

Sindrome ipereosinofila e mepolizumab: un caso complesso

Eleonora Giacobbe
Jan Walter Schroeder

Con il termine “sindrome ipereosinofila” (*hypereosinophilic syndrome* - HES) si descrive il riscontro persistente di un’eosinofilia periferica oltre 1500/microl e di un danno d’organo documentato (cuore, polmone, cute, apparato gastrointestinale o sistema nervoso periferico). La diagnosi può essere fatta solo dopo aver escluso le forme secondarie e una forma clonale. Le manifestazioni cliniche sono variabili: da astenia a fibrosi miocardica o eventi tromboembolici. La diagnosi differenziale è la chiave per la giusta interpretazione dei sintomi e per una diagnosi corretta. Per anni il trattamento di tali disordini si basava sui corticosteroidi, attualmente le *target therapy* dirette verso l’infiammazione T2 e di conseguenza verso gli eosinofili stanno cambiando il tipo di approccio.

Il mepolizumab è un farmaco biologico diretto contro IL-5, largamente utilizzato ormai nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) e nell’asma grave eosinofilo con o senza poliposi nasale.

S. C. Allergologia e Immunologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
jan.schroeder@ospedaleniguarda.it

Case report

A dicembre 2022, una ragazza italiana di 19 anni veniva condotta al Pronto Soccorso (PS) del nostro Ospedale per comparsa di edemi periferici, linfadenomegalia inguinale dolorosa, febbricola e sintomatologia crampiforme agli arti inferiori, da circa una settimana. Era stata precedentemente trattata con terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico ed eparina a basso peso molecolare. Inoltre, era già stato eseguito un ecodoppler agli arti inferiori che non aveva rilevato acuzie.

In anamnesi presentava asma bronchiale in nota sensibilizzazione ad acari, ulivo e graminacee, con rinite ostruttiva e iposmia. Due mesi prima si era recata in viaggio in Thailandia, con comparsa di eruzione cutanea bilaterale agli arti inferiori rilevata e pruriginosa, da allora si erano seguiti saltuari episodi di algie crampiformi agli arti inferiori bilateralmente.

In PS veniva obiettivato un *rash* agli arti inferiori (Figura 1). Agli esami ematici venivano riscontrati eosinofilia ($20.490/\text{mm}^3$; 58%) e l’aumento della proteina C-reattiva (PCR) 6 mg/dL. L’ecografia dell’addome e



Figura 1. Rash agli arti inferiori all'accesso in Pronto Soccorso.

la radiografia del torace non riscontravano nessuna alterazione. Veniva, quindi, ricoverata in Malattie Infettive per sospetta parassitosi. Durante il ricovero venivano eseguiti esame delle feci per parassiti e coltura per *Escherichia coli* enterohemorragico, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Entamoeba*, microfilarie, *Strongyloides*; sierologie per *Toxocara*, *Trichinella*, distomatosi. Durante il ricovero persisteva l'eosinofilia e compariva dolore a livello inguinale senza alterazioni dell'alvo. Visto che gli esiti dei primi esami infettivologici risultavano negativi, si decideva di richiedere una consulenza ematologica e una allergologica, che escludevano una patologia ematologica primitiva e proponevano a completamente esami per escludere cause secondarie di eosinofilia (ANA, ENA, ANCA, C3, C4, IgE totali e specifiche per inalanti, TSH, elettroforesi, proteina cationica degli eosinofili [ECP], ricerca della mutazione per *FIP1L1-PDGFR* su sangue periferico).

Nel frattempo, la paziente presentava iperpiressia e faringodinia, per cui veniva sottoposta a tampone per virus influenzali, per SARS-CoV-2 e per streptococco, risultati negativi. Comparivano, inoltre, parestesie all'arto superiore sinistro con lieve deficit stenico. Veniva richiesta nuovamente valutazione allergologica per incremento dell'eosinofilia (25.000/mm³). Ad approfondimento si richiedevano an-

che sierologia per toxoplasmosi e sifilide, e calprotectina fecale.

Eseguiva TC del massiccio facciale che sottolineava ipertrofia della mucosa dei turbinati medio e inferiore di sinistra, con anomala pneumatizzazione del turbinato medio omolaterale e ispessimento cistico-polipoide della mucosa che riveste il versante caudale di entrambi i seni mascellari di significato infiammatorio.

La paziente veniva trasferita presso il reparto di Allergologia e Immunologia Clinica nel sospetto di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). Si richiedeva TC torace ad alta risoluzione, che evidenziava la presenza di noduli polmonari diffusi, soprattutto al segmento apicale del lobo superiore destro.

Le indagini infettivologiche si sono rivelate tutte negative. All'esame delle feci si rilevava solamente un rialzo della calprotectina fecale, mentre l'ECP risultava superiore a 1.000 U/ml (valore normale < 11 U/ml). Veniva sottoposta a elettro-neurografia (ENG) che rilevava riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP).

Alla valutazione neurologica si evidenziava lieve ipoestesia "a calzino corto" bilateralmente e a tutta la mano sinistra, con deficit di abduzione delle dita delle mani bilateralmente, maggiormente a sinistra, come da interessamento dei nervi ulnari. Inoltre, a sinistra vi era un marcato deficit di flessione delle falangi distali del primo e del secondo dito della mano come da interessamento del ramo interosseo anteriore del nervo mediano. I riflessi erano ubiquitariamente ridotti. Si concludeva per probabile multineuropatia in verosimile vasculite sistemica.

Eseguiva, inoltre, valutazione otorinolaringoiatrica che dava indicazione a ci-

tologia nasale, in cui si evidenziavano rari eosinofili.

Si eseguiva PET-TC con esclusione di patologia vasculitica e neoplastica, a cui si accompagnava l'assenza di ANCA.

Veniva iniziata terapia steroidea con beneficio sulla sintomatologia neurologica.

Vista l'assenza di mutazione PDGFRA, la persistenza di eosinofilia e la sintomatologia, si richiedeva rivalutazione ematologica in cui si decideva di sottoporre la paziente a esecuzione di pannello NGS per eventuali alterazioni cromosomiche (negative) e si programmano agoaspirato e biopsia midollari, che escludevano una forma ematologica primitiva.

Veniva, quindi, posta diagnosi di sindrome ipereosinofila. La paziente veniva dimessa con indicazione a proseguire terapia al domicilio con prednisone 25 mg die e a eseguire colonscopia ed esofagogastroduodenoscopia. Entrambi gli esami danno esito negativo.

In post-ricovero la paziente ha eseguito, inoltre, l'elettromiografia (EMG) ai quattro arti che confermava sofferenza delle fibre sia sensitive che motorie a distribuzione multineuropatica.

Visto il parziale beneficio della terapia steroidea si decideva di introdurre mepolizumab 300 mg, una somministrazione al mese da febbraio 2023. A oggi la paziente è asintomatica, gli eosinofili sono ridotti (alla dimissione erano $13.000/\text{mm}^3$) e ha recuperato completamente i deficit stenici e sensitivi all'arto superiore sinistro.

Attualmente, dopo 11 mesi di terapia, gli eosinofili su sangue periferico si attestano a $130/\text{mm}^3$ e la paziente è completamente asintomatica. La paziente è seguita presso l'ambulatorio di allergo-immunologia.

Conclusione

La diagnosi non è stata semplice, vista l'anamnesi e la sintomatologia manifestate dalla paziente. L'ipotesi infettivologica è stata ampiamente esplorata vista l'insorgenza della sintomatologia all'arrivo in Thailandia. La paziente ha dapprima risposto al cortisone ma solo con parziale beneficio, mentre la sintomatologia è regredita in poco tempo dopo l'introduzione del mepolizumab, a conferma dell'efficacia dei farmaci biologici rivolti contro IL-5 nelle sindromi ipereosinofile.

Bibliografia di riferimento

- KANNO T, FUKUMOTO T, HAMADA T. *Eosinophilic vasculitis as a manifestation of idiopathic hypereosinophilic syndrome*. J Dermatol 2022;49:e140-1.
- ROUFOSSE F, KAHN JE, ROTHENBERG ME, ET AL.; HES Mepolizumab study group. *Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2020;146:1397-405.
- VALENT P, KLION AD, ROUFOSSE F, ET AL. *Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes*. Allergy 2023;78:47-59.
- WECHSLER ME, HELLMICH B, CID MC, ET AL. *Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol 2023;151:1415-28.