

# Una strana forma di mialgia

Paolo Ghiringhelli<sup>1</sup>

## Abstract

*A 70-year-old man was admitted in our hospital with mild fever, pain, myalgia. His eosinophil count was high, leading to a diagnosis of hypereosinophilic syndrome. This case report gives rise to many questions regarding diagnosis and correct management of eosinophilic myopathies.*

**Keywords:** *eosinophilic myopathies, hypereosinophilic syndrome*  
*A strange myalgia. CMI 2008; 2(2): 75-81*

## CASO CLINICO

Un uomo di 70 anni, pensionato, fu ricoverato nel dicembre 2006 presso il nostro Ospedale a causa della comparsa, da circa una settimana, di febbricola e dolori artromialgici ingravescenti e diffusi, con conseguente grave impaccio motorio e allettamento.

Dall'anamnesi emerse che il paziente non aveva mai fumato e aveva lavorato in una cartiera come magazziniere. Da circa 17 anni risultava affetto da bronchite cronica ostruttiva che, al momento del ricovero, appariva stabile in II stadio secondo la classificazione GOLD; il paziente assumeva inoltre una terapia inalatoria a base di beclometasone dipropionato e salbutamolo. Non riferiva allergie riconosciute a farmaci o altro. Da 4 anni era comparsa fibrillazione atriale ed era stata riscontrata un'insufficienza mitralica moderata. Da allora era in terapia con flecainide e warfarin, mantenendo l'INR (*International Normalized Ratio*) fra 2 e 3.

Da circa 6 mesi era stato sottoposto ad artroprotesi dell'anca destra per grave coxartrosi e successivamente era stato trasferito in un reparto di riabilitazione. Gli esami condotti durante la degenza in questo reparto avevano

permesso di evidenziare un incremento degli eosinofili, che raggiungevano il 25% degli 8.600 globuli bianchi totali, con una componente monoclonale di IgG pari a 0,25% mg/l. Da un confronto con gli esami precedenti emerse che da circa 2 anni gli eosinofili erano in progressivo aumento (Figura 1).

Furono inoltre eseguiti la radiografia del torace e l'ecocardiogramma, che non evidenziarono elementi significativi.

La gastroscopia mostrò la presenza di un'ulcera duodenale attiva che non fu possibile biopsiare a causa della terapia anticoagulante orale in corso.

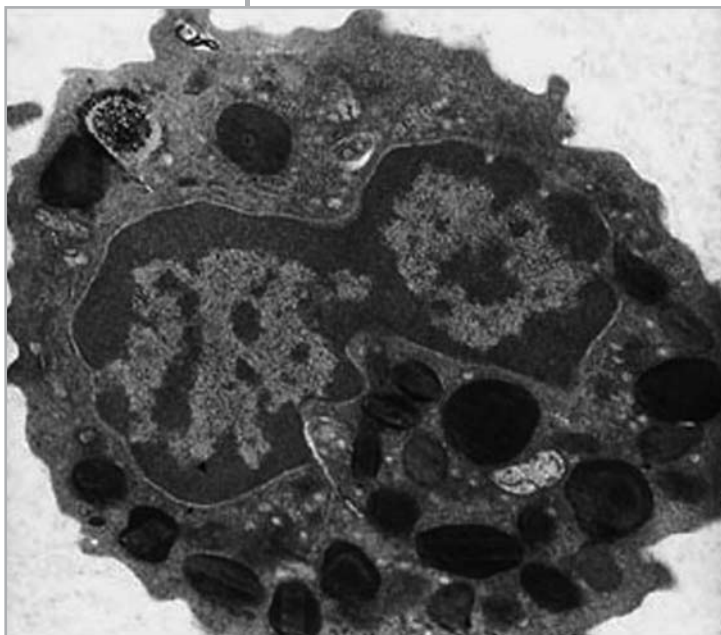
Furono così eseguiti gli esami parassitologici delle feci, del sangue, la beta-2 microglobulina, la ricerca della proteinuria di Bence Jones: tutte queste analisi risultarono negative.

### *Perché descriviamo questo caso?*

*Per valutare i metodi diagnostici più appropriati e idonei alla identificazione delle cause primitive e secondarie dell'ipereosinofilia e fornire le indicazioni per un'adeguata terapia*

<sup>1</sup> Unità Operativa  
 Complessa di Medicina  
 Interna, Azienda  
 Ospedaliera "Ospedale di  
 Circolo di Busto Arsizio",  
 Presidio di Tradate (VA)

**Corresponding author**  
 Dott. Paolo Ghiringhelli  
 pghiringhelli@aobusto.it



**Figura 1**

*Un eosinofilo al microscopio elettronico. Il nucleo a forma di "pince-nez" (occhiali a mollo) circondato da granuli, molti dei quali hanno all'interno una formazione centrale elettrondensa. Questa formazione è una proteina basica tossica. La matrice che circonda la formazione centrale del granulo contiene proteine tossiche cationiche e perossidasi [1]*

**Tabella I**

*Risultati degli esami ematochimici*

PCR = proteina C reattiva  
 CK = creatinasi  
 CK-MB = isoenzima MB della creatinasi  
 VES = velocità di eritrosedimentazione  
 IgE = immunoglobuline E  
 GB = globuli bianchi

I valori riscontrati nei principali esami ematochimici sono riportati in Tabella I. Tutti i test per la ricerca di autoanticorpi risultarono negativi, compresi gli ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofil). Era negativa anche la ricerca delle sierologie per le larve *migrans* e i test di biologia molecolare eseguiti sull'aspirato midollare atti a svelare alterazioni cromosomiche (Figura 2) o la presenza di fusione del gene FIP1L1-PDGFR (*Platelet-derived growth factor receptor*) alfa, che rende sensibile la malattia alla terapia con imatinib. Negativi risultarono anche i riarrangiamenti BCR-ABL e BCR-FGFR1, caratteristici rispettivamente della leucemia mieloide cronica e della più rara leucemia mielomonocitica cronica.

La traslocazione t(1;4)(q44;q12) (Figura 2A) è diagnostica di oncogene legato alla malattia. Questa traslocazione non viene riscontrata in tutti i casi di sindrome ipereosinofila, ma è caratteristica di quelle che vengono definite, in base a questo riscontro, leucemie eosinofile croniche. La lesione principale è quella, evidenziata in Figura 2B,

che provoca la fusione di due geni del braccio lungo del cromosoma 4: il PDGFRA e il FIP1L1. Questo provoca la sintesi di una tirosinchinasi attiva.

La biopsia ossea (Figura 3) mostrava una ricca cellularità che raggiungeva il 70% degli spazi midollari con un 90% di elementi appartenenti alla linea eosinofila. Non vi era significativo incremento della quota blastica. La linea eritroide era lievemente ridotta, mentre quella megacariocitica era normale. Il reticolo argentofilo non appariva addensato, era evidente un'iperplasia della serie eosinofila e la presenza di molti mielociti e metamielociti. Gli eosinofili apparivano degranulati con alcuni corpi lipidici intracitoplasmatici.

L'ENG (elettro-neurografia) agli arti inferiori mostrava la presenza di una lieve sofferenza neurogena a carico dei muscoli esaminati, sia agli arti superiori, sia a quelli inferiori. Non era presente un pattern miopatico primitivo.

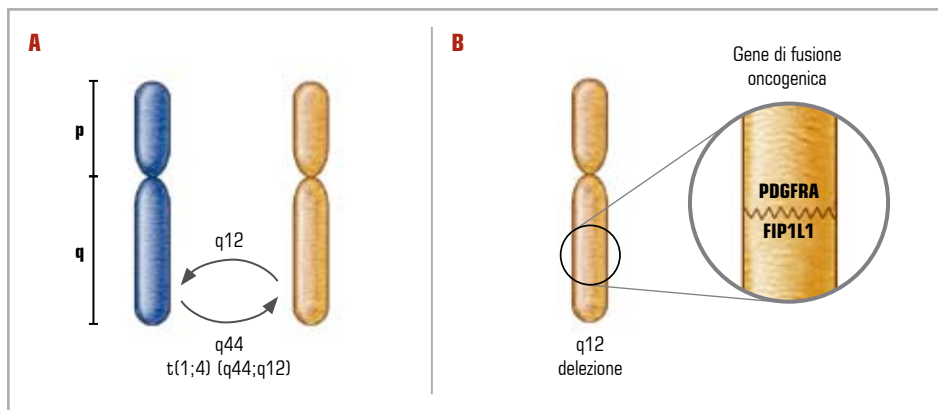
L'ECG mostrava una riduzione del voltaggio della T in sede laterale, invariato rispetto al passato. L'ecocardiogramma evidenziava un'ipertrofia ventricolare sinistra e un pattern come da alterato rilasciamento diastolico.

**Domande da porsi**

- *Il paziente soffre di allergie?*
- *La sintomatologia clinica è correlabile all'ipereosinofilia?*
- *Che differenza c'è fra eosinofilia e ipereosinofilia?*
- *Come escludere un'ipotesi infettiva?*
- *Come studiare il paziente?*
- *Come decidere che tipo di terapia iniziare?*

Il paziente non aveva una storia di allergia stagionale o perenne e non riferiva intolleranza a farmaci. Anche la visita allergologica e i test cutanei non mostravano la presenza di allergie significative.

PCR	5,28 mg/l	< 0,5 mg/l
CK	772 U/l (con CK-MB < 6%)	< 50 U/l
VES	18 mm/h	2-10 mm/h
IgE	1.395 UI	20-450 mg/dl
GB	27.730 mm <sup>3</sup> Eosinofili 64%	4.000-10.000 mm <sup>3</sup> Eosinofili 1-4%
D-dimero	409 ng/ml	< 250 ng/ml



**Figura 2**  
Alterazioni cromosomiche nella sindrome ipereosinofila. Modificata da [1]

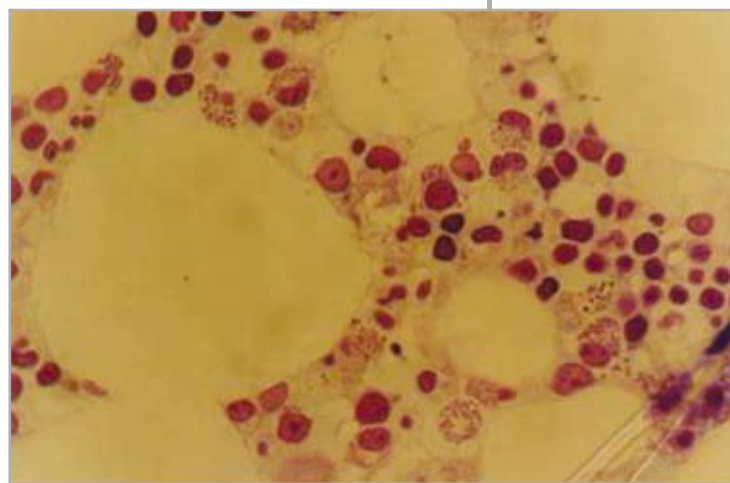
La sintomatologia artromialgica era riferita come simile a una persistente sindrome influenzale e, durante la degenza, il paziente era risultato non più autosufficiente, in quanto non era in grado di vestirsi in modo autonomo ed era malfermo, non in grado di deambulare se non sorretto per pochi passi, a causa dei gravi dolori. La sintomatologia dolorosa non si attenuava con il riposo notturno. Durante la degenza, inoltre, comparve un'eruzione cutanea pruriginosa eritemato-maculare diffusa. Per questi sintomi il paziente, dopo essere stato informato che non era stata rilevata alcuna precisa causa dell'ipereosinofilia e che probabilmente si trattava di una sindrome ipereosinofila idiopatica, chiese di essere sottoposto ad adeguato trattamento farmacologico. Dopo avere eseguito gli ultimi accertamenti, atti a escludere una parassitosi, la presenza di connettiviti o di sindromi paraneoplastiche, veniva proposto e iniziato un trattamento steroideo con prednisone alla dose di 0,75 mg/kg, incrementando la protezione gastrica con omeprazolo 20 mg ogni 12 ore e la protezione ossea con vitamina D3 10.000 UI alla settimana, associata a calcio 1 g/die. Si iniziò contemporaneamente anche una terapia con un bifosfonato settimanale.

Dopo una settimana il paziente aveva riconquistato la sua autosufficienza e venne dimesso.

Ad un anno di distanza la dose minima di steroide in grado di mantenere l'eosinofilia sotto controllo è di 10 mg a giorni alterni. La gastroscopia, eseguita dopo due mesi dalla dimissione, e le biopsie risultarono negative.

## DISCUSSIONE

I disordini mieloproliferativi comprendono:



**Figura 3**  
Biopsia ossea da cui risulta evidente l'iperplasia della quota eosinofila con normalità nella serie megacariocitica ed eritroide

- la **leucemia mieloide cronica**, caratterizzata dalla presenza della fusione di due geni BCR-ABL, che più comunemente è il risultato della traslocazione 9:22 detta di Filadelfia;
- la **policitemia vera**;
- la **trombocitemia essenziale**;
- la **mielofibrosi idiopatica**.

Condizioni meno comuni, che vengono però incluse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in questo ambito, sono la mastocitosi, la leucemia mielomonocitica cronica, la leucemia neutrofila cronica e la leucemia eosinofila cronica [2].

La **sindrome ipereosinofila**, invece, si definisce come ipereosinofilia (eosinofili  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ) persistente da almeno 6 mesi nel sangue periferico, in assenza di cause secondarie (Tabella II) [3]. È caratteristica del sesso maschile e, nella maggioranza dei casi, insorge fra i 20 e i 50 anni. Infrequentemente è dimostrata un'alterazione cariotipica clonale e in questo caso si parla di leucemia eosinofila cronica [4], inserita, come detto sopra, fra i disordini mieloproliferativi.

Malattie infettive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergia</li> <li>• Disordini autoimmuni</li> <li>• Malattie infiammatorie intestinali</li> </ul>
Disordini immunologici	
Tossine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambientali</li> <li>• Farmaci</li> </ul>
Cause endocrine e metaboliche	
Cause genetiche e congenite	
Sindromi ipereosinofile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatiche</li> <li>• Altre</li> </ul>
Cause neoplastiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non ematopoietiche: carcinoma del piccolo intestino, ovaio, polmone, pancreas e altri organi solidi</li> <li>• Ematopoietiche: linfoma, leucemia</li> </ul>

**Tabella II**  
Cause di eosinofilia.  
Modificata da [5]

In letteratura l'eosinofilia è distinta dall'ipereosinofilia poiché, mentre nel primo caso gli eosinofili sono maggiori di 500, ma inferiori a 1.500, nella seconda sono superiori a 1.500; altri Autori distinguono [5]:

- eosinofilia lieve: eosinofili = 351-1.500/mm<sup>3</sup>;
- eosinofilia moderata: eosinofili = 1.500-5.000/mm<sup>3</sup>;
- eosinofilia severa: eosinofili > 5.000/mm<sup>3</sup>.

Se la diagnostica differenziale verso le ipereosinofilie secondarie risulta negativa, si procederà all'esecuzione della biopsia ossea (Tabella II).

Le **cause più comuni di eosinofilia sono quelle infettive**, soprattutto da infestazione elmintica, e per escluderle è basilare l'esame parassitologico delle feci e la ricerca dei parassiti e delle loro uova. Se il paziente non è stato in luoghi a rischio ed è a contatto con cani, è probabile che sia in causa la *Toxocara canis*, verme rotondo trasmesso per via orofecale: per la diagnosi va eseguita la sierologia. Se è stata consumata carne di maiale mal cotta è possibile sia in causa la *Trichinella spiralis*, un altro verme rotondo: per porre la diagnosi è necessaria la biopsia muscolare. Importante è escludere anche l'infestazione da *Strongiloides stercoralis*, verme rotondo della grandezza di pochi mm che può infestare i soggetti sottoposti a chemioterapia e/o blocco dell'acidità gastrica per lungo tempo con inibitori della pompa protonica che evitano così l'abbattimento della flora batterica del bolo alimentare. Va eseguita anche la sierologia per la toxoplasmosi e, se vi è il dubbio di esposizione, anche per lo Schistosoma. In quest'ultimo caso è necessario eseguire una ricerca anche nelle urine e una biopsia della vescica.

La seconda causa di ipereosinofilia è la **presenza di allergia o atopìa**. Possono provocare eosinofilia anche il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, la sindrome di Churg-Strauss (vasculite sistemica con asma), la panarterite nodosa e alcune rare malattie, quali: la malattia di Kimura, che è una reazione flogistica cronica dall'eziologia sconosciuta che si manifesta con tumefazioni sottocutanee non dolorose nella regione del capo, del collo e/o delle ghiandole salivari; la malattia di Wells, una dermatite granulomatosa ricorrente; la malattia di Castelman, chiamata anche iperplasia angiofollicolare dei linfonodi; le malattie infiammatorie intestinali.

Vanno escluse anche la sindrome di Job, il deficit di IgA, e la sindrome di Wiskott-Aldrich, un disordine congenito descritto per la prima volta nel 1937 da Wiskott (attualmente ne sono stati descritti circa 300 casi) che si presenta con emorragia da piastrinopenia con micropiastrine, eczema e frequenti infezioni; nella maggior parte dei pazienti che ne sono affetti sono presenti difetti a carico sia dei linfociti T sia di quelli B. Possono provocare ipereosinofilia e sintomi sistemici farmaci come fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, fra gli anti-convulsivanti, ranitidina, antibiotici sulfamidici, allopurinolo e gli stimolatori delle colonie dei granulociti e dei macrofagi. La sindrome eosinofila con mialgia è correlata all'assunzione di L-triptofano presente in quantità diversa negli integratori assunti in particolare dalle persone dedite al culturismo o all'ingestione di cibo cucinato con oli contenenti anilina [4,5].

Dal lato polmonare si devono escludere la fibrosi cistica, l'aspergillosi broncopolmonare allergica, che può complicare il decorso di un'asma, e l'infiltrato polmonare di Loeffler. Quest'ultimo provoca degli infiltrati eosinofili fluttuanti [6]. Vanno esclusi anche problemi gastroenterologici come la celiachia e la gastroenterite eosinofila.

Fra le **cause endocrine** di ipereosinofilia va presa in considerazione l'insufficienza surrenale.

Fra le **cause ereditarie**, l'eosinofilia familiare è ereditata con una modalità autosomica dominante (nel caso del paziente esaminato non era presente una storia familiare di eosinofilia).

Le neoplasie che provocano eosinofilia sono molteplici e vanno dal linfoma di Hodgkin ai carcinomi del rene, del polmone, della mammella, del piccolo intestino,

dell'ovaio, della tiroide, del pancreas e di altri organi solidi [7]. Molte malattie ematologiche provocano eosinofilia per produzione di IL-3 e IL-5 per esempio nel linfoma a cellule T, nel linfoma di Hodgkin, nella leucemia linfoblastica acuta. Anche alcune forme di mielodisplasia si possono accompagnare a eosinofilia [8]. Alcune neoplasie ematologiche associate ad eosinofilia colpiscono soprattutto in età pediatrica. La leucemia linfoblastica acuta, nella maggior parte dei casi, è un clone di cellule precursori della linea B. La leucemia mieloide acuta con un'inversione pericentrica del cromosoma 16 presenta un'eosinofilia midollare ma solitamente non periferica. Recentemente è stata descritta un'eosinofilia midollare e periferica associate a un linfoma linfoblastico costituito da precursori di cellule T associato ad una traslocazione tra il cromosoma 8 e il 13 [9].

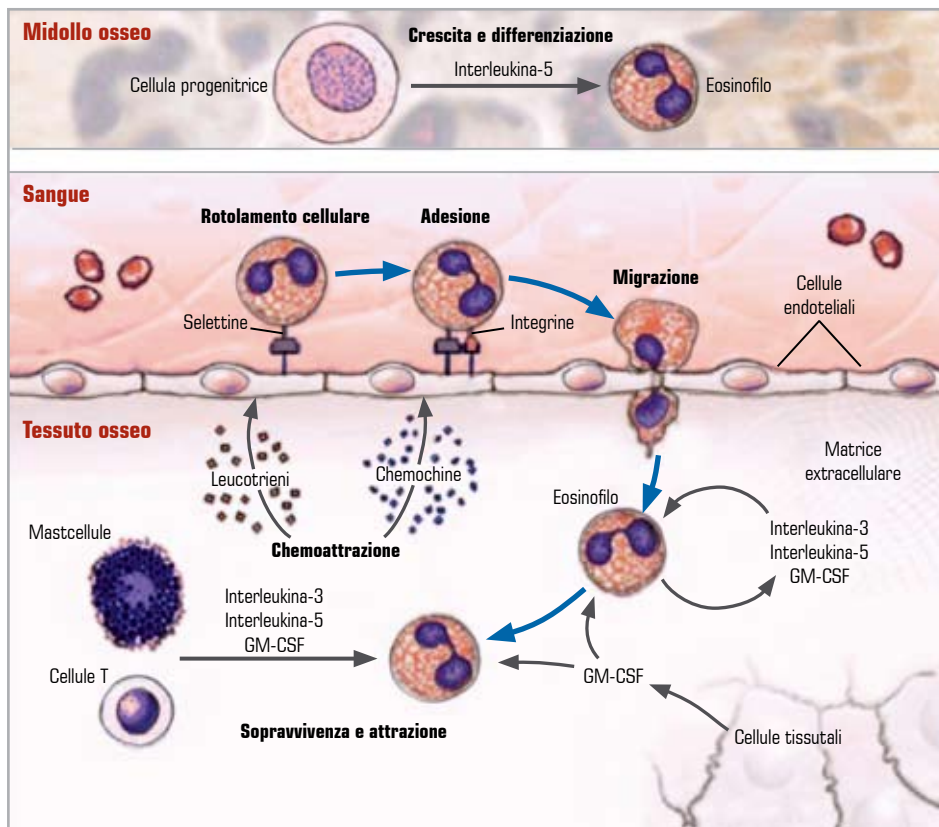
Gli eosinofili contengono granulazioni che sono molto tossiche se vengono rilasciate in quantità eccessiva nei tessuti, come accade nell'ipereosinofilia.

Ciò porta possibili danni a carico di vari tessuti dell'organismo: la cute, il sistema nervoso centrale, i visceri cavi e parenchimatosi, le sierose e anche il cuore. Il riscontro nell'aspirato midollare osseo di

eosinofili ipogranulati con corpi lipidici è indice di attivazione di queste cellule.

La produzione di eosinofili richiede 3 citochine: IL-5, IL-3 e il fattore di crescita delle colonie di granulociti-macrofagi (Figura 4). In rari casi alcune cellule linfomatose o leucemiche sovrapproducono IL-5 simulando un'ipereosinofilia primitiva. Nella maggior parte delle sindromi ipereosinofile idiopatiche la produzione degli eosinofili è indipendente dai fattori di crescita e le caratteristiche cliniche sono quelle di una malattia mieloproliferativa con epatosplenomegalia e trombocitemia. In altri casi di sindrome ipereosinofila una popolazione clonale di cellule T si mescola agli eosinofili. Queste cellule T clonali sono attivate, mostrano dei riarrangiamenti anormali dei marker di superficie e producono abbondanti quantità di IL-5 che presumibilmente causa l'ipereosinofilia. Le IgE in circolo possono essere molto elevate in conseguenza di altre citochine rilasciate sempre dall'anzidetta popolazione T cellulare. Molti pazienti con questa variante presentano una dermatite intrattabile e alla biopsia cutanea presentano un infiltrato T, suggestivo di un linfoma cutaneo T [10].

La sindrome ipereosinofila idiopatica provoca [11-14]:



**Figura 4**  
Processi coinvolti nell'ipereosinofilia. Modificata da [11]

Gli eosinofili si sviluppano nel midollo osseo in risposta alla stimolazione delle cellule progenitrici da parte dell'interleukina-5. Gli eosinofili maturi aderiscono alle cellule endoteliali attraverso l'interazione delle selettine e delle integrine con i loro rispettivi recettori endoteliali. Dopo l'esposizione a mediatori chemoattraenti, gli eosinofili attraversano l'endothelium per diapedesi e migrano nei tessuti. L'accumulo di eosinofili è regolato dalla produzione di fattori da parte di cellule T e probabilmente di mastcellule che aumentano la loro sopravvivenza e li attivano (IL-3, IL-5, fattore stimolante le colonie granulocitarie e macrofagiche). Gli eosinofili stessi sono capaci di generare le citochine che prolungano la loro sopravvivenza in risposta a componenti della matrice extracellulare.

- **sintomi costituzionali**, nel 50% dei casi, come: astenia, affaticabilità, anoressia, febbre, calo ponderale, mialgie (come nel paziente del caso clinico sopra descritto)
- **sintomi cardiopolmonari**, in più del 70% dei casi, come: tosse, dispnea, insufficienza cardiaca, aritmie, malattia dell'endo-miocardio, infiltrati polmonari, versamento pleurico, embolia;
- **problemi ematologici**, in più del 50% dei casi: tromboembolie, anemie, trombocitopenie, adenopatie, splenomegalia. Tra le alterazioni ematologiche vi è l'incremento delle immunoglobuline specialmente IgE e degli immunocomplessi circolanti, alterazioni che compaiono in circa il 40% dei pazienti;
- **alterazioni neurologiche**, in più del 50% dei casi: alterazioni del comportamento e delle funzioni intellettuali, spasticità, neuropatie periferiche, lesioni cerebrali focali;
- **lesioni dermatologiche**, in oltre il 50% dei casi: dermatografismo, angioedema, eruzioni, prurito;
- **sintomi gastrointestinali**, in più del 40% dei casi: diarrea, nausea, crampi addominali.

Il trattamento d'elezione nei pazienti che sono negativi per questa mutazione genica rimane la terapia con prednisone, seguito da idrossiurea e da interferone-alfa. Nei casi refrattari si usano clorambucile, etoposide e vincristina. Recentemente, nei casi refrattari, soprattutto in quelli in cui sono stati riconosciuti disordini linfoproliferativi clonali delle cellule T, associati spesso a lesioni cutanee, l'interleukina-5 ha un ruolo critico [15]. Per questo viene utilizzato un farmaco che agisce come anticorpo monoclonale contro IL-5: mepolizumab [16]. Utile, sempre nei casi refrattari, anche alemtuzumab, anticorpo monoclonale contro l'antigene CD52 [17]. L'antigene CD52 viene espresso con elevata densità da linfociti, monociti, eosinofili, timociti e macrofagi. Questo antigene viene espresso dalla maggior parte dei tumori maligni di origine linfoide, sebbene l'espressione sulle cellule di mieloma sia variabile.

Nei casi refrattari in cui ciò risulta possibile, un'alternativa è rappresentata dal trapianto allogenico di midollo osseo.

#### Percorso diagnostico

- *Anamnesi (farmaci, malattie infettive/autoimmuni, viaggi)*
- *Esame obiettivo (splenomegalia, cute)*
- *Striscio di sangue (morfologia, linfocitosi)*
- *Test per parassiti*
- *Test di secondo livello (autoanticorpi, ricerca di cause meno frequenti, ecc.)*
- *Aspirato-biopsia con analisi molecolare*
- *Follow-up per monitorare danni d'organo*

## BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz RS. The hypereosinophilic syndrome and the biology of cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1199-200
2. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355: 2452-66
3. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill, 2005
4. Messa E, Cilloni D, Saglio G. A young man with persistent eosinophilia. *Inter Emerg Med* 2007; 2: 107-12
5. Huang MS, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 19-2004. A 12-year-old boy with fatigue and eosinophilia. *N Engl J Med* 2004; 350: 2604-12
6. Benezet-Mazuco J, de la Fuente A, Marcos-Alberca P, Farre J. Loeffler endocarditis: what have we learned? *Am J Hematol* 2007; 82: 861-2

7. Haghpanah V, Lashkari A, Tavangar SM, Moradzadeh K. Hypereosinophilia as the presentation of metastatic medullary thyroid carcinoma: a remarkable event. *Am J Med Sci* 2007; 334: 131-2
8. Cools J, Stover EH, Wlodarska I, Marynen P, Gilliland DG. The FIP1L1-PDGFRalpha kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 51-7
9. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 158-70
10. Hogan SP. Recent advances in eosinophil biology. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 3-14
11. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-600
12. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 477-92
13. Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 443-55
14. AA.VV. Disordini degli eosinofili. In: Manuale Merk. Whitehouse Station, N.J: Merck & Co., 2006
15. Plötz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2334-9
16. Sefcick A, Sowter D, DasGupta E, Russell NH, Byrne JL. Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2004; 124: 558-9
17. Forrest DL, Horsman DE, Jensen CL, Berry BR, Dalal BI, Barnett MJ et al. Myelodysplastic syndrome with hypereosinophilia and a nonrandom chromosomal abnormality dic(1;7): confirmation of eosinophil clonal involvement by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 107: 65-8