

Zespół hipereozynofilowy jest heterogenną grupą chorób o niewyjaśnionej etiologii i patogenezie. Zespół hipereozynofilowy rozpoznaje się na podstawie eozynofilii powyżej $1,5 \times 10^9/L$ trwającej co najmniej 6 mies., po wykluczeniu innych przyczyn eozynofilii, takich jak choroby alergiczne, pasożytnicze czy nowotworowe przebiegające z eozynofilią. Według WHO wyodrębnienie z zespołu hipereozynofilowego przewlekłej białaczki eozynofilowej jest możliwe, gdy wykazane są cechy klonalności w obrębie eozynofilów pod postacią charakterystycznych zmian cytogenetycznych lub molekularnych. Przewlekła białaczka eozynofilowa jest rzadką chorobą charakteryzującą się eozynofilią; w przebiegu naturalnym choroby może dojść do uszkodzenia serca i płuc. Ma ona charakter klonalny spowodowany mutacją w obrębie kinazy tyrozynowej *FIP1L1-PDGFR* wrażliwej na imatinib. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjenta z rozpoznaniem przewlekłej białaczki eozynofilowej odpornej na terapię busulfanem, hydroksykarbamidem i encortonem. Ze względu na niewydolność krążenia z niedomykalnością zastawki mitralnej wynikającej z uszkodzenia przez chorobę podstawową, u chorego przeprowadzono zabieg wszczepienia protezy zastawki mitralnej. W wykonanych badaniach molekularnych stwierdzono obecność genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*, co potwierdziło rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej. Po włączeniu leczenia imatinibem w dawce początkowej 100 mg na dobę uzyskano szybką i trwałą remisję hematologiczną. Pacjent obecnie jest leczony imatinibem w dawce podtrzymującej 100 mg imatinibu na tydzień, a w badaniach molekularnych nie stwierdza się obecności genu *FIP1L1-PDGFR*.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka eozynofilowa, imatinib, zespół hipereozynofilowy, gen *FIP1L1-PDGFR*.

Celowana terapia imatinibem u chorego z przewlekłą białaczką eozynofilową

Imatinib targeted therapy for a patient with chronic eosinophilic leukemia

Witold Prejzner¹, Damian Szatkowski¹, Bartosz Wasąg², Janusz Limon², Andrzej Hellmann¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Gdańsku

²Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Akademia Medyczna w Gdańsku

Wstęp

Zespół hipereozynofilowy (HES – *hypereosinophilic syndrome*) jest heterogenną grupą chorób o niewyjaśnionej etiologii. HES rozpoznaje się na podstawie eozynofilii powyżej $1,5 \times 10^9/L$ trwającej co najmniej 6 mies., po wykluczeniu innych przyczyn eozynofilii, takich jak choroby alergiczne, pasożytnicze czy nowotworowe przebiegające z eozynofilią. Trzecie kryterium rozpoznania HES (objawy uszkodzenia eozynofilowego narządów), określone przez Chusida w 1975 r. [1], nie jest obecnie traktowane jako niezbędne do postawienia ostatecznej diagnozy, ze względu na zazwyczaj wczesne rozpoznania HES. Według WHO wyodrębnienie z HES przewlekłej białaczki eozynofilowej (CEL – *chronic eosinophilic leukemia*) jest możliwe, gdy wykazane są cechy klonalności w obrębie eozynofilów pod postacią charakterystycznych zmian cytogenetycznych lub molekularnych [2].

Doniesienia na temat uzyskania szybkich i całkowitych remisji po leczeniu imatinibem u chorych z rozpoznaniem HES skłoniły do przypuszczeń, że u części z nich choroba ta ma charakter klonalny, spowodowany mutacją w obrębie kinaz tyrozynowych wrażliwych na imatinib [3].

Chorzy z rozpoznaniem HES zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie kortykosteroidami. Zmniejszenie eozynofilii i poprawa kliniczna po tym leczeniu jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym. W przypadkach opornych na leczenie kortykosteroidami stosuje się leki cytostatyczne – najczęściej hydroksykarbamid, a w przypadku braku odpowiedzi na to leczenie, także winkrystynę, etopozyd, merkaptopurynę [4]. Natomiast rokowanie chorych z HES/CEL, u których jest konieczność stosowania wielolekowej chemioterapii, jest złe. W badaniach retrospektywnych tylko 12 proc. przeżyło 3 lata [5]. U chorych, u których progresja choroby jest gwałtowna, allogeniczna transplantacja szpiku może być jedynym skutecznym postępowaniem [6]. W ostatnich latach wykazano bardzo dobrą odpowiedź chorych z HES/CEL na zastosowanie imatinibu.

Przedstawiono opis chorego z rozpoznaniem CEL, potwierdzonej badaniami molekularnymi, u którego przeprowadzono skuteczną terapię imatinibem.

Opis przypadku

52-letni mężczyzna został hospitalizowany w kwietniu 2004 r. w Klinice Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku celem wszczepienia protezy zastawki mitralnej z powodu objawów niewydolności krążenia – obniżenie tolerancji wysiłku i duszności wysiłkowej. Przy przyjęciu stwierdzono WBC $12,1 G/L$, neutrocyty $1,1 G/L$, limfocyty $1,29 G/L$, monocyty $0,2 G/L$, eozynofile $9,48 G/L$, Hb $13,3 g/dl$, plt $152 G/L$. W badaniu fizykalnym stwierdzono powiększoną śledzionę na 2 cm poniżej łuku żeberowego, bez powiększenia wą-

The hypereosinophilic syndrome is a heterogeneous group of diseases of unknown etiology and pathogenesis. The hypereosinophilic syndrome is diagnosed when eosinophilia of more than 1.5 G/l persisting for at least 6 months is observed and other diseases with eosinophilia such as allergic, parasitic or neoplastic diseases are excluded. According to the WHO, chronic eosinophilic leukemia could be distinguished from the hypereosinophilic syndrome when clonality of eosinophils is confirmed by a cytogenetic or molecular analysis. Chronic eosinophilic leukemia is a rare disease characterized by eosinophilia; during natural progression the symptoms of heart and lung failure may occur. The character of disease is clonal, caused by the mutation in imatinib sensitivity tyrosine kinase gene *FIP1L1-PDGFR*. A case report of the patient diagnosed to have chronic eosinophilic leukemia resistant to busulfan, hydroxycarbamide, and encorton was shown. The artificial mitral valve was implanted because of the symptoms of circulatory failure and mitral regurgitation caused by the primary disease. The fusion *FIP1L1-PDGFR* gene was found, which confirmed the diagnosis of chronic eosinophilic leukemia. The fast and permanent hematologic remission was established after beginning the treatment with imatinib (100 mg a day). As a maintenance therapy imatinib at a dose of 100 mg weekly was started and in a molecular test no *FIP1L1-PDGFR* is observed.

Key words: chronic eosinophilic leukemia, imatinib, hypereosinophilic syndrome, gene *FIP1L1-PDGFR*.

troby. W Klinice Kardiochirurgii chory konsultowany był przez hematologa z powodu utrzymującej się eozynofilii. W wykonanych badaniach stwierdzono: w biopsji szpiku eozynofile 45 proc. IgE-71,4 iu/l, *BCR/ABL* ujemny, immunofenotypizacja krwi obwodowej – bez cech klonalności w obrębie limfocytów. Parametry biochemiczne, w tym LDH, były w normie.

W wywiadzie rozpoznany był zespół hipereozynofilowy w roku 1991. W momencie rozpoznania WBC 10,4 G/L, neutrocyty 1,1 G/L, limfocyty 1,3 G/L, monocyty 0,1 G/L, eozynofile 7,6 G/L, Hb 12,1 g/dL, plt 152 G/L, w biopsji szpiku stwierdzono 35 proc. eozynofilów. W badaniu fizykalnym powiększona śledziona 4 cm poniżej łuku żebrowego. Chory był pod opieką terenowej poradni hematologicznej i był leczony początkowo busulfanem w dawce 4 mg/tydz. – nie uzyskując remisji choroby. Zwiększenie dawki busulfanu do 6 mg/tydz. spowodowało obniżenie eozynofilów do poziomu 4,5 G/L, przy równoczesnym obniżeniu liczby płytek krwi do 116 G/L. Ze względu na brak efektu po busulfanie rozpoczęto leczenie hydroksykarbamidem w dawce 1,5 g/dobę – uzyskując przejściowe zmniejszenie liczby eozynofilów do 3,5 G/L. W roku 1996 stwierdzono zmer skurczowy na koniuszku serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono pogrubienie płatków zastawki dwudzielnej oraz niedomykalność mitralną (+). Pomimo terapii hydroksykarbamidem nie uzyskano trwałego spadku liczby eozynofilów, która wahała się od 4,5 G/l do 7,6 G/l. W badaniu kontrolnym echokardiograficznym (lipiec 2003) stwierdzono pogrubienie płatków zastawki mitralnej i aortalnej i fałd zwrotną mitralną (+++) i aortalną (+). Chory został zakwalifikowany do zabiegu kardiochirurgicznego. W trakcie hospitalizacji w Klinice Kardiochirurgii nie uzyskano spadku eozynofilów poniżej 3,5 G/L, pomimo zwiększenia dawki hydroksykarbamidu do 2,0 g/dobę i włączenia encortonu w dawce dobowej 60 mg. 20.04.2004 r. wykonano zabieg wymiany zastawki mitralnej – bez powikłań.

Z powodu zespołu hipereozynofilowego chory został skierowany pod stałą opiekę Poradni Hematologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Wykonane w tym czasie badania molekularne wykazały obecność genu fuzyjnego *FIP1L1/PDGFR* (ryc. 1). Wobec oporności na dotychczasowe leczenie cytostaticzne rozpoczęto 19.05.2004 r. leczenie imatinibem w dawce 100 mg/dobę. Po 2 tyg. terapii uzyskano normalizację liczby eozynofilów we krwi obwodowej (tab. 1.). Po 4 tyg. leczenia imatinibem w dawce 100 mg/dobę i uzyskaniu remisji we krwi obwodowej oraz zmniejszeniu się liczby eozynofili w szpiku do 4 proc. – rozpoczęto leczenie podtrzymujące (w dawce 100 mg/tydzień). Chory jest w 16. tyg. leczenia podtrzymującego i liczba eozynofili pozostaje w normie.

Dyskusja

Imatinib jest cząsteczką, która selektywnie blokuje kinazę tyrozynową ABL, w tym *BCR/ABL*, jak również receptorowe kinazy tyrozynowe: *KITC*, *PDGFR* i *PDGFRB*. Jest bardzo skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej i nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego (*GIST*). Znalazł również zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczki mielomonocytovej *ETV6-PDGFRB* dodatniej oraz ostrej białaczki limfoblastycznej Ph dodatniej [7].

Pierwszy opis chorego, z rozpoznaniem HES opornym na terapię encortonem, hydroksykarbamidem i interferonem alfa, u którego uzyskano remisję po zastosowaniu imatinibu, pochodzi z 2001 r. [3]. Przesłanką do podania imatinibu były przypuszczenia, że zarówno *CML*, jak i HES mają ten sam patomechanizm. Chory ten uzyskał szybko (po 4 dniach) remisję hematologiczną po zastosowaniu imatinibu w dawce 100 mg.

Kolejne doniesienia o zastosowaniu imatinibu u chorych z HES pochodzą z 2002 r. Gleich i wsp. przedstawili wyniki leczenia 5 chorych z HES, spośród których 4 uzyskało odpowiedź. U wszystkich, u których uzyskano odpowiedź poziom IL-5 był w normie, natomiast u chorego, u którego nie uzyskano odpowiedzi poziom IL-5 był podwyższony [8]. Natomiast Paradanani i wsp. przedstawili wyniki leczenia imatinibem 7 chorych z HES, z których 3 uzyskało całkowitą remisję, a 1 częściową. Wszyscy chorzy, u których obserwowano remisję mieli podwyższony poziom IL-5 [9]. Wyniki tych badań wykazały, że poziom IL-5 nie

jest wyznacznikiem odpowiedzi na leczenie imatinibem. Największą grupę chorych z HES leczonych imatinibem przedstawili Cools i wsp. Leczonych było 11 chorych z rozpoznaniem HES/CEL, spośród których 9 uzyskało odpowiedź hematologiczną. Wśród tych 9 chorych u 5 stwierdzono obecność genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR* [10].

Pierwsze doniesienia dotyczące skuteczności terapii imatinibem chorych z HES były sygnałem, że nieprawidłowa aktywacja kinazy tyrozynowej może być przyczyną choroby u części pacjentów z HES [8]. Brak typowej aberracji chromosomalnej utrudniał identyfikację aktywowanej kinazy tyrozynowej. Analiza sekwencji kinaz tyrozynowych, na które działa imatinib wykazała, że u jednego chorego z HES, który odpowiedział na leczenie imatinibem występuje zmieniony transkrypt genu *PDGFRA*. U tego chorego wykazano delecję o wielkości 800 kb, która nie była widoczna przy zastosowaniu konwencjonalnej cytogenetyki. Stwierdzono, że delecja ta powoduje fuzję części genu receptora α czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (*PDGFRA*) z fragmentem nowo odkrytego genu *FIP1L1* [10]. Gen fuzyjny *FIP1L1-PDGFR* powstaje na skutek delecji w obrębie chromosomu 4 – del(4)(q12q12). Ta niewielka delecja nie jest widoczna w badaniu cytogenetycznym metodą prążkową, co wyjaśnia, dlaczego u większości chorych z HES stwierdza się prawidłowy kariotyp. Miejsce pęknięcia w obrębie genu *FIP1L1* jest zmienne, podczas gdy miejsce pęknięcia w obrębie genu *PDGFRA* znajduje się zawsze w obrębie eksonu 12 [11].

Rola białka *FIP1L1* u ludzi i myszy dotychczas nie została poznana. Produkt białkowy genu *FIP1L1-PDGFR* jest kinazą tyrozynową o znacznie zwiększonej aktywności, która prowadzi do transformacji nowotworowej komórek hematopoetycznych [10]. Vanderberghe i wsp. wykazali, że u 8 (47 proc.) spośród 17 chorych z HES stwierdzono gen *FIP1L1-PDGFR*, a wszyscy chorzy z obecnością tego genu fuzyjnego odpowiedzieli na leczenie imatinibem [12]. Na podstawie tych danych należy uznać, że przypadki HES, w których stwierdzono obecność genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR* mają charakter choroby klonalnej i rozpoznanie należy przeklasyfikować na CEL.

Skuteczne dawki imatinibu w leczeniu CEL (100 mg/dobę) są znacznie niższe niż w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (400 mg/dobę). Wynika to z faktu, że hamowanie kinazy tyrozynowej *FIP1L1/PDGFR* przy zastosowaniu imatinibu jest ok. 100 razy silniejsze niż kinazy tyrozynowej *BCR/ABL*. Tak efektywne hamowanie kinazy tyrozynowej powoduje, że chorzy z CEL zazwyczaj uzyskują remisję hematologiczną po zastosowaniu 100 mg imatinibu dziennie w ciągu 1–4 tyg. [13]. Tak więc dawką początkową jest 100 mg/dobę przez 4 tyg. Chorzy, którzy nie osiągną remisji przy stosowaniu tej dawki wymagają zwiększenia dawki dobowej imatinibu do 400 mg [13]. W leczeniu podtrzymującym remisję wystarczającą dawką jest zazwyczaj 100–200 mg/dzień [14]. Lek ten jest tolerowany dobrze. Tylko 4 osoby (10 proc.) zmuszone były do odstawienia leku z powodu objawów niepożądanych (zaostrenie zmian tłuszczowych i osłabienie siły mięśniowej). U 1 chorego obserwowano ostrą niewydolność krążenia w 1. tygodniu leczenia, która ustąpiła po podaniu kortykosteroidów. Biopsja mięśnia sercowego ujawniła nacieki eozynofilowe z cechami degranulacji i ogniskami martwicy [15].

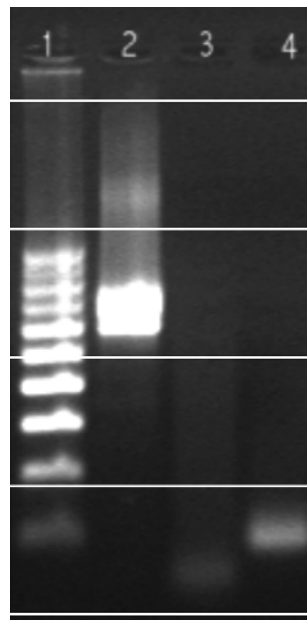
Tab. 1. Eozynofilia w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia imatinibem

Table 1. Eosinophilia before and after imatinib treatment

Data	WBC (G/L)	Eozynofilia (G/L)	Leczenie
6.04.2004	15,4	9,5	Hydroksykarbamid + Encorton
20.04.	7,8	3,5	Hydroksykarbamid + Encorton
19.05.	10,3	5,3	IMATINIB 100 mg/dobę
2.06	4,6	0,17	IMATINIB 100 mg/dobę
16.06.	6,2	0,21	IMATINIB 100 mg/tydz.
21.07	4,62	0,31	IMATINIB 100 mg/tydz.
8.09.2004	5,17	0,28	IMATINIB 100 mg/tydz.

Vanderberghe i wsp. wykazali, że większość chorych (2 z 3 chorych) z CEL leczonych imatinibem uzyskała remisję molekularną [12]. Wykazali oni również, że podwyższone wartości tryptazy i witaminy B₁₂ w surowicy korespondują z rozpoznaniem CEL.

Dotychczas nie opisano pierwotnych oporności na leczenie imatinibem u chorych z obecnością tego genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*, a opisywane remisje trwają długo (ponad 17 mies.) [14]. Pomimo sukcesów w leczeniu HES imatinibem, opisywane są wznowy choroby – u chorych, którzy pierwotnie odpowiedzieli na leczenie, a u których doszło do nawrotu i oporności na zwiększone dawki leku [15]. Może mieć to związek z opisaną dodatkową mutacją punktową



Ryc. 1. Elektroforeza w żelu agarozowym produktu reakcji PCR genu *FIP1L1-PDGFR*; 1) marker wielkości 100–1 000 pz; 2) produkt *FIP1L1-PDGFR*; 3) i 4) kontrole negatywne reakcji

Fig. 1. Agarose gel electrophoresis of PCR product of *FIP1L1-PDGFR* gene. Lane 1: molecular marker 100–1000 bp; 2: *FIP1L1-PDGFR* product; 3 and 4: negative controls of the reaction

(T6741), która znajduje się w miejscu wiązania ATP w obrębie *FIP1L1-PDGFR* [10].

Skuteczność terapii imatinibem chorych z HES wykazała, że nie tylko obecność genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR* jest warunkiem odpowiedzi na imatinib. Spośród 9 chorych z HES, którzy byli leczeni imatinibem i na to leczenie odpowiedzieli, u 4 nie stwierdzono obecności genu fuzyjnego, co może świadczyć o istnieniu innych czynników genetycznych odpowiedzialnych za patogenezę CEL [9].

Tak więc u chorych z HES, opornych na leczenie kortykosteroidami, bez obecności genu *FIP1L1-PDGFR*, również powinna być podjęta próba leczenia imatinibem.

Stwierdzenie obecności genu *FIP1L1-PDGFR* w komórkach nowotworowych u chorych z HES identyfikuje grupę pacjentów, którzy prawdopodobnie odpowiedzą na leczenie imatinibem. Zastosowanie imatinibu stwarza chorym z CEL możliwość uzyskania szybkiej i zazwyczaj trwałej remisji choroby. Ważne jest również to, iż dawka leku w leczeniu podtrzymującym jest bardzo mała, co przy obecnej cenie imatinibu nie jest kwestią bez znaczenia.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Witold Prejzner**
Klinika Hematologii
Instytut Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel. +48 58 349 22 30
faks +48 58 349 22 33
e-mail: wpre@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Chusid MJ, Dale D, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-302.
3. Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *Med Gen Med* 2001; 3: 9.
4. Hellmann A, Prejzner W. Eozynofilia – szlaki poszukiwania przyczyny. *Acta Haematol Pol* 2002; 33 suppl 1: 34-42.
5. Parillo JE, Fauci A, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 167-72.
6. Hałaburda K, Wiśniewski M, Zaucha JM i wsp. Allogeniczne przeszczepianie szpiku kostnego u chorego z zespołem hypereozynofilowym. *Acta Haematol Pol* 2003; 34: 253-9.
7. Hellmann A, Prejzner W. ST1571 – nowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematol Pol* 2001; 32: 5-13.
8. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359: 1577-8.
9. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003; 101 (9): 3391-7.
10. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14.
11. Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, et al. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7830-5.
12. Vandenberghe P, Włodarska I, Michaux L, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004; 18: 734-42.
13. Cortes J, Ault P, Koller C, et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2003; 101 (12): 4714-6.
14. Martinelli G, Malagola M, Ottaviani E, et al. Imatinib mesylate can induce complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR-a positive idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2004; 89: 236-7.
15. Pardanani A, Tefferi A. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and eosinophilia-associated myeloproliferative disorders. *Leuk Res* 2004; 28 Suppl 1: S47-52.