

Iper eosinofilia ed epatite C

Carlo Bussolino¹, Valter Saracco¹

Abstract

We report a case of a 59-year-old Italian man with a history of alcoholic abuse and sustained peripheral blood eosinophilia since 2 years. He arrived at our hospital with progressive oedema, palpitations, dyspnea by heart failure. During hospital stay a diagnosis of CEL-NOS, heart failure and hepatitis C was made. Due to the severe hepatopathy and the mild HCV genotype, along with the therapeutic effect of interferon in chronic myeloid disorders, the patient was treated with PEG-interferon alpha-2a 180 µg weekly and ribavirin 1,000 mg daily. At the end of the treatment the patient showed an important decrease of eosinophil count, normalisation of liver enzymes and the absence of circulating HCV-RNA.

Keywords: eosinophilia, chronic eosinophilic leukemia, hepatitis C
Hyper eosinophilia and hepatitis C
CMI 2011; 5(Suppl 2): 41-45

CASO CLINICO

Un paziente di 59 anni si presentò in DEA per edemi ingrossanti agli arti inferiori, palpitazioni e dispnea. Aveva una storia clinica di diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali, ipertensione arteriosa, abuso alcolico e una diagnosi di ipereosinofilia fatta circa due anni prima, ma mai ulteriormente indagata.

In Pronto Soccorso venne riscontrata una fibrillazione atriale a elevata penetranza e all'ecocardiografia una severa cardiopatia ipocinetica con netta riduzione della frazione di eiezione (25%); gli esami ematochimici rivelarono un aumento della conta eosinofila.

Durante la degenza si assistette a un progressivo aumento delle transaminasi (glutammato-ossalacetato transaminasi o GOT = 2.152 U/l, glutammato-piruvato transaminasi o GPT = 1.431 U/l) e della lattato deidrogenasi o LDH (1.779 U/l). L'ecografia addominale mostrò un'importante epato-

megalia ed ectasia della vena cava superiore. Il quadro clinico era chiaramente quello di uno scompenso cardiaco con importante componente destra. Tale situazione migliorò con l'utilizzo di elevate dosi di diuretico, che ridussero il peso corporeo di circa 17 kg in 12 giorni, ottenendo inoltre una normalizzazione degli indici di necrosi epatica.

All'ingresso in DEA la conta leucocitaria risultava aumentata, cioè pari a 14.970/µl con eosinofili = 42% e conta assoluta = 6.290/µl. Dalla documentazione portata in un secondo tempo, il paziente presentava già una leucocitosi eosinofila (WBC = 17.200/µl; eosinofili = 49% pari a 8.580/µl).

La biopsia osteomidollare (BOM) di due anni prima mostrava una cellularità del 70% con riscontro di iperplasia matura mieloide a impronta eosinofila, CD34 < 2%. La ricerca con ibridazione fluorescente *in situ* (FISH) del riarrangiamento BCR-ABL risultava negativa. La conta eosinofila rimase elevata nei controlli successivi raggiungendo il 60% dei leucociti totali pari a 9.600/µl, in

¹ S.O.C. Medicina A,
"Ospedale Cardinal
Massaia" ASL AT

Corresponding author
Dott. Carlo Bussolino
cbussolino@asl.at.it

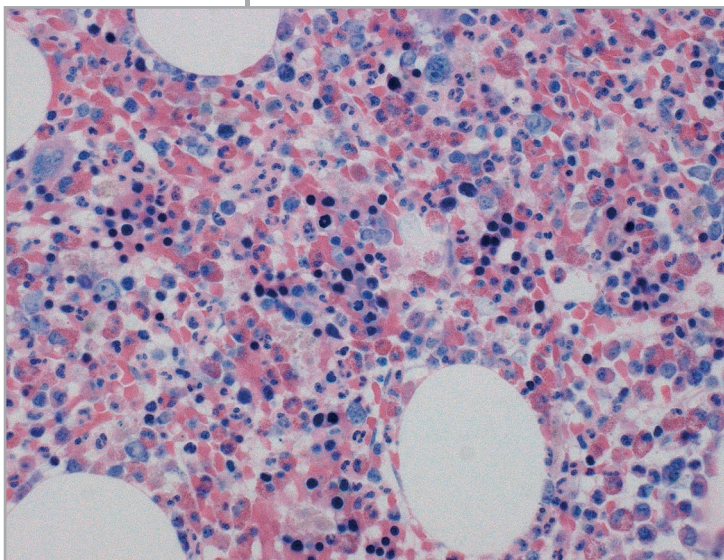


Figura 1

La biopsia del midollo osseo con colorazione ematossilina-eosina e ingrandimento 10× evidenzia la presenza di iperplasia eosinofila e fibrosi

assenza di sintomatologia. Vennero eseguite le ricerche di cause secondarie quali uova e/o parassiti fecali, sierologia per *Toxocara canis*, HIV e screening autoimmune, tutte risultate negative.

L'identificazione del gene di fusione FIP1L1-platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR α) e di BCR-ABL risultarono negative. La BOM mostrò una cellularità del 60% con un significativo aumento

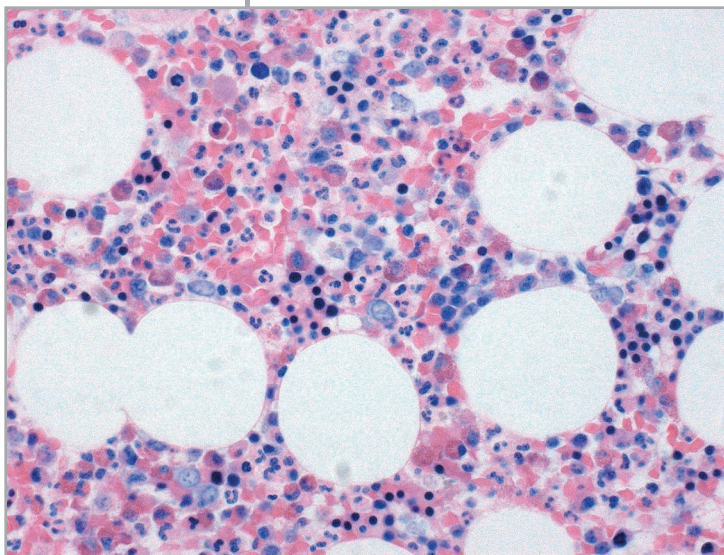


Figura 2

La biopsia del midollo osseo con colorazione ematossilina-eosina e ingrandimento 10× evidenzia la presenza di ipercellularità e iperplasia eosinofila

degli eosinofili maturi (Figure 1 e 2), assenza di mieloblasti, lieve fibrosi (grado 1) e rari linfociti interstiziali CD20⁺. L'analisi citogenetica mostrò un'anormalità cariotipica 47 XY+m in 3/12 mitosi.

Dal punto di vista cardiologico la ventricolografia sinistra evidenziò una cavità non di-

latata con funzione sistolica moderatamente/gravemente compromessa per diffusa ipocinesia più marcata a livello apicale e settale, l'assenza di rigurgito mitralico, una frazione di eiezione (FE) = 35%. La coronarografia selettiva referò un tronco comune indenne, una lunga lesione calcifica ai limiti della criticità sull'arteria interventricolare anteriore (IVA) e una stenosi critica ostiale di due rami marginali (Mo1 e Mo2) del ramo circonflesso (Cx). La rivascularizzazione fu rimandata a un secondo tempo.

La sierologia per il virus dell'epatite C (HCV) risultò positiva, fu isolato un genotipo 2 con una carica virale notevolmente elevata (7.875.927 UI/ml) e il FibroScan[®] mostrò un quadro di iniziale cirrosi (*stiffness* = 15,8 kPa, cioè stadio di fibrosi = F4).

Il paziente fu dimesso con dicumarolico, digossina, ACE inibitore, diuretico e insulina.

Due mesi dopo, viste le diverse comorbidità, il paziente fu sottoposto a biopsia endomiocardica che non rivelò un infiltrato eosinofilo, bensì un quadro compatibile con miocardite in fase di risoluzione; la *Polymase Chain Reaction* (PCR) risultò positiva per Enterovirus 72. Nella stessa seduta fu eseguita rivascularizzazione delle lesioni critiche. I test di funzionalità respiratoria risultarono nella norma.

Completate le ulteriori indagini ematologiche, venne posta diagnosi di leucemia eosinofila cronica, non altrimenti specificata (CEL-NOS) in accordo con la classificazione delle neoplasie ematologiche *World Health Organization* (WHO) del 2008 [1] (Tabella I).

Per limitare il lento ma progressivo aumento della conta eosinofila, il paziente ricevette un dosaggio di 1 mg/kg di cortisone, che ebbe un effetto negativo aumentando ulteriormente gli eosinofili a quote assolute di circa 14.000/ μ l. Considerando l'epatopatia, il genotipo del virus C e l'effetto terapeutico dell'interferone sui disordini mieloproliferativi, venne intrapresa la terapia con PEG-interferone alfa-2a 180 μ g/settimana più ribavirina 1.000 mg/die. Dopo un mese gli esami ematochimici mostrarono una normalizzazione degli indici di citolisi epatica, una riduzione del 50% della conta eosinofila e una lieve trombocitopenia.

A fine terapia si ottenne la negativizzazione della carica virale, la persistenza della normalizzazione delle transaminasi e un'ulteriore riduzione della conta eosinofila (WBC = 5.940/ μ l; eosinofili = 29,8% cioè 1.770/ μ l).

Leucemia mieloide acuta e disordini correlati	
Neoplasie mieloproliferative	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mieloide cronica, BCR-ABL1 positiva • Leucemia neutrofila cronica • Policitemia vera • Mielofibrosi primaria • Trombocitemia essenziale • Leucemia eosinofila cronica, non altrimenti specificata • Mastocitosi • Neoplasie mieloproliferative, inclassificabili
Sindromi mielodisplastiche	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia refrattaria con displasia unilineare <ul style="list-style-type: none"> • Anemia refrattaria • Neutropenia refrattaria • Trombocitopenia refrattaria • Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello • Citopenia refrattaria con displasia multilineare • Anemia refrattaria con eccesso di blasti <ul style="list-style-type: none"> • Anemia refrattaria con eccesso di blasti 1 • Anemia refrattaria con eccesso di blasti 2 • Sindrome mielodisplastica con del(5q) isolata • Sindrome mielodisplastica, inclassificabile
Sindromi mielodisplastiche/ neoplasie mieloproliferative	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mielomonocitica cronica • Leucemia mieloide cronica atipica, BCR-ABL1 negativa • Leucemia mielomonocitica giovanile • Sindromi mielodisplastiche/neoplasie mieloproliferative, inclassificabili <ul style="list-style-type: none"> • Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello e trombocitosi
Neoplasie mieloidi e linfoidi associate a eosinofilia e anomalie genetiche	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie mieloidi e linfoidi associate a riarrangiamento PDGFRα • Neoplasie mieloidi associate a riarrangiamento PDGFRβ • Neoplasie mieloidi e linfoidi associate ad anomalie FGFR1

Tabella I
Classificazione dei tumori mieloidi.
 Modificata da [1]

Attualmente le condizioni cliniche del paziente sono buone, non ha più avuto episodi di scompenso cardiaco, la FE è migliorata raggiungendo il 40%. Il suo ritmo da fibrillazione atriale persistente è tornato sinusale, la carica virale a 6 mesi di distanza continua a essere soppressa ma la quota di eosinofili a due mesi di sospensione dal trattamento è raddoppiata. Il follow-up è in corso.

DISCUSSIONE

L'eosinofilia è comunemente associata a un'ampia gamma di disordini non clonali e clonali.

Operativamente viene classificata in:

- secondaria;
- clonale;
- idiopatica.

Nella maggior parte dei casi l'eosinofilia è reattiva associata a condizioni allergiche o autoimmuni, infezioni parassitiche, farmaci, immunodeficienza e disordini endocrini.

L'eosinofilia clonale può accompagnare qualsiasi tumore mieloide definito dal sistema di classificazione della WHO per i

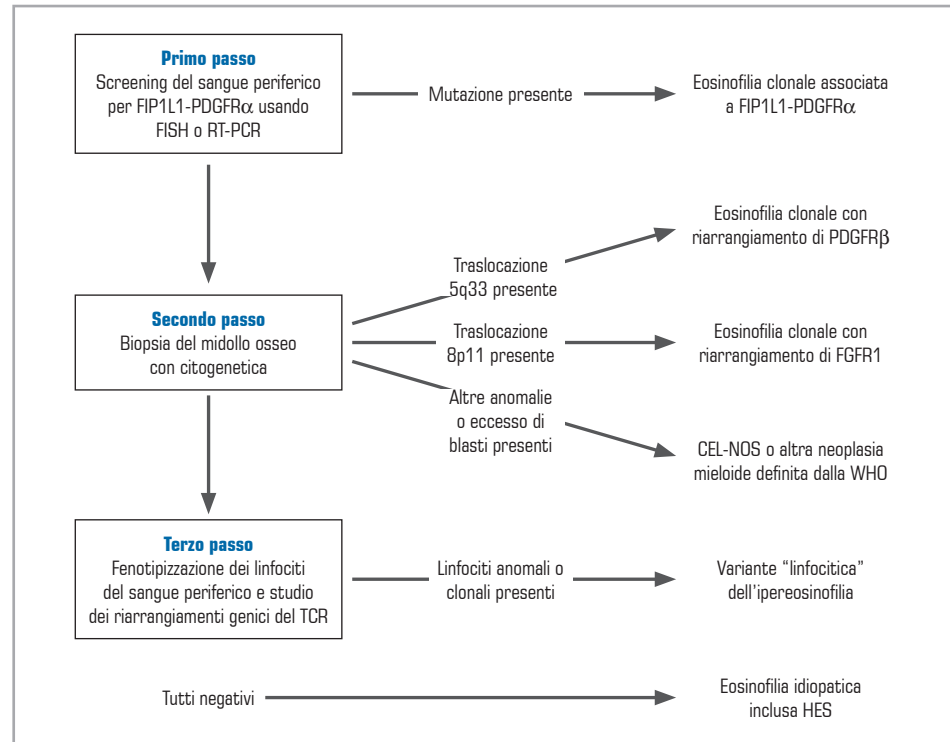
tumori ematologici [1]. Una sottocategoria distinta è inclusa in questo sistema di classificazione: la leucemia eosinofila cronica, non altrimenti specificata. La diagnosi di eosinofilia idiopatica implica che sia l'eosinofilia secondaria sia quella clonale siano state escluse. La sindrome ipereosinofila (HES) è una sottocategoria del tipo idiopatico e la diagnosi richiede la presenza di una conta eosinofila nel sangue periferico di $1,5 \times 10^9/l$ o maggiore e danno d'organo mediato da eosinofili.

La valutazione di un'ipereosinofilia non dovuta a cause reattive o secondarie deve prendere in considerazione molteplici possibilità diagnostiche [2]:

- ipereosinofilia associata a neoplasie mieloidi o linfoidi, positività del riarrangiamento PDGFR o FGFR1;
- ipereosinofilia associata a neoplasie mieloidi riportate nella classificazione WHO;
- CEL-NOS;
- forme linfocito-mediate;
- forme idiopatiche inclusa la sindrome ipereosinofila.

Figura 3
 Algoritmo diagnostico per l'eosinofilia clonale o idiopatica. Modificato da [2]

CEL-NOS = leucemia eosinofila cronica, non altrimenti specificata; FISH = ibridazione fluorescente *in situ*; HES = sindrome ipereosinofila; PDGFR = Platelet-Derived Growth Factor Receptor; RT-PCR = Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction; TCR = T-Cell Receptor; WHO = World Health Organization



I vari passaggi da seguire per raggiungere un diagnosi specifica sono riportati nella Figura 3.

Tefferi e colleghi hanno elaborato un algoritmo da seguire considerando lo striscio periferico, la biopsia osteomidollare, l'analisi citogenetica e gli studi molecolari per l'identificazione di geni di fusione tra cui il FIP1L1-PDGFRα, capostipite di una serie di proteine di attività tirosin-chinasi implicate nella patogenesi di alcune delle forme mieloproliferative che rispondono in modo significativo alla terapia con imatinib mesilato [2].

Nel 1912 Stillman fu il primo a descrivere la leucemia eosinofila, ma solo nel 1996 Weide e collaboratori individuarono una sindrome mieloproliferativa caratterizzata da un marcato aumento di eosinofili con una fase acuta e cronica [3,4].

La distinzione tra CEL-NOS e la forma idiopatica spesso risulta arbitraria. La prima è a tutti gli effetti una malattia mieloproliferativa caratterizzata da una proliferazione monoclonale di eosinofili che dominano il quadro ematologico sullo striscio periferico e sul midollo osseo in maniera prolungata nel tempo associata alla presenza di una anomalia citogenetica.

Entrambe le forme possono essere accompagnate da un danno tissutale che può essere il più eterogeneo possibile variando da una sintomatologia del tutto aspecifica

quale prurito, dolori osteo-articolari, astenia e febbre, arrivando a sintomi più specifici di danno d'organo cardiaco, polmonare, neurologico, gastrointestinale, ecc. Ovviamente la presenza di tale danno influirà sulla scelta e sulla tempistica della terapia.

In assenza di sintomi la miglior decisione sarebbe quella di posticipare il trattamento. La presenza di un marker molecolare di sensibilità a imatinib è l'unico caso in cui un trattamento precoce sulla monoclonalità eosinofila evita l'evoluzione della malattia, puntando alla remissione clinica e molecolare completa.

Alcuni Autori esprimono la propria opinione, non supportati dall'evidenza, sull'evitare un trattamento della forma asintomatica idiopatica in presenza di una conta eosinofila "non drammatica" (< 30.000/μl) [2].

L'infezione da virus dell'epatite C si associa a volte a disordini di tipo extraepatico quali malattie autoimmuni, crioglobulinemia mista, disordini linfoproliferativi che in alcuni casi evolvono in linfoma non Hodgkin di tipo B; studi italiani hanno confermato tale associazione [5]. Svariati casi di ipereosinofilia ed epatite C sono riportati in letteratura: tra le casistiche più importanti vi è quella di Tarantino, in cui nel 31% dei casi sono stati ritrovati infiltrati epatici eosinofili, dovuti soprattutto all'assunzione di farmaci più che al virus stesso [6].

Un altro caso di ipereosinofilia fu scatenato dalla terapia con interferone beta [7]. Tuttavia è stato segnalato un solo caso di leucemia eosinofila cronica associata a epatite cronica HCV correlata [8]. In tale occasione il paziente era stato trattato in un primo momento con steroidi ottenendo un parziale beneficio; continuò poi con la terapia di associazione PEG-interferone e ribavirina. A causa dell'intensa astenia ridusse l'interferone con effetti deleteri sulla conta eosinofila e fu apparentemente per questo motivo che, pur avendo tutti i marker di sensibilità a imatinib negativi, iniziò tale farmaco a elevato dosaggio ottenendo la remissione clinica e la normalizzazione della conta eosinofila.

Nel nostro caso, come d'altronde in letteratura, l'associazione delle due patologie e il ruolo del virus C sull'ipereosinofilia non sono chiari. Un'unica terapia è riuscita per il momento a controllare le due entità nosologiche verosimilmente con meccanismi differenti. Il follow-up continuerà fino a che il paziente non presenterà danni d'organo. La nostra scelta sarà quella di posticipare qualsiasi trattamento.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. 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
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clinic Proc* 2010; 85: 158-64
3. Stillman RG. A case of myeloid leukemia with predominance of eosinophil cells. *Med Rec* 1912; 81: 594
4. Weide R, Rieder H, Mehraein Y, Wolf M, Kaiser U, Seifart U et al. Chronic eosinophilic leukemia: a distinct myeloproliferative disease. *Br J Haematol* 1996; 96: 117-23
5. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003; 102: 996-9
6. Tarantino G, Cabibi D, Cammà C, Alessi N, Donatelli M, Petta S et al. Liver eosinophilic infiltrate is a significant finding in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008; 15: 523-30
7. Gattoni A, Romano C, Cecere A, Caiazzo R. Eosinophilia friggere by beta-interferon therapy for chronic Hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 909-11
8. Kaminen P, Baptiste A, Hassan M, Dawkins FW, Zaidi S, Tefferi A et al. Case of chronic eosinophilic leukemia with deletion of chromosome 16 and hepatitis C. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1356-60