

**Nona Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 20 maggio 2023

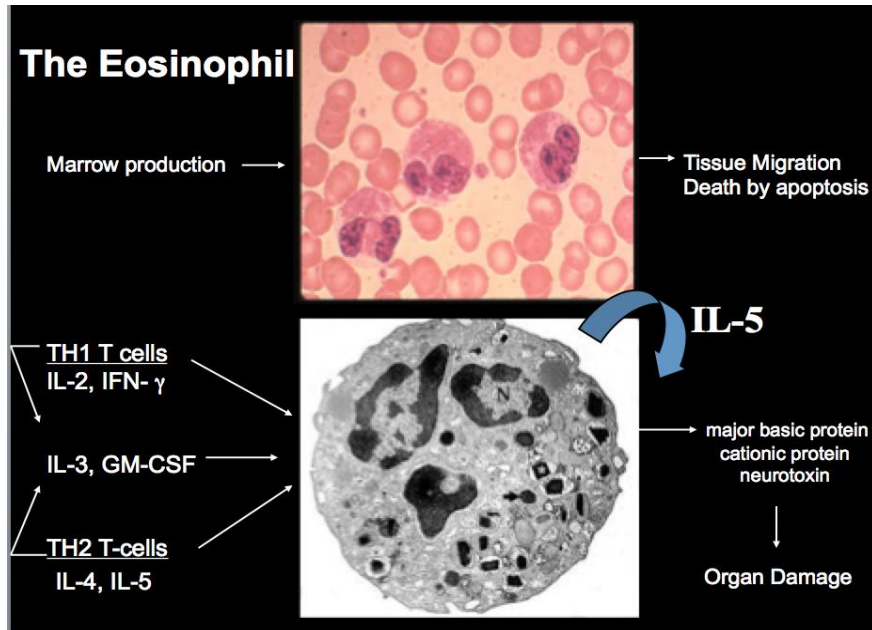
“Sindrome ipereosinofila: diagnosi e gestione”

Giuseppe G. Loscocco

CRIMM, Università di Firenze, AOU Careggi



La biologia degli eosinofili e la definizione di (iper)eosinofilia



Valori normali: <5%, < 500/mm³

[Hyper] eosinophilia

Lieve: 500-1500/mm³
 Moderata: 1500-5000/mm³
 Grave: >5000/mm³

Table 1. International consensus group definitions for HE and HES

Proposed term	Proposed abbreviation	Pathogenesis/definition
Hypereosinophilia	HE	>1.5 × 10 ⁹ /L eosinophils in the blood on 2 examinations (interval >1 mo*) and/or tissue HE defined by the following:† Percentage of eosinophils in bone marrow (BM) section exceeds 20% of all nucleated cells; and/or Pathologist is of the opinion that tissue infiltration by eosinophils is extensive; and/or Marked deposition of eosinophil granule proteins is found (in the absence or presence of major tissue infiltration by eosinophils).
Subtypes of HE		
Hereditary (familial) HE	HE _{FA}	Pathogenesis unknown; familial clustering, no signs or symptoms of hereditary immunodeficiency, and no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE
HE of undetermined significance	HE _{US}	No underlying cause of HE, no family history, no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE, and no end-organ damage attributable to HE
Primary (clonal/neoplastic) HE¶	HE _N	Underlying stem cell, myeloid, or eosinophilic neoplasm, as classified by WHO criteria; eosinophils considered neoplastic cells‡
Secondary (reactive) HE¶	HE _R	Underlying condition/disease in which eosinophils are considered nonclonal cells§; HE considered cytokine-driven in most cases§
Hypereosinophilic syndrome	HES	Criteria for peripheral blood HE fulfilled*; and Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE#; and Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage

*In the case of evolving life-threatening end-organ damage, the diagnosis can be made immediately to avoid delay in therapy.

†Validated quantitative criteria for tissue HE do not exist for most tissues at the present time. As a consequence, tissue HES is defined by a combination of qualitative and semiquantitative findings that will require revision as new information becomes available.

‡Clonality of eosinophils is often difficult to demonstrate or is not examined. However, if a myeloid or stem cell neoplasm known to present typically with clonal HE is present or atypical molecular defect is demonstrable (eg, *PDGFR* or *FGFR* mutations or *BCR/ABL1*), eosinophilia should be considered clonal.

¶HE_N and HE_R are prediagnostic checkpoints that should guide further diagnostic evaluations but cannot serve as final diagnoses.

§In a group of patients, HE_R might be caused/triggered by other as-yet-unknown processes because no increase in eosinophilopoietic cytokine levels can be documented.

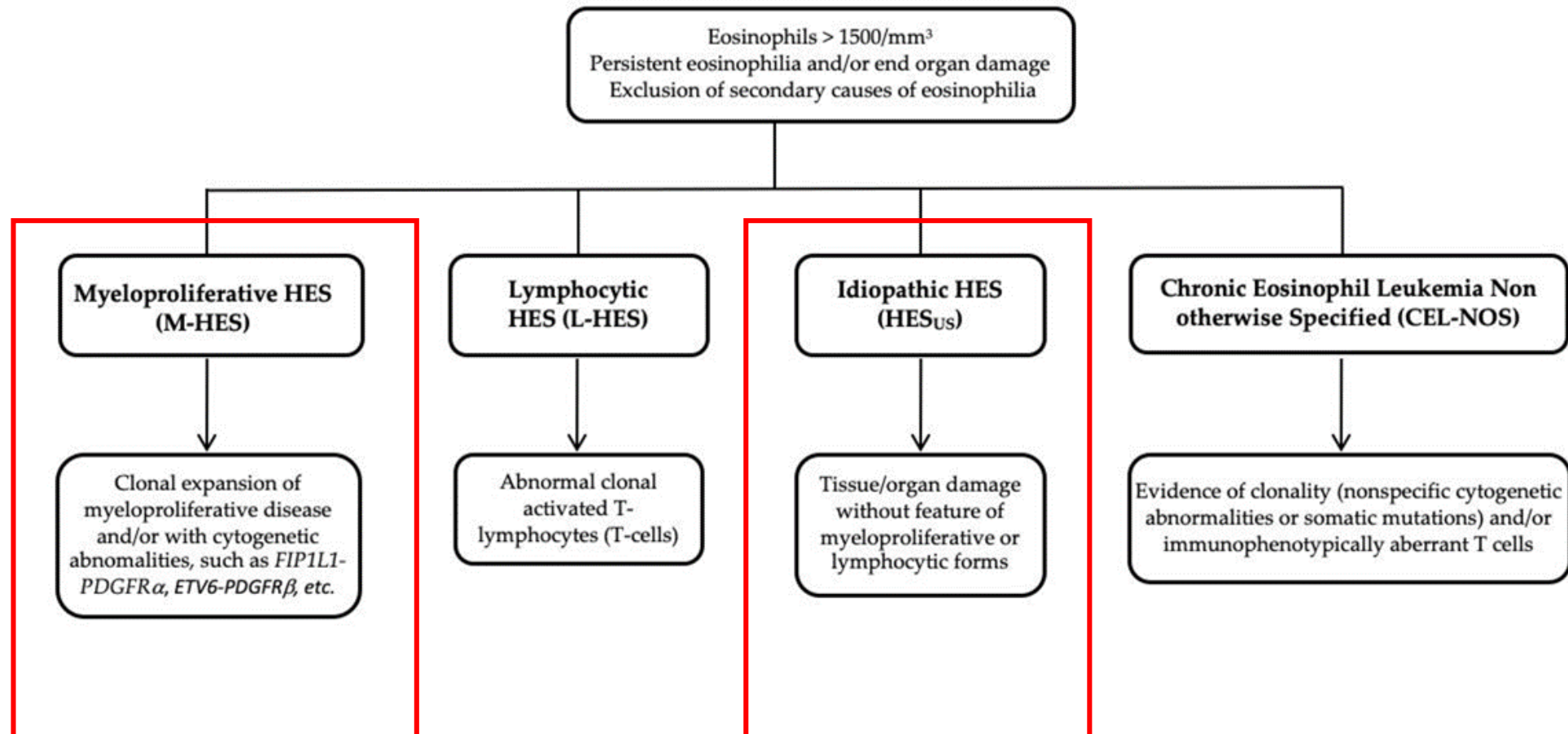
#HE-related organ damage (damage attributable to HE): organ dysfunction with marked tissue eosinophil infiltrates and/or extensive deposition of eosinophil-derived proteins (in the presence or absence of marked tissue eosinophils) and 1 or more of the following: fibrosis (lung, heart, digestive tract, skin, and others); thrombosis with or without thromboembolism; cutaneous (including mucosal) erythema, edema/angioedema, ulceration, pruritus, and eczema; and peripheral or central neuropathy with chronic or recurrent neurologic deficit. Less commonly, other organ system involvement (liver, pancreas, kidney, and other organs) and the resulting organ damage can be judged as HE-related pathology, so the clinician concludes the clinical situation resembles HES. Note that HES can manifest in 1 or more organ systems.

Cause di (iper)eosinofilia



Classificazione delle sindromi ipereosinofile– HES

Hypereosinophilic Syndromes (HES) classification

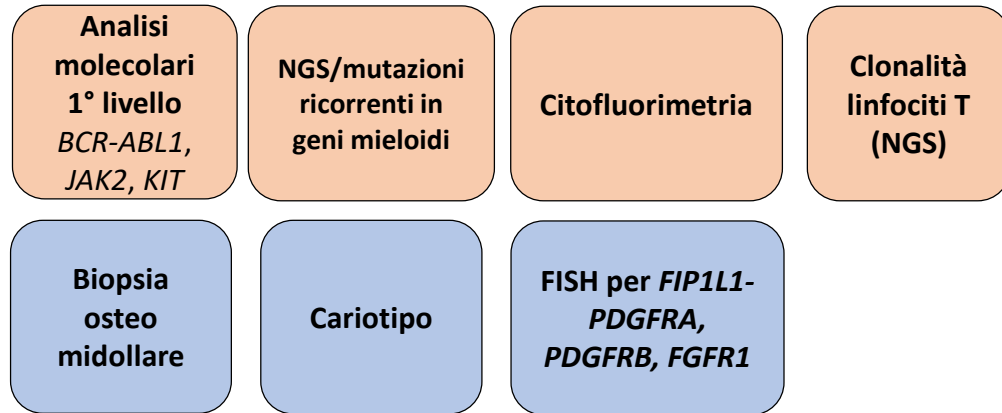


Le sindromi ipereosinofile– HES

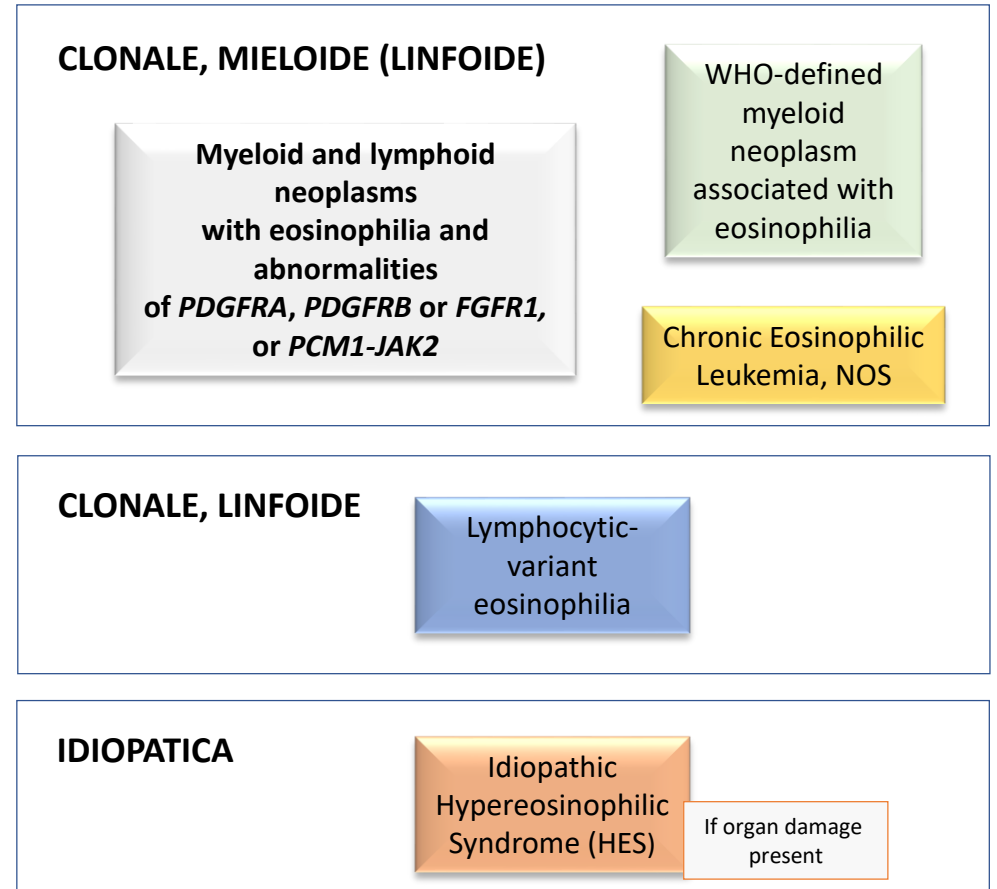
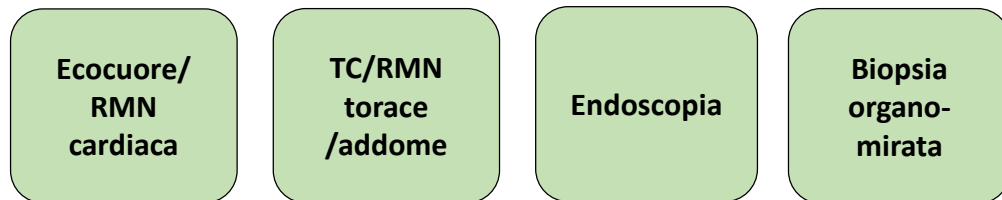
Diagnosi e valutazione clinica

Fisiopatologia → diagnosi

ESAMI DIAGNOSTICI



VALUTAZIONE DEL DANNO D'ORGANO



HES Mieloproliferativa

- La malattia di base primaria, clonale, e la presenza di danno d'organo rappresentano la base per la gestione clinica.

CLONALE, MIELOIDE (LINFOIDE)

Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB* or *FGFR1*, or *PCM1-JAK2* and others..

Chronic Eosinophilic Leukemia, NOS

- ✓ In una **neoplasia mieloide/linfoide con riarrangiamenti specifici** l'inizio del trattamento varia a seconda della disponibilità di terapie target.
- ✓ **CEL NOS impone** l'inizio di una terapia a causa della prognosi infausta e del rischio di progressione clonale.

Neoplasie mieloidi/linfoidi con eosinofilia

- Anomalie genetiche, presentazione clinica e terapia mirata delle neoplasie mieloidi/linfoidi con fusioni geniche ed eosinofilia

TK gene	Most common fusion	Partner genes/variants	Typical clinical and BM manifestations	Targeted therapy
<i>PDGFRA</i>	Cryptic deletion at 4q12/ <i>FIP1L1::PDGFRA</i>	<i>CDK5RAP2; STRN;</i> <i>KIF5B; TNKS2; ETV6,</i> <i>BCR</i>	Common: CEL-like BM with frequent extramedullary involvement Others: B-ALL/LL, AML or mast cell proliferations	Excellent response to TKI
<i>PDGFRB</i>	t(5;12)(q32;p13.2)/ <i>ETV6::PDGFRB</i>	>30 partners, cryptic	Common: CEL-like or monocytosis with eosinophilia Others: ALL/LL, AML or mast cell proliferations	Excellent response to TKI
<i>FGFR1</i>	t(8;13)(p11.2;q12.1)/ <i>ZMYM2::FGFR1</i>	15 other partners including <i>BCR</i>	Common: Extramedullary T-ALL/LL with BM MPN-like or blast phase of MPN; Others: B-ALL/LL, myeloid sarcoma, AML or MPAL	High rate response to FGFR inhibitor such as pemigatinib, especially for cases in chronic phase
<i>JAK2</i>	t(8;9)(p22;p24.1)/ <i>PCM1::JAK2</i>	<i>ETV6</i> and <i>BCR</i>	Common: MPN or MDS/MPN-like BM with eosinophilia Others: B- and T-ALL/LL with BM MPN	Limited responses to ruxolitinib
<i>FLT3</i>	t(12;13)(p13.2;q12.2) / <i>ETV6::FLT3</i>	<i>ZMYM2, TRIP11,</i> <i>SPTBN1, GOLGB1,</i> <i>CCDC88C, MYO18A,</i> <i>BCR</i>	T-ALL/LL or myeloid sarcoma with CEL-like or MDS/MPN BM features	Various responses to specific FLT3 inhibitors
<i>ETV6::ABL1</i>	t(9;12)(q34.1;p13.2)/ <i>ETV6::ABL1</i>	Unknown	CML-like with frequent eosinophilia in chronic or blast phase	Various responses to second generation TKI

Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *PDGFRA*

- **Fusione genica più comune**

Delezione criptica in 4q12 non visibile con citogenetica standard (rilevabile mediante FISH o RT-PCR); più comune *FIP1L1::PDGFRA*

Altri geni partner

- *CDK5RAP2; STRN; KIF5B; TNKS2; ETV6, BCR*

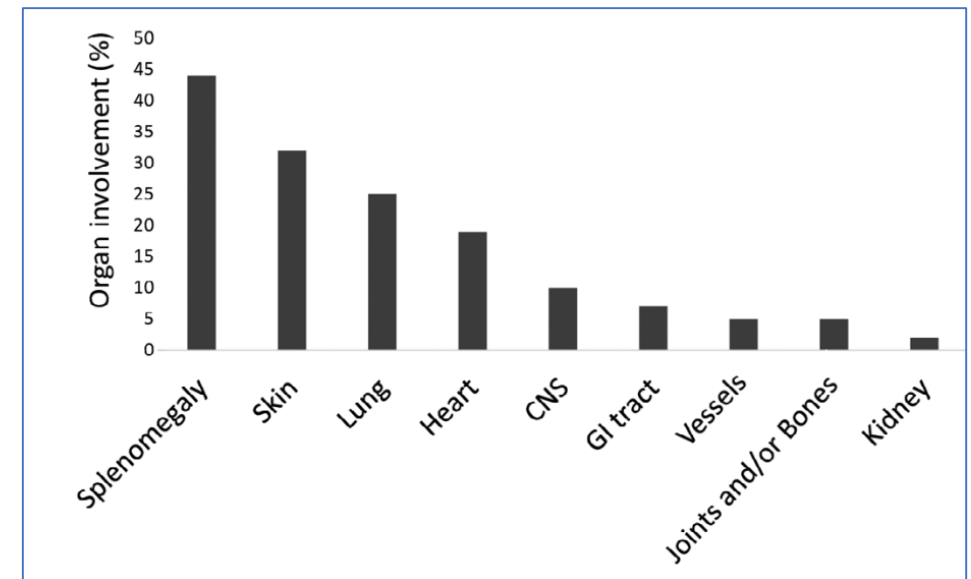
Target therapy

Spiccata sensibilità a **IMATINIB 100 mg al giorno**. Remissioni molecolari complete raggiunte rapidamente (ad es. 3 mesi). Gli steroidi devono essere aggiunti nei primi giorni di terapia con evidenza di coinvolgimento cardiaco.

Manifestazioni cliniche

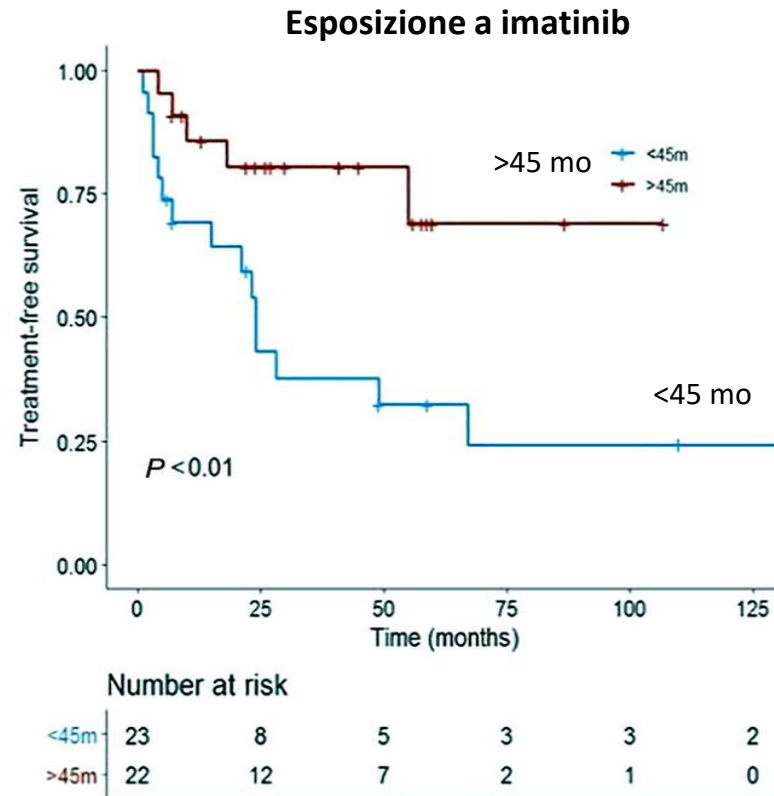
- **Tipiche:** midollo con proliferazione mieloide ed eosinofilia e frequente coinvolgimento extramidollare.

- **Altre:** B-ALL/LL, AML or mast cell proliferations (incremento triptasi).



Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *PDGFRA*: sospensione trattamento

- La sospensione di Imatinib è dibattuta anche per la scarsità di dati (circa 200 casi segnalati complessivamente); il tasso di recidiva si attesta intorno al 50% con frequente ottenimento di risposta dopo riesposizione a Imatinib
- Una dose di mantenimento di 100 mg/settimana è fattibile in alcuni pazienti che raggiungono la CMR (*Helbig et al, Br J Haematol, 2008*)
- Ruolo del tempo di esposizione a IMATINIB



Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *PDGFRB*

Fusione genica più comune

t(5;12)(q32;p13.2)/*ETV6::PDGFRB*

Altri geni partner

- >30 partners, cryptic

Diagnosi

- Il cariotipo standard di solito mostra una traslocazione reciproca che coinvolge 5q31~q33; cariotipi complessi osservati
- La FISH può essere adoperata per confermare la traslocazione coinvolgente il gene *PDGFRB*
- L'Analisi molecolare può essere utile nei casi di riarrangiamenti coinvolgenti altri geni partner.

Target therapy

Imatinib 400 mg al giorno è raccomandato; dosaggi inferiori possono essere prescritti con variabile efficacia.

Manifestazioni cliniche

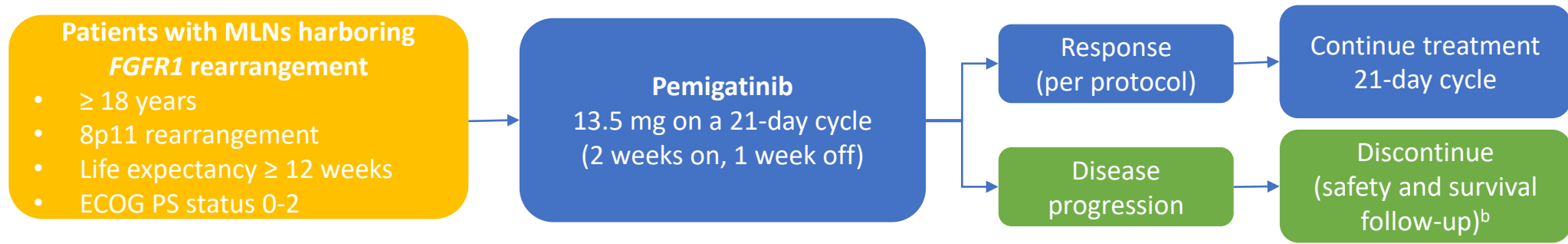
- **Tipiche** : CEL-like con monocitosi
- **Altre**: B-ALL/LL, AML or mast cell proliferations (incremento triptasi).

Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *FGFR1*

- Descritto per la prima volta nel 1995; 30 partner di fusione da allora descritti (incluso BCR); il più comune è $t(8;13)(p11.2;q12.1)/ZMYM2::FGFR1$
- **Manifestazioni cliniche e BM:** MPN o AML, solitamente con eosinofilia; linfoma linfoblastico a cellule B/T; rari casi con mastociti atipici / mastocitosi e sarcoma mieloide
- **Diagnosi:** Traslocazioni reciproche citogeneticamente visibili che coinvolgono il breakpoint cromosomico 8p11-12; ulteriori anomalie citogenetiche
- **Biology:** Sorge in un progenitore ematopoietico multipotente. Storicamente indicato come leucemia/linfoma a cellule staminali o sindrome mieloproliferativa 8p11.
- **Decorso clinico:** Aggressivo, spesso evolve in AML
- **Terapia:** Chemioterapia intensiva da AML/ALL seguita da trapianto; risposte transitorie con ponatinib; inibitori selettivi e potenti di FGFR1 come **PEMIGATINIB**

Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *FGFR1*: nuovo trattamento

FIGHT-203: A Phase 2, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Patients With MLN Harboring *FGFR1* Rearrangement: Study Design



34 pts enrolled

	CR, n (%)		CCyR, n (%)	
	Investigator	CRC	Investigator	CRC
Responses, N=31 for CR and N=33 for CCyR	20 (64.5)	24 (77.4)	24 (72.7)	25 (75.8)
CP disease only, N=18 (CP without EMD)	15 (83.3)	16 (88.9)	14 (77.8)	16 (88.9)
Any BP component, N=13 (BP with or without EMD; CP with EMD; EMD only)	5 (38.5)	8 (61.5)	8 (61.5)	7 (53.8)
Treated MLN with no morphologic evidence of disease but persistent cytogenetic abnormality, N=2	NE	NE	2 (100)	2 (100)

The most common treatment-emergent AEs were:

- ✓ hyperphosphatemia (68%)
- ✓ alopecia (59%)
- ✓ diarrhea (50%)
- ✓ stomatitis (44%)
- ✓ anemia (35%)

- Opzione di trattamento a lungo termine per pazienti non idonei per allo-HSCT o strategia di bridging per allo-HSCT

Neoplasie mieloidi/linfoidi con riarrangiamento *JAK2*

Fusione genica più comune

t(8;9)(p22;p24.1)/*PCM1::JAK2*

Altri geni partner

ETV6 and *BCR*

Diagnosi

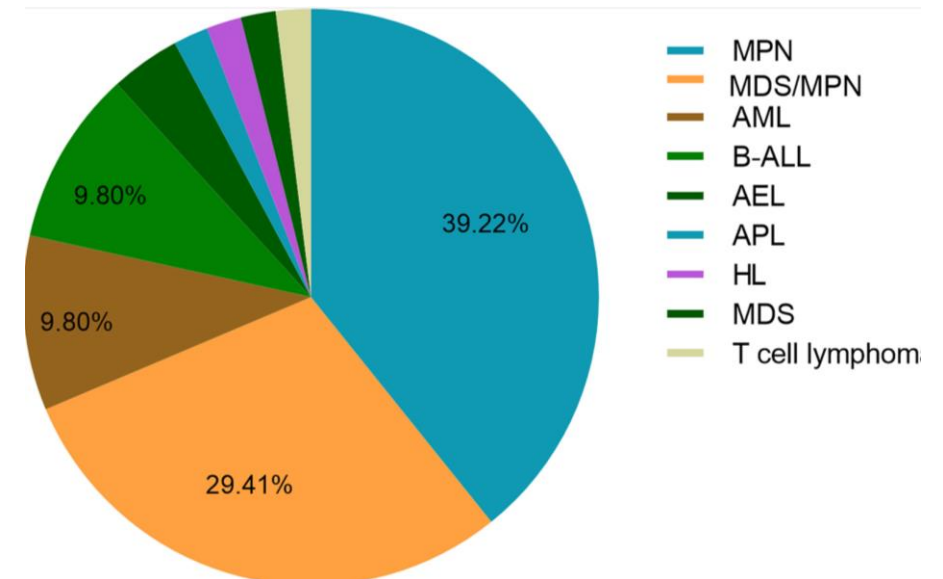
Identificazione della t(8;9)(p22;p24.1) *PCM1-JAK2* con citogenetica convenzionale e conferma con FISH or RT-PCR.

Terapia

Non rispondono alla terapia con imatinib; il JAK1/2 inibitore **ruxolitinib** può essere una opzione in alcuni casi; unica terapia curativa è il trapianto allogenico.

Manifestazioni cliniche

- **Tipiche:** MPN/MPN-MDS like with eosinophilia
- **Altre:** B and T ALL/LL with MPN BM



Sun Y, Front Oncol. 2021;11:753842.

Kaplan HG, Oncologist. 2022;27(8):e661-e670

Leucemia eosinofilica cronica (NOS)

CLONALE, MIELOIDE

Chronic Eosinophilic
Leukemia, NOS

- Leucemia eosinofilica cronica NOS

Diagnosi: evidenza di alterazioni clonali

+ ESCLUSIONE DI ALTRA NEOPLASIE CON EOSINOFILIA oppure FORME IDIOPATICHE.

✓ **IMATINIB** ha una certa efficacia in rari casi (presenza della mutazione *KIT* M541L)

✓ **HYDROXYUREA** e **STEROIDI** possono controllare leucocitosi e sintomi

✓ Il trapianto allogenico in casi selezionati

Iurlo et al, Oncotarget 2014;5(13):4665

Helbig et al, AJH 2012;87(6):643

Kelemen K. Am J Clin Pathol. 2021;155(2):179-210

Sindrome ipereosinofila idiopatica (HES)

- ✓ Un approccio **watch-and-wait** è accettabile per i pazienti asintomatici con conta assoluta degli eosinofili >1.500/microlitro e nessuna evidenza di neoplasia mieloide e manifestazioni d'organo.
- ✓ I pazienti devono essere attentamente monitorati per danni precoci agli organi (ecocardiografia, livello di troponina sierica, test di funzionalità polmonare)
- ✓ **STEROIDI come prima linea di terapia?**
Prednisone 1 mg/kg per 15 giorni e poi a scalare.
- ✓ Quando è necessario un trattamento a lungo termine (PDN >10 mg al giorno) per il controllo della malattia, devono essere utilizzate terapie risparmiatrici di steroidi:
 - **Interferon- α**
 - Monoclonal antibodies vs IL-5/IL-5-receptor
(**Mepolizumab**)
- ✓ **IMATINIB** può essere adoperato con mieloproliferazione prominente e/o displasia

Sindrome ipereosinofila idiopatica (HES)

Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified

Sa A Wang^{1,11}, Wayne Tam^{2,11}, Albert G Tsai³, Daniel A Arber³, Robert P Hasserjian⁴, Julia T Geyer², Tracy I George⁵, David R Czuchlewski⁵, Kathryn Foucar⁵, Heesun J Rogers⁶, Eric D Hsi⁶, B Bryan Rea⁷, Adam Bagg⁷, Paola Dal Cin⁸, Chong Zhao¹, Todd W Kelley⁹, Srdan Verstovsek¹⁰, Carlos Bueso-Ramos¹ and Attilio Orazi²

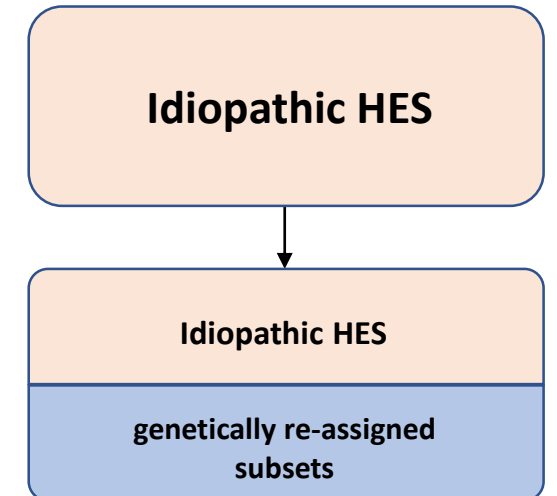
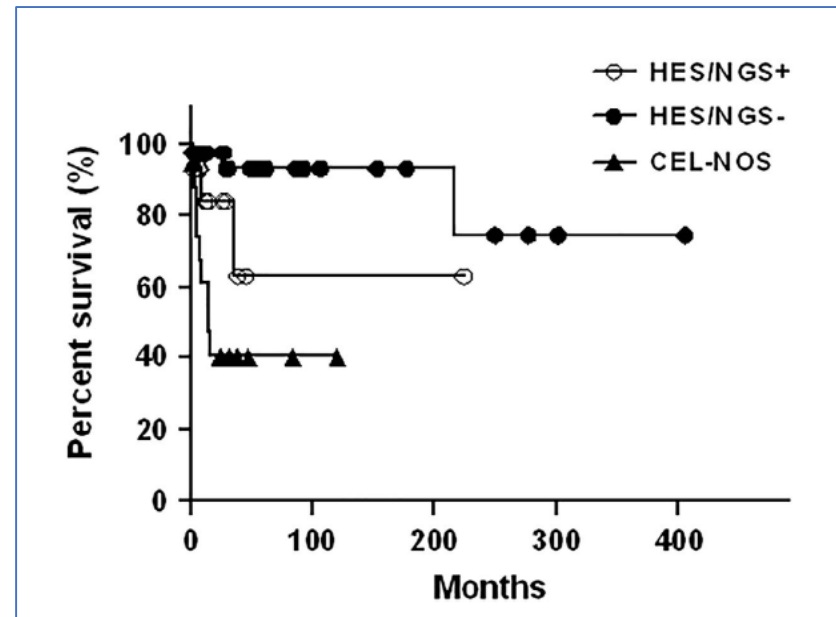
➤ NGS panel: mutations in 14/51 pts (28%)

ASXL1	43%
TET2	36%
EZH2	29%
SETBP1	22%
CBL	14%
NOTCH1	14%

Wang et al, Mod Pathology, 2016;29(8):854

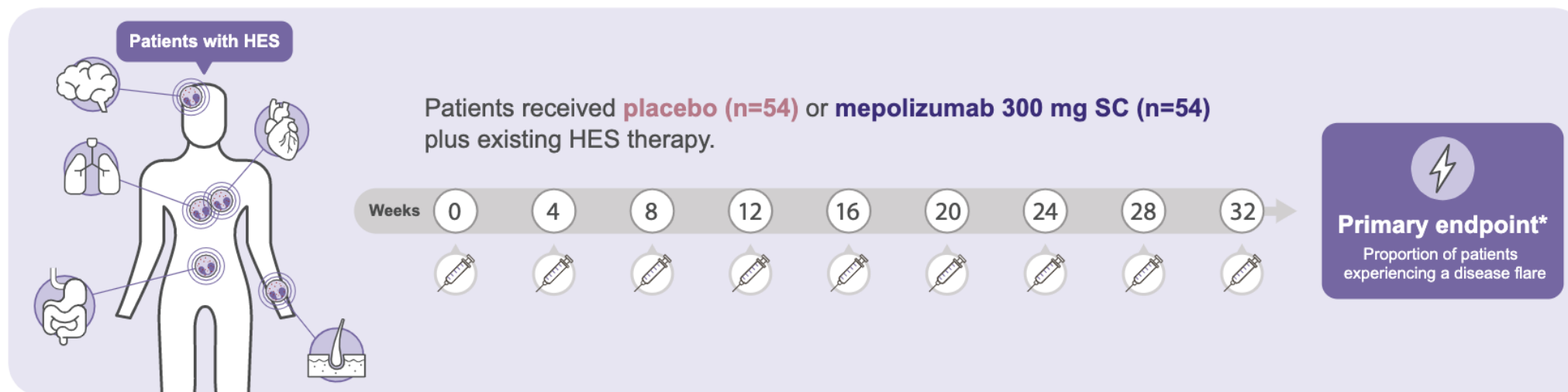
➤ **STAT5B** mutations (~ 2% of CEL/HES)

Cross et al, Leukemia, 2019;33:415



Sindrome ipereosinofila idiopatica (HES)

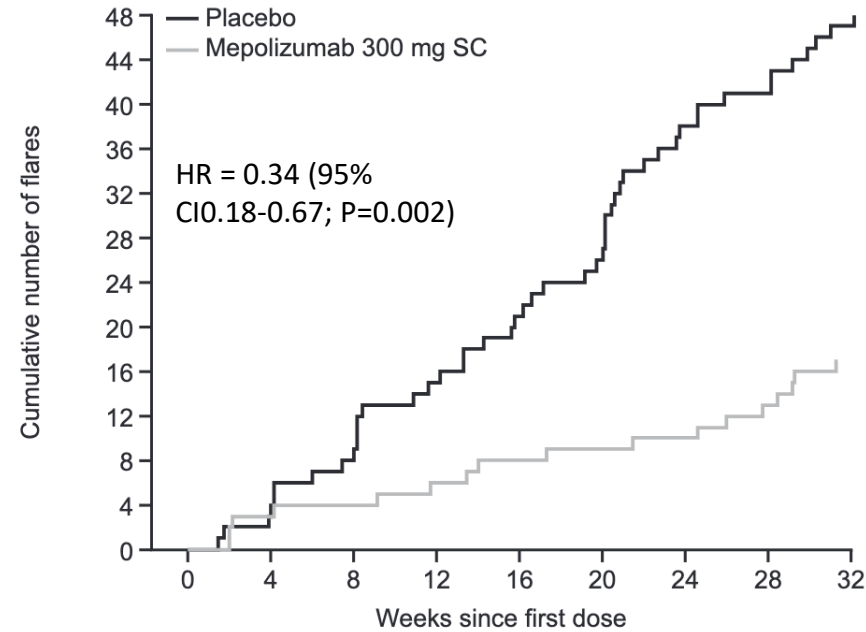
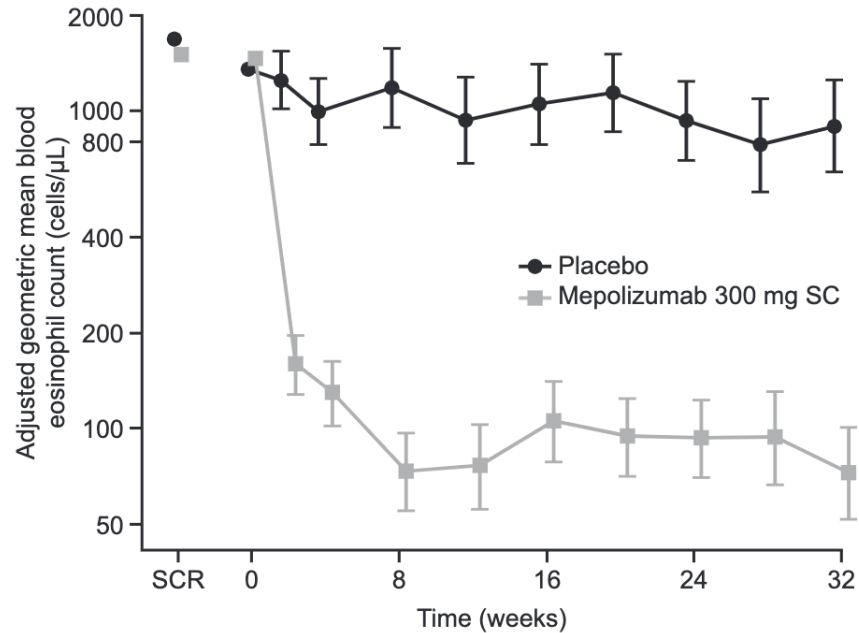
➤ **Mepolizumab**: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ID: 200622)



Characteristic	Placebo (N = 54)	Mepolizumab 300 mg SC (N = 54)
Age (y), mean (range)	45.4 (15-80)	46.6 (12-82)
Female sex, n (%)	27 (50)	30 (56)
BMI (kg/m ²), mean ± SD	26.20 ± 5.934	26.38 ± 5.885
Duration of HES (y), mean ± SD	5.66 ± 8.035	5.45 ± 5.079
Baseline HES therapy, n (%)		
Any	49 (91)	50 (93)
OCS	38 (70)	40 (74)
Prednisone ≤20 mg/d or equivalent	37 (69)	35 (65)
Prednisone >20 mg/d or equivalent	1 (2)	5 (9)
Cytotoxic/immunosuppressive therapy [†]	9 (17)	14 (26)
Other [‡]	19 (35)	22 (41)
Not taking OCS or cytotoxic/immunosuppressive therapy	14 (26)	11 (20)
Prednisone equivalent daily dose (mg),§ median (range)		
Patients with a baseline prednisone equivalent daily dose >0 mg only	10.0 (3-25)	10.0 (3-50)
All patients	5.6 (0-25)	5.6 (0-50)
Number of flares in 12 mo before screening, mean ± SD	2.7 ± 1.02	2.7 ± 1.28
Geometric mean ± SD of log blood eosinophil count§ (cells/μL)	1350 ± 0.708	1460 ± 0.946

Sindrome ipereosinofila idiopatica (HES)

➤ **Mepolizumab**: a phase III, randomized, placebo-controlled trial



OR = 0.28 (95% CI 0.12-0.64)

REDUCTION 50%
in proportion of patients who experienced a flare or withdrew during study



SIMILAR
proportions of patients experienced on-treatment adverse events

Roufosse, F. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020

- ✓ **Caveat: soggettività nella definizione clinica di riacutizzazioni; ampi criteri di ammissibilità**
- ✓ **Opzione utile e sicura per i pazienti con HES non controllato anche nella fase estesa in aperto**

Gleich, G. J. et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 4431-4440.e1 (2021)

Sindrome ipereosinofila idiopatica (HES)

➤ Indicazioni da scheda tecnica di Mepolizumab

Asma eosinofilo severo

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma eosinofilo refrattario severo negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1).

Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva a corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia.

Granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti di età pari o superiore a 6 anni con granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) recidivante/remittente o refrattaria.

Sindrome ipereosinofila (HES)

Nucala è indicato come terapia aggiuntiva per pazienti adulti con sindrome ipereosinofila non adeguatamente controllata senza una causa secondaria non ematologica identificabile (vedere paragrafo 5.1).

Conclusioni

- **La correlazione tra l'entità dell'eosinofilia e il danno d'organo è incerta:** non ci sono prove chiare a sostegno dell'inizio della terapia semplicemente in base alla conta assoluta degli eosinofili

- Con manifestazioni cliniche prevalenti che richiedono l'inizio immediato della terapia, un'adeguata analisi per le anomalie genetiche deve precedere l'inizio del trattamento

- L'identificazione di **riarrangiamenti ricorrenti** è alla base per la somministrazione di terapie mirate:
 - *FIP1L1-PDGFR*A+ Myeloid/Lymphoid Neoplasms : **Imatinib**
 - *PDGFR*B - rearranged Myeloid/Lymphoid Neoplasms : **Imatinib**
 - *FGFR*1 - rearranged Myeloid/Lymphoid Neoplasms: **chemotherapy, allo-HSCT; Pemigatinib**
 - *JAK*2 – rearranged Myeloid/Lymphoid Neoplasms: **allo- HSCT, ruxolitinib**

- **Nella sindrome ipereosinofila idiopatica, steroidi e/o **Mepolizumab** sono le terapie di prima linea**

**Sabato
18 Maggio 2024**

**RESTA
COLLEGATO!!!**

**Decima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
Malattie Mieloproliferative
Croniche**

IO SOTTOSCRITTO/A _____ IN DATA _____ FIRENZE, 20 MAGGIO 2023
NATO/A A _____
AI SENSI DELL'ART. 13 DEL D.LGS. N. 196/2003, CHE REGOLA IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI,
AUTORIZZO
LA SEGRETERIA ORGANIZZATIVA DEL CONGRESSO, FACENTE CAPO AL PROFESSOR ALESSANDRO
MARIA VANNUCCHI, ALL'UTILIZZO DEL MIO INDIRIZZO DI POSTA ELETTRONICA PERSONALE PER LE
COMUNICAZIONI FUTURE RIGUARDANTI
**LA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE.**
INDIRIZZO E-MAIL: _____
IN FEDE _____