Når sekundære årsager er udelukket, udføres der undersøgelse for klonalitet med cytogenetiske og molekylærbiologiske test for at påvise en blodsygdom – parallelt udført i ha-

TABEL 1

Organmanifestation, differentialdiagnoser og udredningsforslag ved eosinofili.

Manifestation	Differentialdiagnoser	Symptom/organmanifestation	Undersøgelse til diagnostik og/eller monitorering ^a
Hæmatologisk	Akut og kronisk leukæmi, myeloid/lymfoid eosinofili, MPN, MDS, mastocytose, Hodgkins lymfom, GvH	Svedtendens især natligt, ufrivilligt vægttab, lymfadenopati, (hepato-)splenomegali, anæmi, trombocytopeni	Blodprøver: leukocytalt, differentialtælling, Hgb, trombocytalt, IgE, tryptase PCR eller NGS, markøranalyse på blod og/eller knoglemarvsaspirat Patologiundersøgelse af knoglemarv eller vævsbiopsi Klonale fund: abnorm karyotype, CD- eller TcR-status, <i>ckIT</i> -mutation, PDGFR, FGFR1, JAK2-fusionsgen eller -mutation
Dermatologisk	DRESS, urticaria, allergi, Gleichs syndrom, kontaktdermatitis, bulløs pemfigoid, atopi, eosinofil pustuløs follikulitis, infektion inkl. fnat, Wells syndrom	Udslæt: dermatitis, erytem, papler, noduli, urticaria Sår: hud, slimhinde Vesikler/bullae, dermatografisme, angioødem, vægtændring	Klinisk foto, allergiudredning, hudbiopsi Blodprøver: C1-esteraseinhibitor-kvantitativt og funktionelt, komplement C4 T-celleklonalitet ved mistanke om Gleichs syndrom P-IL5 er ikke rutine
Kardialt	Primære og sekundære eosinofile tilstande	Rytmeforstyrrelse, perikarditis/ekssudat, hjertesvigt højre- som venstresidigt, myokardieinfarkt og dannelse af mural trombose især atrioventrikulær, fibrose i myokardiet efter infarkt og myokardit, klapinsufficiens	EKG, Holtermonitorering, ekkokardiografi, MR-skanning af cor, evt. med gadolinium, myokardiebiopsi P-troponin og -proBNP
Pulmonalt	Löfflers syndrom, astma, infektion	Dyspnø, hoste, pleuritissymptomer	Røntgen af thorax, CT af thorax/HR-teknik, lungefunktionsundersøgelse, sputum til mikroskopi og dyrkning, evt. BAL med materiale til patologi, flowcytometri, mikrobiologisk undersøgelse, CT af bihuler
Gastroenterologisk	Malignitet, eosinofil esofagitis, eosinofil gastroenteritis, inflammatorisk tarmsygdom	Øvre symptomer med dysfagi især hos børn og yngre, diarré og mavesmerter, ascites som følge af inflammation	Gastroskopi, kolonoskopi, med biopsi evt. kapselskopi, UL eller CT af abdomen, P-albumin, amylase
Infektionsmedicinsk	Parasitær sygdom, tb, hiv Individuel udredning for alle relevante mikrobiologiske årsager	Symptomer øvre/nedre luftveje, mave-tarm-kanal, hud, muskler, øjne efter infektiøse agens	Afføring × 3 for orme, æg, cyster og patogene tarmbakterier, evt. med PCR, rektal biopsi, BAL: malignitet, cytologi, mykose, parasit, tb, bakteriologi Urin for schistosomiasis, muskelbiopsi for trichinosis, virale titre, titre for parasitær sygdom
Reumatologisk	Aktiv reumatoid arthritis, eosinofil granulomatøs polyangitis ^b , eosinofil fasciitis, systemisk sklerose, dermatomyositis, IgG4-syndrom, imuras sygdom	Arthritis, muskel- og ledsmerter, ansamling Men pga. vaskulitis og organpåvirkning med nefropati, neuropati, næsesvælg eller sinuitgener, hjerte- eller lungesyntomer, Raynauds fænomen, synsgener	Røntgen af led, columna eller CT/MR-skanning CT af bihuler Autoimmune titre, SR, IgG4-kvantitering, ACE, urinundersøgelse for blod, protein Artrioskopi, ledpunktur og mikroskopi Hud-muskel-biopsi
Neurologisk	Manifestation på grund af primære og sekundære eosinofile tilstande	Cerebral trombose, encefalopati, perifer neuropati	CT/MR-skanning af cerebrum, EMG/ENG/SSEP, øjenundersøgelse og lumbalpunktur med spinalvæske til undersøgelse

ACE = *angiotensin-converting enzyme*; BAL = *bronkoalveolær lavage*; CD = *cluster of differentiation*; DRESS = *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; EMG = *elektromyografi*; ENG = *elektroneurografi*; FGFR = *fibroblast growth factor receptor*; GvH = *graft versus host-syndrom*; Hgb = *hæmoglobin*; HR = *high resolution*; Ig = *immunoglobulin*; IL = *interleukin*; JAK = *Januskinase*; MDS = *myelodysplasia*; MPN = *myeloproliferativ neoplasma*; NGS = *next-generation sequencing*; PCR = *polymerasekædereaktion*; PDGFR = *platelet derived growth factor*; SR = *sænkingsreaktion*; SSEP = *sensory evoked potentials*; TcR = *T-cellerceptor*.

a) Alle diagnostiske prøver bør så vidt muligt tages fra/udføres, før behandling indledes, især med glukokortikoid [1-4, 8, 11, 12, 16-25].

b) Tidligere Churg-Strauss' syndrom.

stende tilfælde. Udredningen er udtalt multidisciplinær. Det er vigtigt at søge at få diagnostiske prøver for klonalitet indhentet, før der indledes behandling med prednisolon, da eosinofiltallet som regel reduceres til normalområdet på timer til dage. Ved molekylærgenetiske analyser vil man som regel kunne påvise mutationer ved et lavt antal eosinofile granulocytter i blod eller knoglemarv.

Hvis udredningen viser tilstande med forventet kronisk eosinofili, bør der foretages *baseline*-undersøgelser af den kardiopulmonale funktion (billeddiagnostik, lungefunktionsundersøgelse, ekkokardiografi) mhp. monitorering under forløbet [4, 12, 21].

KLASSIFIKATION AF PRIMÆR EOSINOFILI

Ved primær eosinofili skelner man klinisk traditionelt mellem såkaldt myeloid hypereosinofilt syndrom (HES) med splenomegali, nattesved, organinvolvering og lymfoid HES med hyppigere hud- og slimhindegener [1, 2, 4, 19, 26]. WHO præsenterede i 2016 en ny klassifikation [17], som viste den afgørende værdi af klonale forandringer for diagnostik og behandling (Figur 1 og Tabel 2). Såkaldt iHES henholdsvis iHE er eksklusionsdiagnoser og indgår ikke i klassifikationen. Patienter med primær myeloid eosinofili har ofte et fusionsgen (*PDGFR* α -*FIP1L1*), som forårsager en konstitutivt aktiv tyrosinkinase [18].

TABEL 2

Tilstand	Præsentation	Genetik	Behandling
<i>PDGFRA</i>	Eosinofili ↑ Serumtryptase ↑ Knoglemarvsmastceller	Kryptisk deletion ved 4q12 <i>FIP1L1-PDGFRA</i> + ≥ 66 andre partnere	Responderer på TKI
<i>PDGFRB</i>	Eosinofili Monocytoselignende CMML	t(5;12)(q32;p13.2) <i>ETV6-PDGFRB</i> + ≥ 25 andre partnere	Responderer på TKI
<i>FGFR1</i>	Eosinofili Ofte præsentation med T-ALL eller AML	Translokationer af 8p11.2 FGFR1-multiple partnere	Dårlig prognose Responderer ikke på TKI
<i>PCM1-JAK2</i>	Eosinofili Sjældent præsentation med T-LBL eller B-ALL Knoglemarv med venstreforskudt erytroid dominans og lymfocytære infiltrater	t(8;9)(p22;p24.1) <i>PCM1-JAK2</i>	Responderer evt. på JAK2-inhibitorer

AML = akut myeloid leukæmi; B-ALL = B-celle-akut lymfoblastær leukæmi; CMML = kronisk myelomonocytær leukæmi; FGFR = *fibroblast growth factor receptor*; JAK = Januskinase; T-ALL = T-celle-akut lymfoblastær leukæmi; T-LBL = T-celle-lymfoblastisk lymfom; TKI = tyrosinkinaseinhibitor.

Molekylære genetiske abnormiteter i myeloide/lymfoide neoplasmer associeret med eosinofili. Tilpasset efter [17].

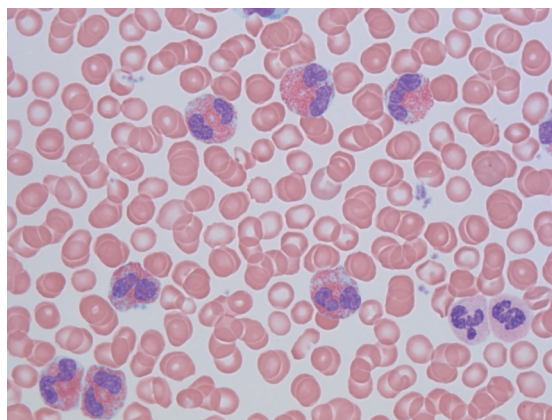
BEHANDLING AF TILSTANDE MED EOSINOFILI

Behandlingen er symptomatisk efter organpåvirkning (Tabel 1) samt sygdomsspecifik for primær (Tabel 2) eller sekundær årsag (Figur 1). Den symptomatiske behandling iværksættes individuelt mhp. reduktion af gener og organpåvirkning. Ved sekundær årsag rettes behandlingen mod grundsygdommen, især i form af antimikrobiel eller antiinflammatorisk behandling, immunsuppression eller kemoterapi, kirurgi og radioterapi [3, 4, 18]. Ved primær eosinofili vil prednisolon ofte være den initiale behandling og som regel effektivt på få dage til at reducere symptomer og antal eosinofile granulocytter, men den bør derefter erstattes af steroidbesparende terapi [1, 2, 18, 19, 27] (Tabel 3). Behandling med tyrosinkinaseinhibitor (TKI), typisk imatinib, er meget effektiv ved *PDGFR*-associerede gener og andre fusionsgener [18] første gang beskrevet ved den kroniske eosinofile leukæmi betinget af *PDGFR*alfa-*FIP1L1* [28]. Andre behandlinger anvendes som ved myeloproliferativ tilstand (Tabel 3). Rækkefølgen af behandling vælges individuelt, hvis ikke TKI kan anvendes. For nylig er anti-IL5-antistof blevet tilgængeligt [7] og er tidligere påvist at være effektivt ved iHES [29]. Behandling af en akut leukæmi med eosinofili kan være kurativ, mens vedligeholdelsesbehandling anvendes ved kroniske blodsygdomme med eosinofili (Figur 1). Der kan opnås behandlingsfri remission ved TKI-behandling af patienter med translokation, som kan behandles med målrettet behandling [2]. Behandlingen er forbundet med bivirkninger afhængigt af medicinen, og to præparater kan anvendes samtidigt (Tabel 3), men ikke associeret til en iatrogen eosinopeni per se [5]. På den måde adskiller behandling af eosinofili sig fra behandling af blodsygdomme, hvor den kan medføre en betydelig neutropeni og umiddelbart livstruende bakteriel infektion. Ved sekundær eosinofili kan behandlingen for grundsygdommen ophøre, f.eks. efter en infektion, eller fortsætte,

f.eks. ved en autoimmun tilstand. Patienter med iHE skal ikke behandles.

NATIONALT SAMARBEJDE

I Sundhedsstyrelsens specialeplan for hæmatologi fra 2017 defineres ni højt specialiserede funktioner [30], hvor hypereosinofilt syndrom er omfattet. Funktionen varetages primært på Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet i et formaliseret samarbejde med Hæmatologisk Afdeling på Odense Universitetshospital. Der er således to nationale centre, hvortil voksne patienter fra hele landet bør henvises til udredning og primær vurdering samt – afhængigt af udfaldet af udredningen – evt. fortsat behandling og kontrol. For patienter med eosinofili og akutte symptomer iværksættes en udredning og behandling ved første kontakt med en specialafdeling (Figur 1). Resultatet af undersøgelserne (Tabel 1) indgår i en fortsat vurdering og behandling (Tabel 2 og Tabel 3).



Udstryk af perifert blod fra en patient med sekundær (reaktiv) eosinofili set i lysmikroskop, ca. 200 × forstørrelse, May-Grünwald-Giemsa-farvning. Der ses otte eosinofile granulocytter, karakteristisk med bilobær kerne og kraftigt røde granula. Til lige ses to neutrofile granulocytter og spredte trombocytter. (Foto: Michael Boe Møller).

TABEL 3

Behandling af primær eosinofili: medicin anvendt ved tilstande med kronisk, primær eosinofili, men ikke akut leukæmi, lymfekræft med flere [1-4, 7, 17-22, 24-29].

Indholdsstof	Administration: præparat	Virkning, dosis	Hyppige bivirkninger ^a	Kommentar
Prednisolon	Peroral	Apoptose-eosinofili og lymfocytter Indledt 0,5-1 mg/kg × 1 dagligt, dosis reduktion efter symptomkontrol, gerne langsomt over uger, evt. samtidigt indledt 2.-valgsbehandling mhp. ophør Solu-medrol 40-80 mg × 1 dagligt	Øget blodsukker, kolesterol, blodtryk, risikoinfektion, senfølgeosteoporose og binyrebarkinsufficiens ved ophør, mentale bivirkninger, sløret feber, katarakt, blodprop, atrofisk subcutis, lavt kaliumniveau, Cushings syndrom	1.-valgsbehandling ved akutte symptomer på eosinofili Ved gentagen behandling tages stilling til osteoporoseprofylakse og BMD-status
Hydroxycarbamid	Peroral: Hydroxyurea, Hydrea Intravenøs: Solu-medrol ^b , Busilvex ^c	Cytoreduktion ved ribonukleotidreduktase og DNA-synteseinhibition Dosis: 0,5-2 g dagligt i 1-2 doser med mindst mulige dosis	Diarré, obstipation, knoglemarvshæmning, infektion, stomatitis, hårtab, lever- og bugspytkirtelpåvirkning, kvalme, opkast, diarré, obstipation, mavesmerter, hudkræft, risiko: sekundær malignitet	1.-2.-valgsbehandling Især til myeloid neoplasi Må ikke gives ved graviditet, til mænd med ønske om faderskab, nedsætter sædcelletallet Sår på et ben uden traume eller manglende heling skal mistænkes for at være Hydrea-betinget og medføre seponering
Pegylet interferon-alfa	Subkutan: Pegasys, PegIntron	Cytoreduktivt, immunmodulerende Dosis: efter valgt præparat	Influenzalignende gener, mentale bivirkninger, træthed, knoglemarvshæmning, thyroideapåvirkning, kvalme, opkast, diarré, hudkløe, (virus-)infektion	1.-2.-valgsbehandling Især til myeloid neoplasi Kan gives under graviditet Injektion gerne selvadministreret, 1-flere ugers interval
Methotrexat	Peroral	Antimetabolit til folsyre Indledt 15 mg × 1 ugentligt, reduceret til mindste dosis med effekt	Knoglemarvshæmning, leverpåvirkning, mukositis, ændret følesans, hovedpine, mavesmerter, opkast	2.-3.-valgsbehandling Især til lymfoid eosinofili Bør ikke gives til gravide eller mænd med ønske om faderskab
Mycophenolatmofetil	Peroral	Hæmning af inosin-5'-monofosfatdehydrogenase, dermed T- og B-lymfocytproliferation, især T-celle-IL5-produktion	Opkast, mavesmerter, diarré, vægttab, forhøjet blodtryk, (virus-)infektion, blødning	2.-3.-valgsbehandling Immunsuppressivt, øget risiko især lymfoproliferativ malignitet Bør ikke anvendes ved graviditet
Ciclosporin	Peroral	Hæmning af calcineurin i T-lymfocytter Dosis: meget individuel men daglig og fordelt på 2 doser	Forhøjet blodtryk, kalium og kolesterol, tremor og krampe, uønsket hårvækst, nyrepåvirkning, diarre, nedsat P-magnesium, infektion	3.-4.-valgsbehandling Ved lymfatisk hypereosinofili Kræver regelmæssig P-koncentrationsmåling
Tyrosinkinaseinhibitor: imatinib mfl.	Peroral	Hæmning af konstitutiv aktiv tyrosinkinase, genereret af fusionsgen ved translokation eller deletion Dosis: afhængig af præparat	Afhængigt af præparatet, men ofte mave-tarm-gener, ødem, knoglemarvshæmning, hovedpine, muskelkrampe, udslæt	1.-2.-valgsbehandling ved PDGFR- α og - β associeret tyrosinkinase, ofte i lav dosering
Anti-IL5-antistof: mepolizumab	Subkutan	Hæmning af IL5 som stimulus for eosinofile granulocytter Dosis: 100 (-500) mg/4. uge	Hovedpine, gener på injektionssted, rygsmerter, feberreaktion, eksem, urinvejsinfektion	3.-4.-valgsbehandling især til lymfatisk eosinofili Kan sjældent give anafylaksi Gives på hospital
Anti-CD52-antistof: alemtuzumab	Subkutan	Bindes til CD52 på eosinofile granulocytter og afstedkommer apoptose Formentligt også effekt på T-celler og IL5-produktion Ugentlig lavdosisterapi	Infektion, knoglemarvshæmning, kvalme, diarré, mavesmerter, thyroidea-påvirkning, gener på injektionssted, hudkløe, muskel-led-smerter, angst	3.-4.-valgsbehandling Immunsuppressivt Behov for profylakse mod opportunistisk infektion Kan gives selvadministreret

BMD = knogletæthed; CD = cluster of differentiation; IL = interleukin; PDGFR = platelet derived growth factor.

a) Ikke komplet.

b) Sjældent behov for.

c) Tidligere anvendt, men nu sjældent anvendt.

Grundet udredningens kompleksitet er der udset nøglepersoner med særlig interesse for og kendskab til eosinofili inden for afgrænsende specialer, som indgår som tætte samarbejdspartnere i centrene i den diagnostiske fase og evt. ved overtagelse af videre forløb ved dokumenteret sekundær eosinofili. Samarbejdet er organiseret omkring de to nationale centre, således at patienter fra Region Hovedstaden og Region Sjælland primært ses på Rigshospitalets højtspecialiserede funktion for eosinofili, mens patienter fra Syddanmark primært ses på Center for Eosinofile

Sygdomme, Odense Universitetshospital. Patienter i Region Nordjylland og Region Midtjylland kan selv vælge tilknytning. En national database og biobank for patienter med hypereosinofilt syndrom er under forberedelse for via forskning at opnå dybere indsigt i og forståelse for området. Med denne artikel og et styrket nationalt samarbejde mellem de hæmatologiske afdelinger er det ambitionen at øge kendskabet til diagnostik og behandling i de nyetablerede centre med deltagelse fra en bred vifte af specialer (hæmatologi, lungemedicin, kardiologi, allergologi, dermatologi,

reumatologi, gastroenterologi, infektionsmedicin, øre-næse-hals-sygdomme samt de diagnostiske specialer mikrobiologi, patologi, molekylærbiologi og genomisk medicin). Samarbejdet øger sandsynligheden for, at en fyldestgørende udredning for primære og sekundære årsager gennemføres og kommer patienterne til gavn i form af optimal behandling og forbedrede forskningsmuligheder inden for dette komplekse kliniske område.

SUMMARY

Ole Weis Bjerrum, Daniel El Fassi, Gitte Madsen, Jesper Stentoft, Hanne Vestergaard, Dorthe Rønnov-Jessen, Per Trøllund Pedersen, Stanislaw Pulczynski, Ulrik Malthe Overgaard & Christen Lykkegaard Andersen:

Eosinophilia

Ugeskr Læger 2018;180:V01180032

When the number of eosinophil granulocytes in blood increases the cause is not always easy to disentangle. This review highlights the symptoms of rare clonal and common reactive diagnoses, how to approach the patient clinically, and how to implement the armamentarium of available tests in order to identify the correct diagnosis and offer the proper treatment. Two referral centres for eosinophilia have been established in Denmark to support this activity by a collaboration between all departments of haematology and the relevant specialities, meeting the manifestations of eosinophilia.

KORRESPONDANCE: Ulrik Malthe Overgaard.

E-mail: ulrik.malthe.overgaard@regionh.dk

ANTAGET: 13. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. september 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Michael Boe Møller, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, takkes for foto til blikfang med udstryk af perifert blod.

LITTERATUR

- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:92-7.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am Hematol* 2015;90:1078-89.
- Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. *Prim Care* 2016;43:607-17.
- Butt NM, Lambert J, Ali D et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol* 2017;176:553-72.
- Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013;68:829-35.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol* 2009;101:81-121.
- Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G et al. Anti-interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra biological drugs: efficacy, safety, and future perspectives in severe eosinophilic asthma. *Front Med* 2017;4:135.
- Shamri R, Xenakis JJ, Spencer LA. Eosinophils in innate immunity: an evolving story. *Cell Tissue Res* 2011;343:57-83.
- Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ et al. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012;120:3882-90.
- Wen T, Rothenberg ME. The regulatory function of eosinophils. *Microbiol Spectrum* 2015; 4:MCHD-0020-2015.
- Akuthota P, Weller PF. Spectrum of eosinophilic end-organ manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:403-11.
- Séguéla P-E, Iriart X, Acar P et al. Eosinophilic cardiac disease: molecular, clinical and imaging aspects. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:258-68.
- Uhm TG, Kim BS, Chung IY. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:68-79.
- Andersen CL, Myrtue Nielsen H, Sommer Kristensen L et al. Whole-exome sequencing and genome-wide methylation analyses identify novel disease associated mutations and methylation patterns in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Oncotarget* 2015;6:40588-97.
- Barnig C, Alsaleh G, Jung N et al. Circulating human eosinophils share a similar transcriptional profile in asthma and other hypereosinophilic disorders. *PloS One* 2015;10:e0141740.
- Andersen CL, Siersma VD, Karlslund W et al. The Copenhagen primary care differential count (CopDiff) database. *Clin Epidemiol* 2014;6:199-211.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
- Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017;129:704-14.
- Nordic MPN Study Group. Care program for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 3rd version, 2018. <http://nmpn.org/index.php/guidelines/18-care-program-for-the-diagnosis-and-treatment-of-eosinophilia-3rd-version-may-2018/file> (3. jul 2018).
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-25.
- Bernheim A, McCloud T. A review of clinical and imaging findings in eosinophilic lung diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:1002-10.
- Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:175-88.
- Travers J, Rothenberg ME. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol* 2015;8:464-75.
- Khoury P, Herold J, Alpaugh A et al. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. *Haematologica* 2015;100:300-7.
- Storgaard A, Dettlfeisen S. Immunglobulin G4-relateret sygdom er en sjælden differentialdiagnose til maligne og autoimmune sygdomme. *Ugeskr Læger* 2015;177:V09140507.
- Cutis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016;50:240-51.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015;126:1069-77.
- Gotlib J, Cools. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRα: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* 2008;22:1999-2010.
- 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.
- Specialeplanlægning: begreber, principper, krav. Sundhedsstyrelsen, 2015.