

Een patiënt met cardiomyopathie, polyneuropathie en eosinofilie: een diagnostische uitdaging

A patient with cardiomyopathy, polyneuropathy and eosinophilia: a diagnostic challenge

C. Bethlehem en P. Joosten

Samenvatting

In deze casus wordt een patiënt beschreven met een idiopathisch hypereosinofiel syndroom (HES) die goed reageert op therapie met de tyrosinekinasereppler imatinib. In de literatuur zijn meer vermeldingen te vinden van reactie op imatinib bij idiopathische HES. Recentelijk is een aantal nieuwe mutaties met betrekking tot *PDGFRα* en *PDGFRβ* aangetoond, maar er blijft een groep patiënten die een goede reactie heeft op therapie met imatinib zonder dat onderliggende genetische afwijkingen kunnen worden aangetoond. Mogelijk is er sprake van een mutatie in een nog onbekend doeleiwit van imatinib bij deze groep patiënten.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:154-61)

Summary

In this case report a patient is described with an idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) with good response to therapy with the tyrosine kinase inhibitor imatinib. Multiple cases of reaction to imatinib in idiopathic HES have been described. Recently, new mutations involving *PDGFRα* and *PDGFRβ* were discovered, however, there are patients with good response to imatinib in whom no underlying genetic mutations can be detected. Probably there is a mutation in a still unknown target of imatinib in these patients.

Casusbeschrijving

Op de polikliniek Interne geneeskunde kwam een 56-jarige man in verband met eosinofilie ($4,8-8,8 \times 10^9/l$; referentiewaarde $<0,4 \times 10^9/l$), op het moment van presentatie ruim een jaar bestaand. Hij was recentelijk gediagnosticeerd met een cardiomyopathie en een sensomotore axonale polyneuropathie. Bij de echo van het hart werd een slechte linkerventrielfunctie en een matige rechterventrielfunctie gezien met diffuus sterke hypo- tot akinesie. Er was een mitralisklepinsufficiëntie graad III, trombi werden niet gezien. Sinds 3 maanden had patiënt last van

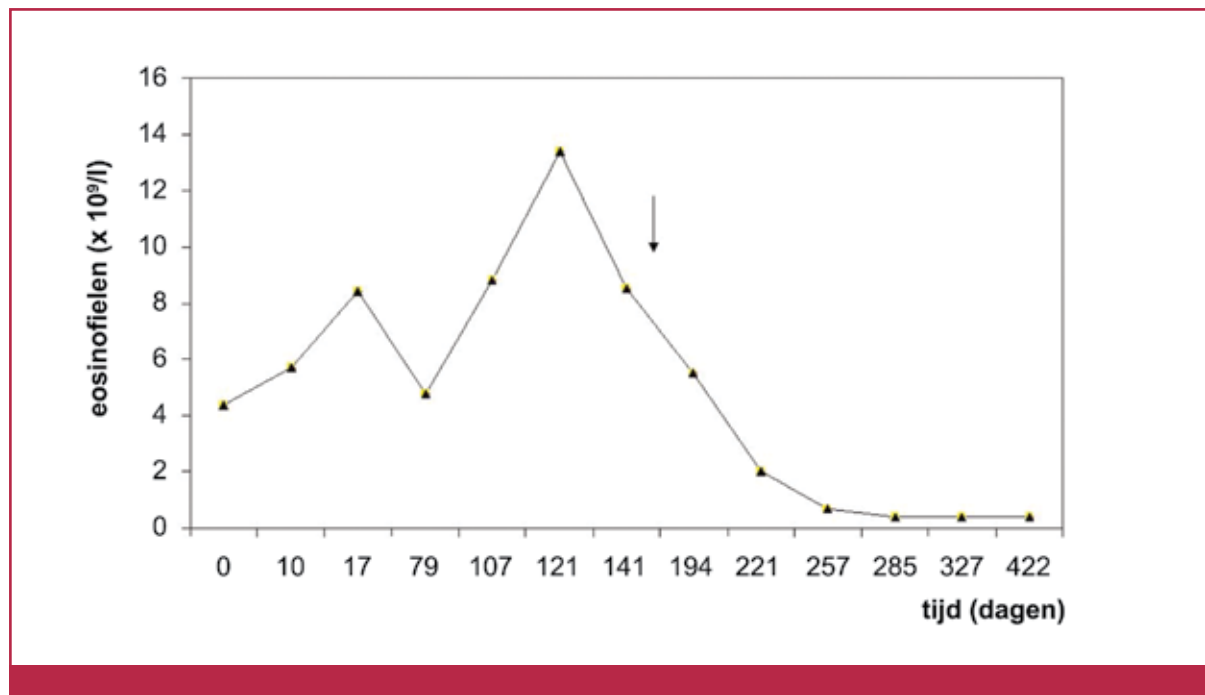
dyspneu d'effort, een doof gevoel in de voeten en progressief gewichtsverlies. In totaal verloor hij ongeveer 10 kilogram lichaamsgewicht in 1 jaar tijd. Er was geen sprake van koorts, hoesten, spierpijn, jeuk of diarree. Patiënt rookte niet en er was geen overmatig alcoholgebruik. De familieanamnese liet geen bijzonderheden zien. In verband met gering 'chronic obstructive pulmonary disease' (COPD) gebruikte hij salmeterol/fluticasoninhalatiemedicatie en mometasonfuroaatneusspray. De cardioloog was recentelijk gestart met perindopril, metoprolol, spironolacton en acenocoumarol in verband met hartfalen. Gedurende

Auteurs: mw. drs. C. Bethlehem, internist i.o., ten tijde van schrijven van het manuscript werkzaam in het Medisch Centrum Leeuwarden, thans: Universitair Medisch Centrum Groningen, dhr. drs. P. Joosten, internist-hematoloog, Medisch Centrum Leeuwarden. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. P. Joosten, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Postbus 888, 8901 BR Leeuwarden, tel.: 058 286 66 66, e-mailadres: p.joosten@znb.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: eosinofilie, FIP1L1-PDGFRα, hypereosinofiel syndroom (HES), imatinib

Key words: eosinophilia, FIP1L1-PDGFRα, hypereosinophilic syndrome (HES), imatinib



Figuur 1. Beloop eosinofielen. De pijl geeft de start van imatinib aan.

deze therapie was de cardiale situatie van patiënt al duidelijk verbeterd. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen geconstateerd met uitzondering van een bloeddruk van 90/60 mmHg en enig perifeer oedeem. Uit het laboratoriumonderzoek kwam een normocytair anemie naar voren met een hemoglobine van 7,7 mmol/l (referentiewaarde 8-10,6 mmol/l) zonder deficiënties en geringe leukocytose ($13,3 \times 10^9/l$; referentiewaarde $4-11 \times 10^9/l$) met in de differentiatie eosinofilie ($4,8 \times 10^9/l$). Het trombocytengetal was normaal ($319 \times 10^9/l$; referentiewaarde $150-400 \times 10^9/l$), evenals de nierfunctie en elektrolyten. Verder werden een bezinkingsnelheid erythrocyten van 63 mm/uur (referentiewaarde <8 mm/uur), een C-reactief proteïne van 34 mg/l (referentiewaarde <5 mg/l) en een totaaleiwit van 85 g/l (referentiewaarde 60-80 g/l) zonder aanwijzingen voor M-proteïne gevonden. Het vitamine-B12-gehalte was niet afwijkend (279 pmol/l; referentiewaarde 145-450 pmol/l).

Zowel cardiomyopathie, polyneuropathie als eosinofilie hebben een brede differentiaaldiagnose. Gezien de presentatie werd aanvullende diagnostiek verricht naar de eosinofilie. Allereerst werd gezocht naar een oorzaak voor secundaire eosinofilie. Fecesonderzoek op parasieten was negatief, gezien de negatieve

reisanamnese werd geen serologisch onderzoek naar Strongyloïdes ingezet. Auto-immuunserologie in de vorm van antinucleaire antistof, antineutrofiële cytoplasmatische antistof en antidubbelstrengs DNA was negatief. Er waren geen aanwijzingen voor bijnierschorsinsufficiëntie (willekeurig cortisol $0,555 \mu\text{mol/l}$; referentie $0,140-0,550 \mu\text{mol/l}$). Een reactie op gebruikte medicatie is gezien het tijdsbeloop en de gebruikte medicatie onwaarschijnlijk. Op de thoraxfoto werden geen intrapulmonale afwijkingen of lymfadenopathie gezien, wel was er sprake van een inzakking van 1 van de midthoracale wervellichamen. Longfunctieonderzoek werd niet verricht. Door de neuroloog werd een 'magnetic resonance imaging' (MRI)-scan van de wervelkolom verricht, waarbij een specifieke inzakking van thoracaal wervellichaam 6 werd gezien. Op de hierna verrichte positronemissietomografie (PET)-computertomografie (CT)-scan werden geen afwijkingen gezien met uitzondering van een inzakkingfractuur van dit wervellichaam. *JAK2*-, *BCR-ABL*- en *KIT-D816V*-mutaties konden niet worden aangetoond bij moleculaire diagnostiek. Het serumtryptase werd niet bepaald. Met behulp van deze gegevens werd vastgesteld dat bij deze patiënt sprake is van een primaire hypereosinofilie. De overgebleven differentiaaldiagnostische mogelijkheden zijn myeloïde of lymfoïde neoplasmata geassocieerd

met eosinofilie en afwijkingen in *PDGFR α* , *PDGFR β* of 'fibroblast growth factor receptor 1' (*FGFR1*), chronische eosinofiele leukemie (CEL) 'not otherwise specified' (nos), T-celgemedieerd hypereosinofiel syndroom en idiopathisch hypereosinofiel syndroom (HES). Met behulp van 'reverse-transcriptase polymerase chain reaction' (RT-PCR) werd getest op aanwezigheid van 'FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor alpha' (FIP1L1-*PDGFR α*)-fusieproduct; dit product was niet aantoonbaar. Beenmergonderzoek toonde 30% eosinofielen, waarvan 17% voorlopercellen en 83% uitgerijpte cellen. Er werden <5% blasten gevonden; mestcellen, fibrose of cytogenetische afwijkingen werden niet gezien. Bij immunofenotypering waren geen aanwijzingen voor een afwijkende T-celpopulatie. Een huidspierfasciebiopsie liet een eosinofiele fasciitis en myositis zien. Met deze resultaten werden myeloïde of lymfoïde neoplasmata geassocieerd met eosinofilie en afwijkingen in *PDGFR α* , *PDGFR β* of *FGFR1*, CEL-nos en T-celgemedieerd hypereosinofiel syndroom uitgesloten. De diagnose 'idiopathische HES' werd gesteld. Hoewel in de internationale richtlijnen wordt geadviseerd als eerstelijns therapie te starten met hoge dosering steroïden, is er bij deze patiënt voor gekozen een proefbehandeling met eenmaal daags imatinib 100 mg te starten. De gedachte hierachter was dat met deze therapie mogelijk het onderliggende mechanisme van de aandoening wordt aangepakt, waar met de eerstelijns therapie met corticosteroiden alleen symptoombestrijding plaatsvindt. Daarnaast werd het starten van hoge doseringen steroïden bij een patiënt met in de recente voorgeschiedenis een opname in verband met hartfalen niet wenselijk geacht. Gegevens over het optreden van acute necrotiserende myocarditis ten gevolge van starten van therapie met imatinib bij patiënten met cardiale betrokkenheid waren bij de behandelaars op dat moment niet bekend. Patiënt werd na het starten van de therapie frequent op de polikliniek gezien en er traden geen complicaties op. Patiënt ervoer al heel snel een verbetering. Na 10 weken behandeling verbeterde de conditie van patiënt aanmerkelijk en kwam hij 4 kilogram in gewicht aan. Het leukocytengetal normaliseerde en de eosinofielen daalden tot $0,4 \times 10^9/l$ (zie *Figuur 1*). Bij echografische follow-up van het hart werd na 3 maanden een duidelijke verbetering van de pompfunctie gezien en ook de klachten van neuropathie namen geleidelijk af.

Bespreking

Het concept 'hypereosinofiel syndroom' (HES) is voor het eerst voorgesteld door Hardy en Anderson in 1968.¹ De ziekte treft voornamelijk mannen met een man-vrouwratio van 9:1. De diagnose wordt meestal tussen het 20^{ste} en 50^{ste} levensjaar gesteld. Door de betrokkenheid van verschillende orgaansystemen kan het syndroom zich zeer divers presenteren. De typische presentatie is met bloedbeeldafwijkingen, symptomen van hart, zenuwstelsel en longen in combinatie met huidbetrokkenheid.^{2,3} Cardiale betrokkenheid is de meest voorkomende oorzaak van mortaliteit en morbiditeit.⁴

Indeling en diagnostiek

Het hypereosinofiel syndroom wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gedefinieerd als een eosinofilie $\geq 1,5 \times 10^9/l$ gedurende ten minste 6 maanden met aangetoonde weefselschade, zonder aanwijzingen voor een secundaire eosinofilie, acute myeloïde leukemie, andere myeloproliferatieve ziekten, myelodysplastisch syndroom of systemische mastocytose en in afwezigheid van afwijkende cytokineproducerende T-celpopulaties.⁵

Uitsluiten van een secundaire eosinofilie is de eerste stap in de diagnostiek. Er zijn legio oorzaken die ten grondslag kunnen liggen aan eosinofilie (zie *Tabel 1*, pagina 157). Het is allereerst belangrijk de medicatie goed te controleren; in de westerse wereld is dit een veel voorkomende oorzaak van eosinofilie. Daarnaast is het uitsluiten van worminfecties van belang en moet worden gedacht aan onderliggend sarcoïdose, inflammatoire darmziekten, hiv, lymfoïde neoplasmata en auto-immuun lymfoproliferatief syndroom.⁶ Indien er geen aanwijzingen zijn voor een secundaire eosinofilie, moeten de volgende 5 diagnostische overwegingen worden meegenomen: 1) myeloïde of lymfoïde neoplasmata geassocieerd met eosinofilie en afwijkingen in *PDGFR α* , *PDGFR β* of *FGFR1*, 2) klonale eosinofilie geassocieerd met een anderszins WHO-gedefinieerde myeloïde maligniteit, 3) CEL-nos, 4) T-celgemedieerde variant van HES en, 5) idiopathische HES.⁷

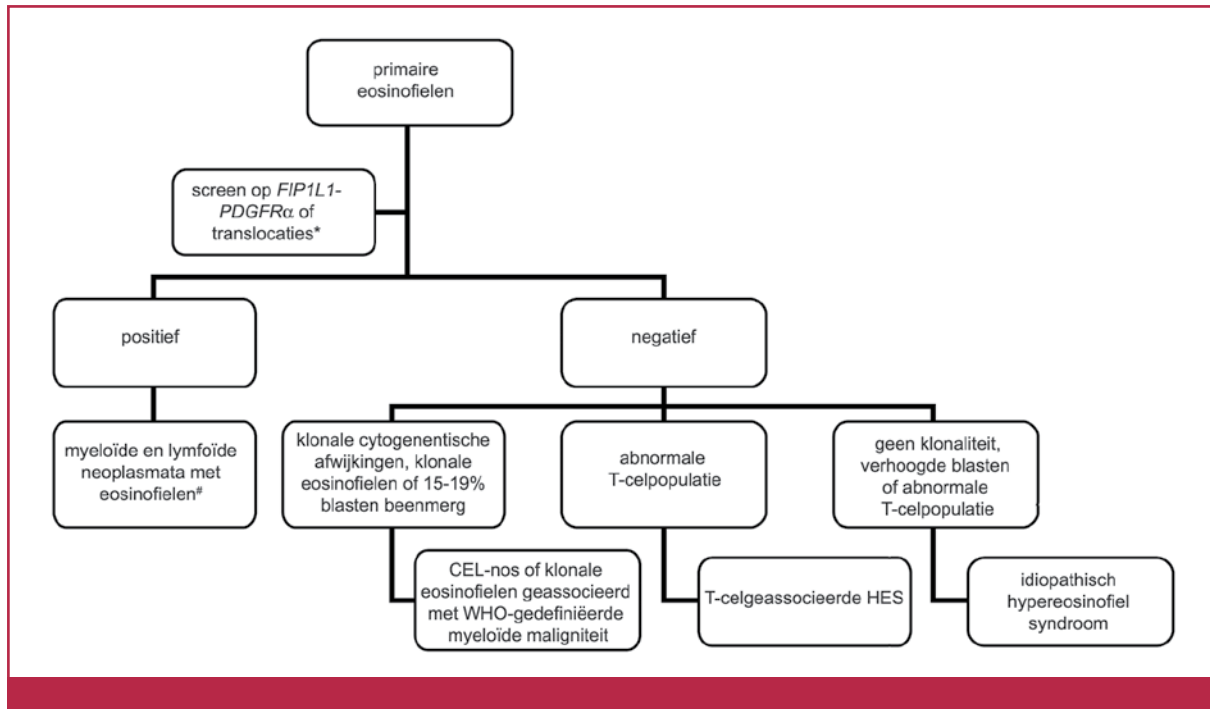
Oorspronkelijk werd het onderscheid tussen CEL en idiopathische HES gemaakt op het al dan niet aanwezig zijn van een toegenomen aantal blasten in het perifere bloed (>2%) of beenmerg (5-19%), de aan-

Tabel 1. Oorzaken van secundaire eosinofilie.⁶

Categorie	Voorbeelden	Aanvullende informatie
allergische stoornissen	astma	geringe tot matige eosinofilie
	atopische dermatitis	
	allergische rinitis	
medicamenteus		van asymptomatisch tot levensbedreigend
parasitair	wormen	
	ectoparasieten (scabiës, myiasis)	
	protozoën (isospora, sarcocystis)	
bacterieel	herstelfase scarlatina	bacteriële infecties veroorzaken meestal eosinopenie
	chronische tuberculose	
fungaal	coccidiomycose	
	allergische bronchopulmonale aspergillose	
viraal	hiv	geassocieerd met gevorderde ziekte, medicatiehypersensitiviteit en/of bijnierschorsinsufficiëntie
neoplasmata	myeloïde leukemie	bij sommige hematologische maligniteiten kan eosinofilie onderdeel zijn van de neoplastische kloon
	lymfocyttaire leukemie	
	lymfomen	
	adenocarcinomen	
immuungerelateerde aandoeningen	churg-straussyndroom	
	'connective tissue disease'	
	sarcoïdose	
	colitis ulcerosa	
	auto-immuun lymfoproliferatief syndroom	
overig	bijnierschorsinsufficiëntie	
	blootstelling aan bestraling	
	cholesterolembolieën	
	systemische mastocytose	

wezigheid van klonale cytogenetische afwijkingen in de myeloïde cellijnen of de aanwezigheid van andere tekenen van myeloproliferatieve ziekte, zoals een

verhoogd serumtryptase of anemie.⁸ De ontdekking van een fusieproduct ten gevolge van een interstitiële deletie op chromosoom 4 wierp hierop nieuw licht.



Figuur 2. Stroomdiagram diagnostiek primaire eosinofielen (naar voorbeeld van Gotlib met aanpassing aan de WHO-criteria 2008).³ * *Translocaties met betrekking tot PDGFRα, PDGFRβ of FGFR1.* # *En afwijkingen in PDGFRα, PDGFRβ of FGFR1.* FIP1L1='FIP1-like-1', PDGFR='platelet derived growth factor receptor', FGFR='fibroblast growth factor receptor', CEL=chronische eosinofiele leukemie, nos='not otherwise specified', WHO=Wereldgezondheidsorganisatie, HES=hypereosinofiel syndroom.

Door de deletie ontstaat een fusie van de genen voor *FIP1L1* en *PDGFRα*, waardoor een fusie-eiwit (*FIP1L1-PDGFRα*) ontstaat dat constitutief tyrosinekinase-activiteit heeft en hematopoëtische cellen transformeert. *FIP1L1-PDGFRα* is aanwezig bij 5-15% van de patiënten met HES.^{9,10} Deze presentaties van HES met een *FIP1L1-PDGFRα*-genherschikking kunnen worden gerangschikt in de groep van myeloïde of lymfoïde neoplasmata geassocieerd met eosinofilie en afwijkingen in *PDGFRα*, *PDGFRβ* of *FGFR1*, ook als andere tekenen van myeloproliferatieve ziekte ontbreken.^{3,11} De deletie is niet zichtbaar met behulp van de standaard cytogenetische 'banding'-technieken en zodoende hebben de meeste patiënten een normaal karyotype. De deletie kan worden opgespoord met behulp van 'fluorescence in situ hybridization' (FISH)-probes en het fusieproduct kan worden aangetoond door middel van RT-PCR. Dit laatste is zowel van nut bij het diagnosticeren als het monitoren van de respons op therapie.¹¹

In *Figuur 2* wordt een leidraad gegeven voor een gestructureerde work-up van primaire eosinofilie.

Behandeling met imatinib bij myeloïde of lymfoïde neoplasmata geassocieerd met eosinofilie en afwijkingen in *PDGFRα*, *PDGFRβ* of *FGFR1*

Het is bekend dat patiënten met een *FIP1L1-PDGFRα*-genherschikking goed reageren op therapie met de tyrosinekinaseremmer imatinib. Het percentage patiënten met complete hematologische remissie benaderd in deze groep 100% bij een dosering van 100 tot 400 mg eenmaal per dag. Complete hematologische remissie is gedefinieerd als een normaal leukocytenaantal met $<0,25 \times 10^9/l$ eosinofielen gedurende ten minste 4 weken. De therapie wordt goed verdragen.⁹ Op dit moment is de optimale dosering van imatinib bij behandeling van *FIP1L1-PDGFRα*-positieve myeloïde processen nog niet geheel duidelijk. Op basis van de beschikbare literatuur wordt een startdosering van 100 mg per dag aangeraden voor deze groep patiënten.¹¹ Bij patiënten met bekende cardiale betrokkenheid of een verhoogd serumtroponine wordt geadviseerd een behandeling met hoge dosering steroïden toe te voegen gedurende de eerste 7-10 dagen van behandeling met imatinib.

Hiermee neemt het risico op de zeldzame complicatie acute necrotiserende myocarditis af.¹²

Bij patiënten met een generschikking van *PDGFRβ* of *PDGFRα*, anders dan *FIP1L1-PDGFRα*, zijn langdurige hematologische en cytogenetische remissies op imatinib beschreven in een aantal 'case reports' en 'case series'. Exacte getallen over de kans op succesvolle behandeling met imatinib in deze groep zijn niet beschikbaar. Bij aanwezigheid van deze generschikkingen wordt een imatinibdosering van 400 mg per dag aangeraden.¹¹

Neoplasmata geassocieerd met afwijkingen in *FGFR1* hebben een agressief beloop en eindigen vaak in een acute myeloïde leukemie binnen 1 tot 2 jaar. In deze groep is behandeling met imatinib niet zinvol en wordt intensieve chemotherapie gevolgd door een allogene stamceltransplantatie aangeraden. Mogelijk is er in de toekomst plaats voor behandeling met tyrosinekinaseremmers bij deze groep patiënten. Midostaurine, een tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie, is bij 1 patiënt met succes gebruikt bij een translocatie met betrokkenheid van *FGFR1*. Op dit moment is onvoldoende bewijs beschikbaar voor brede toepassing van tyrosinekinaseremmers bij deze groep patiënten.^{11,13}

Behandeling met imatinib bij idiopathische HES

De behandeling van idiopathische HES is erop gericht de orgaanschade te beperken door het eosinofiëntal te controleren en wordt voornamelijk bepaald door meningen van experts en opgedane ervaring bij individuele patiënten. Er wordt onder andere gebruik gemaakt van corticosteroiden, hydroxycarbamide, interferon-alfa en cytotoxische chemotherapie.

Met betrekking tot het effect van imatinib bij idiopathische HES worden in de literatuur succespercentages van 14-25% gerapporteerd met een wisselende duur van complete hematologische remissie. De therapie wordt goed verdragen.⁹ De reactie op imatinib bij idiopathische HES doet vermoeden dat er ook andere fusie-eiwitten dan *FIP1L1-PDGFRα* in het spel zijn. Cools et al. waren in 2003 de eersten die dit suggereerden. Zij konden echter geen andere fusiepartners van *PDGFRα* aantonen en ook het fusieproduct *FIP1L1-KIT* was niet aantoonbaar bij de 4 *FIP1L1-PDGFRα*-negatieve patiënten met reactie

op imatinib. Zij suggereerden tevens dat cytogenetisch stille generschikking met betrekking tot *ABL* en *PDGFRβ* een rol zou kunnen spelen bij de reactie op imatinib bij patiënten met idiopathische HES.¹⁴ In de jaren hierna zijn verschillende studies gedaan naar de reden van de reactie op imatinib in deze patiëntengroep. Score et al. beschreven overexpressie van *PDGFRα* bij 100% (12/12) van de patiënten met een *FIP1L1-PDGFRα*-positief myeloïde proces en bij 4% (9/217) van de patiënten met idiopathische HES. Eén casus werd in detail uitgezocht en hier bleek een complexe afwijking in het karyotype te bestaan met betrokkenheid van de chromosomen 3, 4 en 10, met fusie van *KIF5B* en *PDGFRα* tot resultaat.¹⁰ In 2010 werd overexpressie van *PDGFRα* en daarnaast van *PDGFRβ* aangetoond bij de patiënten met idiopathische HES die reageerden op imatinib. Er is een grote heterogeniteit in mutaties en opvallend is dat niet bij alle patiënten met reactie op imatinib overexpressie van bovengenoemde eiwitten was aan te tonen. Mogelijk is er dus sprake van mutaties in nog onbekende doeleiwitten van imatinib.¹⁵ In 2011 werd een aantal nieuwe puntmutaties bij patiënten met idiopathische HES beschreven door Elling et al. Hier had 42,5 % (36/87) van de patiënten *PDGFRα*-overexpressie. In totaal werden 9 puntmutaties bij 7 individuen gevonden; deze mutaties hadden een wisselende gevoeligheid voor imatinib.¹⁶ Naar aanleiding van deze resultaten lijkt het zinvol patiënten met idiopathische HES te screenen op overexpressie van *PDGFRα* en *PDGFRβ* en, indien mogelijk, op puntmutaties om zo gericht mogelijk te kunnen starten met behandeling.

Omdat screening naar overexpressie kostbaar is en in Nederland niet breed beschikbaar is, valt iets te zeggen voor een korte proefbehandeling met imatinib bij idiopathische HES om gevoelige patiënten te identificeren. Intermesoli et al. hebben 23 patiënten bekeken met een *FIP1L1-PDGFRα*-positief myeloïde proces of idiopathische HES. In de groep waarbij de generschikking aantoonbaar was, werd bij 100% complete remissie (eosinofiëlen $<0,35 \times 10^9/l$ en verdwijnen van andere hematologische en klinische afwijkingen) bereikt, tegenover 29% van de negatieve patiënten. De remissie trad altijd op binnen 2 weken en met een dosering van 100 mg/dag. Dosisverhoging had geen effect op het remissiepercentage. Het valt te overwegen om ondanks de hoge kosten van imatinib bij patiënten met idiopathische HES een korte

proefbehandeling te starten.¹⁷ Er wordt aangeraden om bij deze patiënten te starten met imatinib in een dosering van 400 mg per dag, hoewel in het bovengenoemde artikel van Intermesoli et al. gevoelige patiënten ook goed te identificeren bleken met een lagere dosering.¹¹ Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welk regime het meest geschikt is om patiënten te identificeren die baat zullen hebben bij therapie met imatinib.

Primaire en secundaire resistentie voor imatinib bij *FIP1L1-PDGFR α* -positieve myeloïde processen

Primaire resistentie voor imatinib bij *FIP1L1-PDGFR α* -positieve myeloïde processen is zeer zeldzaam. Er is ons slechts 1 geval van primaire imatinib-resistentie bekend.¹⁸ Omdat een moleculaire relaps typisch eerder optreedt dan recidief eosinofilie en klinische symptomen, is het aan te raden de aanwezigheid van het fusieproduct iedere 3 tot 6 maanden te controleren.¹⁹ Indien het product opnieuw aantoonbaar wordt, kan er sprake zijn van een mutatie in het tyrosinekinasedomein met resistentie voor imatinib tot gevolg. Secundaire resistentie voor imatinib bij *FIP1L1-PDGFR α* -positieve myeloïde processen is zeldzaam, mogelijk omdat er slechts een beperkt aantal locaties in het PDGFR-kinasedomein is waar veranderingen interfereren met de binding van tyrosinekinaseremmers.²⁰ De meest voorkomende mutatie is de *T674I*-mutatie in de ATP-bindende regio van *PDGFR α* , deze mutatie is equivalent aan de *BCR-ABL-T315I*-mutatie. De *FIP1L1-PDGFR α -T674I*-mutatie is inmiddels 7 keer beschreven in de literatuur. In 1 casus was sprake van secundaire resistentie tegen imatinib ten gevolge van een *FIP1L1-PDGFR α -D842V*-mutatie.²¹ In vitro is de gevoeligheid voor nilotinib en dasatinib na het optreden van de *T674I*-mutatie laag. Mogelijke alternatieven bij deze patiënten zijn sorafenib, ponatinib en midostaurine. In vitro is de gevoeligheid van de *FIP1L1-PDGFR α -T674I*-mutatie voor sorafenib goed. De 2 patiënten met deze mutatie die in de literatuur beschreven zijn reageerden niet of slechts kortdurend op dit middel. De patiënt die reageerde ontwikkelde 3 maanden na het starten van de therapie een resistente *FIP1L1-PDGFR α -D842V*-mutatie. In vitro is er een goede reactie van de *T674I*-mutatie op ponatinib; bij voldoende hoge concentraties is er ook werking tegen de *D842V*-

mutatie. Gegevens over in-vivo gebruik van dit middel zijn nog niet beschikbaar. Ook over in-vivo gebruik van midostaurine ontbreken gegevens. In vitro lijkt dit middel effectief bij de *FIP1L1-PDGFR α -T674I*-mutatie.²²

Duur van de therapie

Behandeling met imatinib bij *FIP1L1-PDGFR α* -positieve myeloïde processen geneest de ziekte niet, maar onderdrukt deze alleen. In de studie van Intermesoli et al. werd bij de patiënten waarbij imatinib werd gestaakt na mediaan 51 dagen een recidief gezien. Ook de 3 patiënten die Baccarani et al. beschrijven hebben recidief ziekteactiviteit in de 2 tot 6 maanden na het staken van imatinib. Opnieuw introduceren van imatinib zorgde in alle gevallen voor een nieuwe remissie.^{9,17} Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd dat het continueren van de behandeling met imatinib bij *FIP1L1-PDGFR α* -positieve myeloïde processen noodzakelijk is, net zoals dit bij chronische myeloïde leukemie het geval is. Er zijn geen redenen aan te nemen dat dit niet noodzakelijk is bij patiënten zonder *FIP1L1-PDGFR α* -genherschikking die reageren op therapie met imatinib.

Conclusie

Eosinofilie is een bevinding met een uitgebreide differentiaaldiagnose en ingewikkelde diagnostiek, waarbij het van belang is het probleem systematisch te benaderen. De ontwikkelingen op moleculair genetisch gebied volgen elkaar in snel tempo op en er valt steeds beter te voorspellen of patiënten baat hebben bij behandeling met tyrosinekinaseremmers zoals imatinib. Het is aan te raden om naast de gebruikelijke diagnostiek naar *FIP1L1-PDGFR α* ook onderzoek in te zetten naar overexpressie van *PDGFR α* en *PDGFR β* . Indien haalbaar verdient het de voorkeur verdere analyse te verrichten naar puntmutaties in deze genen, niet in de laatste plaats om de kennis over het ziektebeeld en de aangrijpingspunten van imatinib uit te breiden. Een proefbehandeling met imatinib valt te overwegen, omdat vooralsnog niet bij alle patiënten met remissie op imatinib een verklarende genetische afwijking is aan te tonen. Het staken van de therapie bij patiënten die reageren op imatinib leidt tot recidief ziekteactiviteit. Primaire en secundaire resistentie tegen imatinib bij

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Eosinofilie is een probleem met een brede differentiaaldiagnose, waarbij het belangrijk is systematisch te werk te gaan.
2. Beenmergonderzoek en moleculaire diagnostiek zijn onmisbaar bij de work-up van primaire eosinofilie.
3. Aanvullende genetische diagnostiek naar afwijkingen in de genen voor *PDGFR α* en *PDGFR β* kan helpen de gevoeligheid voor imatinib te voorspellen.
4. Bij patiënten met *FIP1L1-PDGFR α* -negatief hypereosinofiel syndroom kan proefbehandeling met imatinib zinvol zijn.

FIP1L1-PDGFR α -positieve myeloïde processen zijn zeer zeldzaam.

Referenties

1. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68:1220-9.
2. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009;14:5271-85.
3. Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. The FIP1L1-PDGFR α fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004;103:2879-91.
4. Anselmino M, Novara M, Bellone A, et al. Cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:919-21.
5. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008, p. 51-3.
6. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:293-306.
7. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:158-64.
8. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;12:645-9.
9. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007;92:1173-9.
10. Score J, Curtis C, Waghom K, et al. Identification of a novel imatinib responsive KIF5B-PDGFR α fusion gene following screening for PDGFR α overexpression in patients with hypereosinophilia. *Leukemia* 2006;20:827-32.
11. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:677-88.
12. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102:3456-7.
13. Chen J, DeAngelo DJ, Kutok JL, et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14479-84.
14. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFR α and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
15. Erben P, Gosenca D, Muller MC, et al. Screening for diverse PDGFR α or PDGFR β fusion genes is facilitated by generic quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Haematologica* 2010;95:738-44.
16. Elling C, Erben P, Walz C, et al. Novel imatinib-sensitive PDGFR α activating point mutations in hypereosinophilic syndrome induce growth factor independence and leukemia-like disease. *Blood* 2011;117:2935-43.
17. Intermesoli T, Delaini F, Acerboni S, et al. A short low-dose imatinib trial allows rapid identification of responsive patients in hypereosinophilic syndromes. *Br J Haematol* 2009;147:681-5.
18. Simon D, Salemi S, Yousefi S, et al. Primary resistance to imatinib in FIP1L1-like 1-platelet-derived growth factor receptor α -positive eosinophilic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1054-6.
19. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009;114:3736-41.
20. Von Bubnoff N, Gorantla SP, Engh RA, et al. The low frequency of clinical resistance to PDGFR inhibitors in myeloid neoplasms with abnormalities of PDGFR α might be related to the limited repertoire of possible PDGFR α kinase domain mutations in vitro. *Oncogene* 2011;30:933-43.
21. Metzgeroth G, Erben P, Martin H, et al. Limited clinical activity of nilotinib and sorafenib in FIP1L1-PDGFR α positive eosinophilic leukemia with imatinib-resistant T674I mutation. *Leukemia* 2012;26:162-4.
22. Lierman E, Smits S, Cools J, et al. Ponatinib is active against imatinib resistant mutants of FIP1L1-PDGFR α and KIT, and against FGFR1-derived fusion kinases. *Leukemia* jan 2012 [Epub ahead of print].

Ontvangen 28 januari 2012, geaccepteerd 28 maart 2012.