

**DOCUMENTO SUL PERCORSO
DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO
E ASSISTENZIALE DELLA
SINDROME IPEREOSINOFILA**

DOCUMENTO
SUL PERCORSO
DIAGNOSTICO,
TERAPEUTICO
E ASSISTENZIALE
DELLA **SINDROME**
IPEREOSINOFILA



**DIREZIONE, REDAZIONE
E AMMINISTRAZIONE**

Via Fabio Filzi, 29
20124 Milano (MI)

**HANNO COLLABORATO
A QUESTO NUMERO**

Anna Fazzini

COPYRIGHT

IQVIA SOLUTIONS ITALY S.R.L
Via Fabio Filzi, 29
20124 Milano (MI)

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright.

Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore.

Testata Registrata presso il Tribunale di Milano al n. 8950/2025 dal 31 luglio 2025 – Rivista online con periodicità mensile dal carattere scientifico informativo di proprietà Educom S.r.l.

EDITORE

IQVIA SOLUTIONS ITALY S.R.L
Via Fabio Filzi, 29
20124 Milano (MI)
Italia
L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.

IMMUNO-ALLERGOLOGI

Prof. ssa Luisa Brussino,

Immunologia e Allergologia AO Mauriziano, Torino

Prof. Lorenzo Cosmi,

Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze

Prof. Marco Caminati,

Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Prof. Cristiano Caruso,

UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS Roma

Prof. Angelo Vacca,

U.O.C. Medicina Interna Universitaria “G. Baccelli”, Università degli Studi di Bari

EMATOLOGI

Prof. Massimo Breccia,

AOU Policlinico Umberto I, Roma

Prof. Fabrizio Pane,

U.O. di Ematologia e Trapianti di Cellule Staminali, AOU Federico II, Napoli

Dott. ssa Cristina Papayannidis,

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia “Seragnoli”, Bologna

Dott. Giuseppe Gaetano Loscocco,

CRIMM - Centro Ricerca e Innovazione delle Malattie Mieloproliferative, AOU Careggi, Firenze

Dott. Luca Maurillo,

UOC Ematologia, AOU Policlinico Tor Vergata, Roma

FIGURE REGIONALI

Dott. ssa Federica Riccio,

Direttore S.C. Medicina Territoriale e Reti di Patologia, Azienda Zero, Regione Piemonte

Dott. ssa Francesca Futura Bernardi,

Dirigente Farmacia AOU Policlinico Vanvitelli, Napoli

ASSOCIAZIONE PAZIENTI

Dott. ssa Francesca Romana Torracca,

APACS (Associazione Pazienti Sindrome di Churg-Strauss/ EGPA)

PAZIENTE HES

Francesco Lasala

LA SINDROME IPEREOSINOFILA: CARATTERISTICHE, CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La sindrome ipereosinofila: una malattia rara

L'eosinofilia nel sangue periferico (SP) viene generalmente definita da una conta assoluta di eosinofili (Absolute Eosinophil Count, AEC) pari o superiore a 500 μ l, sebbene i livelli normali possano variare a seconda della popolazione di pazienti e del metodo di quantificazione. Un'AEC pari o superiore a 1500/ μ l viene invece definita come ipereosinofilia¹. Se presenti a livelli elevati, gli eosinofili possono infiltrarsi nei tessuti dell'organismo, provocando infiammazione e danni a numerosi organi che, nei casi più gravi, possono avere conseguenze anche fatali.

La definizione di **sindrome ipereosinofila** (hypereosinophilic syndrome, HES) include un gruppo di **malattie** caratterizzate da una proliferazione delle cellule eosinofile e con interessamento multior-
gano. La HES comporta alterazioni della funzione degli eosinofili, con conseguente incremento della flogosi e un possibile impatto sull'omeostasi della coagulazione (Fig. 1)².

La diagnosi di HES si basa su criteri che includono:

- **Persistenza dell'ipereosinofilia (pari o superiore a 1500/ μ l, per una durata di almeno 4 settimane)**
- Evidenza di **danno d'organo mediato dagli eosinofili**, come ad esempio una disfunzione cardiaca, alterazioni del parenchima polmonare, oppure manifestazioni cutanee, gastrointestinali, neurologiche, o ematologiche
- **Esclusione di altre cause note di ipereosinofilia** come infezioni elmintiche, parassitarie, virali croniche o da micobatteri, reazioni avverse a farmaci, reazioni allergiche (ad es. DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) neoplasie solide o ematologiche, o altre malattie sistemiche³.

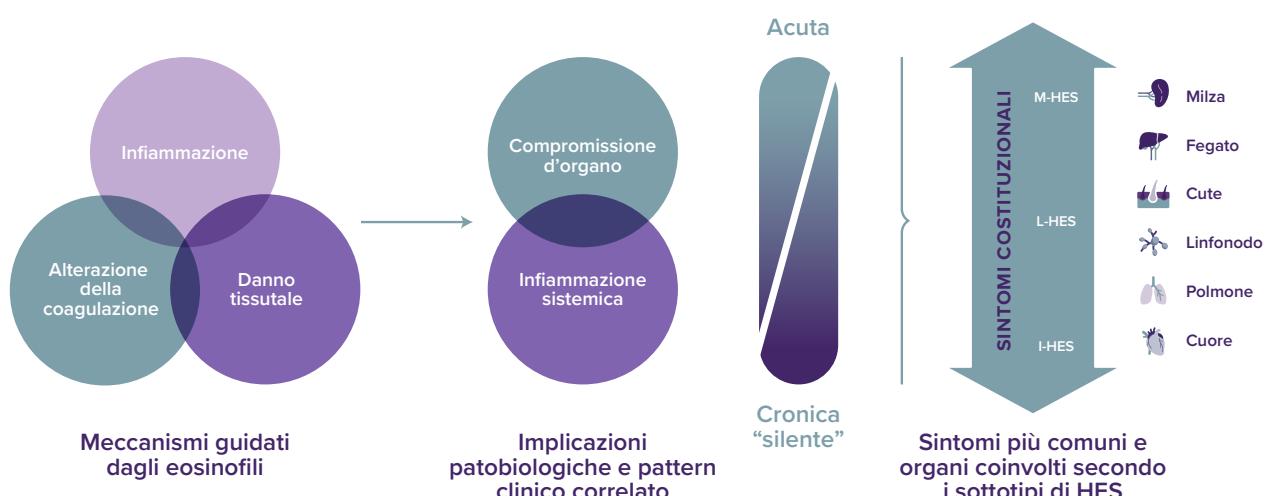


Fig. 1: Descrizione schematica dei meccanismi mediati dagli eosinofili nella HES, delle loro implicazioni patobiologiche e dei relativi modelli di espressione clinica, dei sintomi più comuni e degli organi coinvolti secondo i sottotipi di HES. I-HES: sindrome ipereosinofilia idiopatica; L-HES: sindrome ipereosinofilia linfocitica; M-HES: sindrome ipereosinofilia mieloide (Figura adattata da Figura 2, ref. 2).

Accanto al danno sistemico o multiorgano nella HES, è recentemente emerso anche il concetto di **interessamento di un singolo organo, come espressione di un coinvolgimento sistematico**⁴.

Da un punto di vista eziologico, nel corso degli anni sono state proposte diverse classificazioni dei disturbi eosinofili^{2,5}. Recentemente, una task force della **Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)** ha proposto una classificazione rivista che introduce diverse importanti distinzioni concettuali, con l'obiettivo di supportare i clinici con background diversi nel loro approccio alla HES, fornendo una **classificazione di facile comprensione che riflette principalmente la presentazione clinica, i meccanismi sottostanti e il potenziale carico dei diversi disordini ipereosinofili e dei sottotipi di HES (Fig. 2)**⁶.

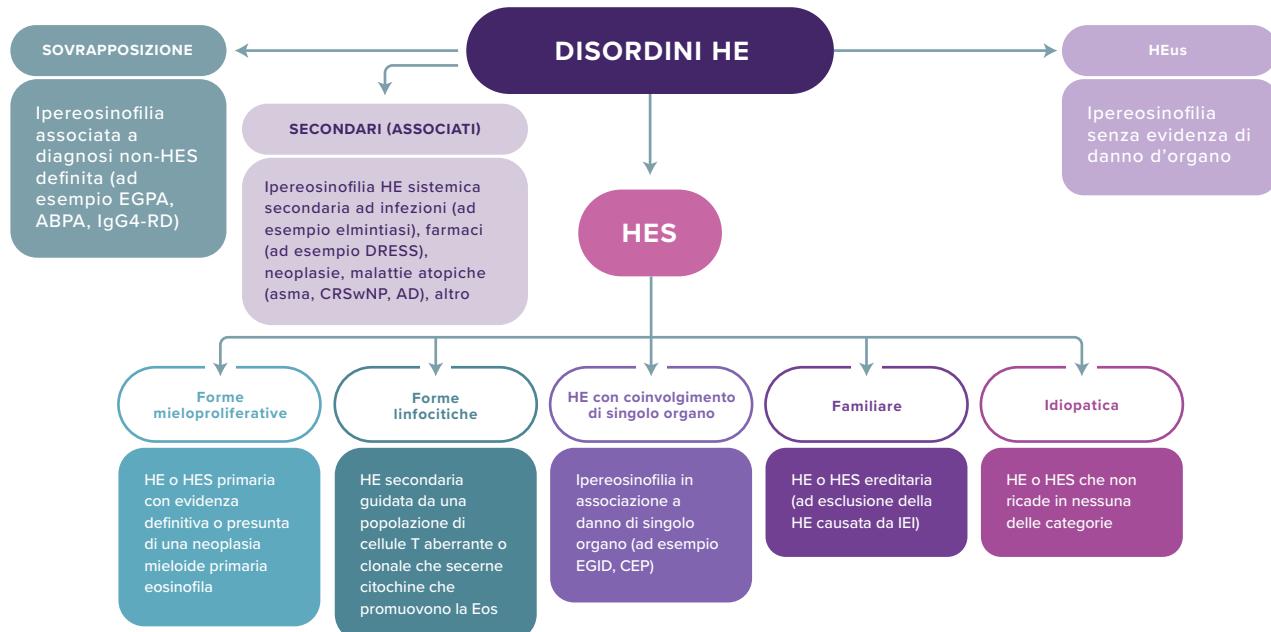


Fig. 2: Proposta della SIAAIC per una classificazione rivisitata dei disordini ipereosinofili. ABPA: aspergillosi broncopolmonare allergica; AD: dermatite atopica; CEP: polmonite eosinofila cronica; CRwNP: rinosinusite cronica con polipi nasal; DRESS: eruzione cutanea da farmaci con eosinofilia e sintomi sistematici; EGIDs: disordini eosinofili dell'apparato digerente; EGPA: granulomatosi eosinofila con poliangioite; HE: ipereosinofilia; HES: sindrome ipereosinofila; HEus: ipereosinofilia di significato sconosciuto; IEI: errori congeniti dell'immunità (Figura adattata da Figura 1, Ref. 6).

La classificazione rivisitata proposta dalla SIAAIC include i seguenti sottotipi di HES:

1. Forme mieloproliferative;
2. Forme linfocitiche;
3. HE con coinvolgimento di un singolo organo;
4. HE familiare o ereditaria;
5. HE idiopatica.

Le forme mieloproliferative e linfocitiche sono **forme primarie** sostenute da neoplasie ematologiche o da anomalie del midollo osseo, tipiche dei disordini mieloproliferativi, oppure da una popolazione clonale di linfociti T attivati. In molti pazienti si riscontrano varianti di riarrangiamento/fusione dei geni PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, STAT5, FLT3, ABL1 o di altri geni driver, così come alterazioni all'immunofenotipo su sangue periferico o midollare.

La **HE familiare** è una forma piuttosto rara, presente già alla nascita e nella maggior parte dei casi asintomatica, a trasmissione autosomica dominante e legata principalmente a una mutazione genica nel cromosoma 5q31-33⁶.

Nella **HE idiopatica** (iHES) l'origine esatta della malattia resta sconosciuta; questa forma rappresenta circa il 75% dei casi di HES^{5,7}.

Le forme secondarie (o reattive) di HE sono legate a patologie o ad altre cause sottostanti, in cui gli eosinofili sono considerati non clonali e l'eosinofilia è sostenuta da una aumentata produzione di citochine eosinofilopoitiche, mentre il danno d'organo terminale è attribuibile all'ipereosinofilia.

Epidemiologia della patologia

La reale incidenza e prevalenza della HES non è facilmente definibile per la mancanza di dati epidemiologici solidi. Uno studio del 2010 che ha utilizzato la banca dati Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) ha mostrato un tasso di incidenza corretto per età stimato tra 0,16 e 0,36 per 100.000 e una prevalenza (calcolata come prodotto dell'incidenza per la durata della malattia cronica) compresa tra 0,36 e 6,3 per 100.000⁸. Un più recente studio ha riportato una prevalenza annuale complessiva compresa tra 0,15 e 0,89 per 100.000⁹, mentre una ricerca pubblicata nel 2022 ha rivelato che secondo il SEER dal 2004 al 2015 il tasso di incidenza della HES corretto per età è stato di circa 0,4 casi per 1.000.000³. Infine, sebbene la HES si manifesti più comunemente tra i 20 e i 50 anni d'età, sono stati segnalati alcuni casi in età pediatrica¹⁰.

LA SINDROME IPEREOSINOFILA: CARATTERISTICHE, CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Le manifestazioni cliniche della HES sono molto eterogenee, con interessamento:

ORGANO E APPARATO	SEgni E/O SINTOMI	MANIFESTAZIONE DI PATOLOGIA
CUTE	Prurito Eritema palmo/plantare Discromie cutanee Rash cutaneo eritemato/pompoide Angioedema Noduli cutanei Papule Ecchimosi Lesioni bollose	Lichen Dermatite eczematosa/desquamativa Ulcere orali/mucosali Orticaria
POLMONE	Dispnea Tosse Sibilo toracico Senso di oppressione toracica Emottisi Addensamenti polmonari migranti Versamento pleurico	Asma Bronchite/Bronchiolite
CUORE	Dolore toracico Cardiopalmo Diaforesi Aritmie Versamento pericardico Valvulopatia	Scompenso cardiaco Infarto miocardico Pericardite
GASTROINTESTINALE	Bolo esofageo Disfagia Nausea e/o vomito Anoressia Discomfort addominale Dolore addominale Distensione addominale Pirosi gastrica Diarrea Dispepsia	Ascite

MUSCOLOSCHELETICO	Dolore muscolare Ipostenia Inabilità funzionale Artromialgie Artrite Sintomi e segni simili a malattie autoimmuni	
NEUROLOGICO	Atassia Atrofia muscolare Ipostenia Parestesie dolorose Anapallestesia Dolore urente Cefalea Vomito Vertigini Papilla da stasi Letargia Alterazioni visive Segni di lato	Stroke Neuropatia periferica
URINARIO	Incontinenza urinaria o urgenza Oligo-anuria Dolore prostatico Proteinuria Globo vescicale Minzione dolorosa	
EMATOLOGICO	Trombosi venosa profonda (TVP) Flebite superficiale Aneurisma Trombosi arteriosa Ateromasia carotidea	Ictus Attacco ischemico transitorio (TIA)

Secondo i risultati di un'analisi retrospettiva condotta su 188 pazienti con diagnosi di HES, la **cute era l'organo più frequentemente colpito all'esordio (37%)**, **seguita dal polmone (25%)**, **dall'apparato gastrointestinale (14%)**, **dal cuore (5%)** e dal **sistema nervoso centrale (4%)**^{6,11}. I pazienti possono inoltre presentare manifestazioni reumatologiche e/o sintomi generici come **affaticamento, febbre e dolori muscolari**⁷.

Altre complicanze comuni della HES sono epatomegalia e/o splenomegalia e/o difetti della coagulazione¹².

Sono stati fatti alcuni tentativi per **identificare un profilo clinico per le diverse forme di HES (Fig. 1)**². In particolare, una revisione di circa 180 articoli ha recentemente evidenziato che¹³:

- fino al 79,0% dei pazienti con HES linfocitica (**L-HES**) presenta manifestazioni cutanee. Altre anomalie comuni nei pazienti con L-HES interessano il midollo osseo (41,9% dei pazienti) e i linfonodi (33,9% dei pazienti);
- nel caso della HES mieloide (**M-HES**), la presentazione più comune è la splenomegalia (64,5% dei pazienti), seguita dalle anomalie del midollo osseo (36,4%) e dal coinvolgimento di cuore e fegato (entrambi 29,8%);
- nel caso della HES idiopatica (**iHES**) si può osservare un ampio spettro di potenziali manifestazioni cliniche, le più frequenti delle quali riguardano il cuore (34,9% dei pazienti), il midollo osseo (34,9%) e i polmoni (33,6%).

CRITICITÀ DELLA HES E SPECIALISTI COINVOLTI NELL'INDIVIDUAZIONE DEL PAZIENTE

Trattandosi di una malattia multisistemica e caratterizzata da notevole **variabilità delle manifestazioni cliniche o di esordio (da acuto potenzialmente fatale, a paucisintomatico)**, sono numerosi gli specialisti potenzialmente coinvolti nell'individuazione dei pazienti con HES (Fig. 3).



Inoltre, essendo una patologia rara, vi è spesso **poca consapevolezza della HES e del percorso diagnostico da seguire** (ovvero quali esami eseguire e in quale sequenza), il che può portare a un **invio tardivo agli specialisti e a ritardo diagnostico**. La diagnosi di HES è di fatto complessa, di tipo differenziale, e può coinvolgere diversi specialisti a seconda delle manifestazioni cliniche. L'individuazione del paziente con HES può risultare difficile a causa dell'identificazione non univoca dello specialista di riferimento, (Allergologo/Immunologo Clinico, Ematologo, Internista, Pneumologo, Reumatologo). Sarebbe **auspicabile** poter ricorrere ad un **network multidisciplinare innovativo** sia in fase diagnostica che nella presa in carico del paziente per un'adeguata valutazione e monitoraggio del danno d'organo². Di fatto, nei pazienti con HES, sono frequentemente coinvolti più organi e le caratteristiche tipiche del danno d'organo correlato a HES includono fibrosi, trombosi, eritema cutaneo, edema/angioedema, vescicole, ulcerazioni o eczema, manifestazioni polmonari, coinvolgimento gastrointestinale e neuropatia periferica o alterazioni del sistema nervoso centrale con deficit neurologici.

Una mancata diagnosi di HES fa sì che i medici che intercettano il paziente tendano a trattarlo sulla base del sintomo prevalente, senza approfondire l'eziologia della patologia e con terapie steroidee anche ad alto dosaggio, esponendo il paziente a possibili effetti collaterali da accumulo del trattamento e senza una valutazione del danno d'organo.

Oltre che nell'identificazione del paziente con HES, altre criticità intervengono nella sua gestione, legate alla **scarsa conoscenza dell'algoritmo terapeutico** attualmente più idoneo e alla **strutturazione del follow-up**, anche in relazione all'andamento clinico della patologia (ovvero quali esami effettuare per un adeguato monitoraggio del paziente, quali visite specialistiche programmare).

Infine, è da annoverare tra le criticità di diagnosi e gestione della HES anche la **mancanza di un codice di esenzione univoco di malattia rara**.

In questo contesto, è necessario ed auspicabile **sensibilizzare alla HES i diversi specialisti potenzialmente coinvolti nell'identificazione dei pazienti** per favorirne l'intercettazione, la diagnosi precoce e il rapido rinvio a centri specializzati nella gestione della patologia, **al fine di evitare danni d'organo e migliorare la prognosi**.

A questo scopo, è stato **organizzato un board multidisciplinare composto da 10 clinici esperti di HES** (Immuno-Allergologi ed Ematologi), **1 rappresentante di Associazioni di pazienti (APACS)**, **2 figure regionali che si occupano di HES ed un paziente con HES**, che ha discusso in **due tavole rotonde** la gestione ottimale del paziente con HES, con l'obiettivo di fornire anche a medici non esperti della malattia informazioni utili **sull'identificazione dei "campanelli di allarme" che dovrebbero far sorgere il sospetto diagnostico di HES, sulle modalità di diagnosi, sulle strategie terapeutiche e sul percorso di follow-up dei pazienti** con HES. In merito all'associazione pazienti coinvolta nel board multidisciplinare, poiché ad oggi non esiste ancora una Associazione Pazienti HES, è stata coinvolta l'APACS, ovvero l'Associazione Pazienti Sindrome di Churg-Strauss, nota anche come Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite (EGPA), che include alcuni pazienti che presentano un overlap EGPA-HES.

QUALI CAMPANELLI DI ALLARME DEVONO ATTIVARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DELLA HES E CHECK LIST PER I DIVERSI SPECIALISTI CHE POSSONO INDIVIDUARE IL PAZIENTE

Come anticipato, la HES è una patologia molto eterogenea che può esordire con un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche. Di conseguenza, possono essere molti gli specialisti coinvolti nell'individuazione del paziente potenzialmente affetto da questa patologia, oltre all'MMG.

Allo stato attuale, anche in presenza di sintomi clinici di HES, **accade di rado che i pazienti siano indirizzati precocemente allo specialista di riferimento, ed in particolare ad Ematologo e Aller-go-Immunologo**, sprecando così tempo prezioso. Poiché l'intervallo tra le manifestazioni cliniche della malattia e la diagnosi incide sull'esito terapeutico, è importante che tale intervallo temporale sia breve. Ciò può avvenire tramite una **maggior consapevolezza della HES**, che renda gli MMG e gli specialisti in grado di identificarne alcuni sintomi classici (i cosiddetti "campanelli d'allarme" o "red flags"), **al fine di ottenere una diagnosi precoce, evitare danni d'organo e migliorare la prognosi**.

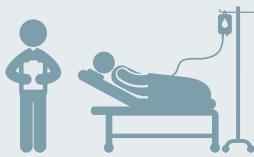
Tra i **campanelli d'allarme** vi sono l'eosinofilia e l'ipereosinofilia ematica, che tuttavia non sono sufficienti a porre diagnosi di HES, anche se impongono, specie in presenza di una conta eosinofila ≥ 1500 cellule/ μl , la necessità di effettuare test di screening per escludere possibili cause alternative. Spesso l'eosinofilia o l'ipereosinofilia sono riscontrate in un soggetto atopico, ed erroneamente attribuite all'allergia, ritardando così un corretto invio allo specialista di riferimento.

Nella **Tabella 1** vengono elencati una serie di campanelli d'allarme che possono aiutare ad individuare il paziente con HES.

Tabella 1: Campanelli d'allarme e check-list per MMG e specialisti che possono intercettare il paziente

CHI PUÒ INTERCETTARE IL PAZIENTE	CAMPANELLI DI ALLARME	CHECK LIST/TO DO LIST
 MMG	Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi sistemici persistenti (febbre, perdita di peso, malessere, sudorazioni notturne, astenia) o sintomi d'organo (dispnea, cardiopalma, rash cutaneo, prurito, artromialgie, sintomi gastrointestinali, neurologici...)	Eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$ da riconfermare entro 4 settimane e, in caso di persistenza dell'ipereosinofilia, rinvio a specialista Immunologo e/o Ematologo per ricerca della clonalità/ escludere clonalità

 <p>DERMATOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza attuale o precedente di lesioni cutanee ed eventuale presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Eventuale biopsia cutanea e rinvio a specialista immuno-allergologo e/o ematologo per escludere clonalità</p>
 <p>IMMUNOLOGO- ALLERGOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo o segni specifici d'organo ed eventuale presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia). In presenza di ipereosinofilia in paziente asintomatico o paucisintomatico, in assenza di anamnesi suggestiva di danno d'organo, procedere a screening ematochimici e strumentali per evidenziare danno d'organo asintomatico (es. Cuore/polmone).</p>	<p>Tipizzazione linfocitaria, profilo immunologico (CD3-, CD4+), ricerca parassiti, troponina, NT-pro-BNP, indici di flogosi, vitamina B12, emocromo + formula, ECP, triptasi, dosaggio immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgE), sottoclassi delle IgG, profilo autoanticorpale (ANA, ENA, ANCA), Quantiferon, sierologia HBV, HCV, HIV, HB fuci, sierologia per strongyloides e toxocara, anamnesi allergologica (incluse reazioni avverse a farmaci). Ecografia addome, ecocardiogramma TT, HRTC del torace, eventuale PET TB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se sintomi gastrintestinali rinvio a Gastroenterologo per endoscopia con biopsie • Se sintomi neurologici rinvio a Neurologo per EMG/ ENG, RM encefalo con mdc <p>Rinvio all'Ematologo per eseguire BOM ed escludere clonalità</p>
 <p>PNEUMOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo specifici: dispnea, tosse, respiro sibilante, asma e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p> <p>Anomalie all'imaging: versamento pleurico, vetro smerigliato diffuso, inspessimento setti, infiltrati polmonari migranti.</p>	<p>Broncoscopia e BAL, eventuale toracentesi, prove di funzionalità respiratoria (PFR+DLCO) e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e Ematologo per ricerca della clonalità</p>
 <p>CARDIOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + segni/sintomi d'organo specifici: dolore toracico, palpitazioni, sudorazione, aritmie, segni di scompenso cardiaco e/o insufficienza cardiaca, riscontro di edema del SIV o segni di fibrosi all'US e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Troponina, NT-pro-BNP, ecocardiogramma TT, eventuale RM cardiaca, ECG Holter, eventuale coronarografia.</p> <p>Rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per ricerca della clonalità</p>

 <p>EMATOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) in paziente paucisintomatico o sintomatico per caratterizzazione di sottogruppo e/o ricerca clonalità.</p> <p>Presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia) o segni di interessamento d'organo (linfadenopatia, splenomegalia)</p>	<p>Studio molecolare su SP, aspirato midollare e BOM con esami citogenetici, ricerca popolazione linfocitaria T atipiche/studio immunofenotipico.</p> <p>Eventuale PET, TC total body. Invio a specialista Immuno-Allergologo.</p>
 <p>GASTROENTEROLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + segni/sintomi d'organo specifici: dolore addominale, sub-occlusione intestinale, diarrea (con o senza emorragia), gastrite/gastroenterite (anche ischemica o emorragica), nausea, perdita di peso e segni di interessamento d'organo (versamento ascitico) e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Gastroscopia: richiedere cut-off diagnostico per eosinofilia tissutale, da suddividere sulla base della porzione di tratto GEL esaminato (esofago, stomaco, duodeno) e colonoscopia (colon ascendente, trasverso, discendente, sigma, retto) da correlare al quadro anatomo-patologico. Diagnosi differenziale con IBD.</p> <p>Rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>
 <p>INTERNASTA</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo specifici: interessamento d'organo (vedi Immunologo e Cardiologo) - dolore stenocardico, palpitazioni, sudorazione, aritmie, segni di scompenso cardiaco e/o insufficienza cardiaca e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia).</p> <p>Ricezione del paziente da PS (micro-trombosi multiple con ipereosinofilia, dolori addominali con sub-occlusioni, anche con ascite e ipereosinofilia) o da Cardiologia (dolore stenocardico con infiltrato da ipereosinofilia o rash cutaneo con febbre, prurito e trombo in atrio ventricolare/ sintomi tromboembolici).</p>	<p>Tipizzazione linfocitaria, profilo immunologico (CD3-, CD4+), QPE, ricerca parassiti, troponina, NT-proBNP, indici di flogosi, vitamina B12, emocromo + formula, ECP, triptasi, dosaggio immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgE), sottoclassi delle IgG, e profilo autoanticorpale (ANA, ENA, ANCA), Quantiferon, sierologia HBV, HCV, HIV, HB feci, sierologia per strongyloides e toxocara, anamnesi allergologica (incluse reazioni avverse a farmaci). Ecografia addome, ecocardiogramma TT, HRTC del torace</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rinvio all'Ematologo per eseguire BOM ed escludere clonalità • Se sintomi gastrointestinali: endoscopia con biopsie • Se sintomi neurologici (neuropatia periferica): EMG/ ENG • Se sintomi SNC: RM encefalo con mdc • PET + esclusione TVP o trombosi arteriosa, causa farmacologica, vasculiti, TBC <p>Rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità.</p>

 <p>REUMATOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di segni d'organo specifici: artromialgie, dolori articolari, artrite, sintomi simili a malattie autoimmuni e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Esclusione malattia autoimmune sistemica e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>
 <p>OCULISTA</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo specifici: congiuntivite, uveite, trombosi dell'arteria centrale della retina con calo del visus, amaurosi, lesioni retiniche e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Esame del fundus, OCT e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>
 <p>OTORINOLARINGOLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo specifici: riorrea, tosse persistente, disfonia, dispnea, poliposi nasale, lesioni (ulcere/ragadi, croste) o perforazione del setto nasale, otiti e mastoiditi e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Indagini endoscopiche, TC/RM cranio sinusale e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>
 <p>NEUROLOGO</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di sintomi d'organo specifici: cefalea, confusione, parestesie periferiche, atassia, anapallestesia, neuropatia periferica (polineuropatia), ictus ischemico e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>TC/ RM encefalo, EMG/ ENG, eventuali potenziali evocati e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>
 <p>MEDICO DI MEDICINA D'URGENZA</p>	<p>Ipereosinofilia (eosinofili $\geq 1.500/\mu\text{l}$) + presenza di segni o sintomi d'organo specifici: diarrea, dispnea, dolore toracico, rash cutaneo, segni di scompenso cardiaco, diarrea, dolore addominale, sintomi neurologici (ipostenia, parestesie, cefalea), eventi ischemici cerebrali, TVP, EP e possibile presenza di sintomi generali (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, astenia)</p>	<p>Esami ematochimici (troponina, ecocardiogramma TT, ECG, RX torace, TC torace, ecografia addome, eco-doppler venoso, eventuale TC/RM encefalo e rinvio a specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo per esclusione della clonalità</p>

La HES è, per definizione, una condizione sistemica potenzialmente in grado di indurre alterazioni della coagulazione, infiammazione e danno tissutale. I sintomi e la gravità della malattia possono variare notevolmente tra i diversi pazienti e la manifestazione clinica dell'ipereosinofilia può essere identica indipendentemente dalla causa che la determina.

Durante il processo diagnostico, il **primo passo consiste nella conferma della presenza di ipereosinofilia a distanza di almeno 4 settimane**. Successivamente, l'indagine deve concentrarsi parallelamente sulla **determinazione dell'eziologia dell'ipereosinofilia**, in particolare sul possibile contributo di una malattia sottostante, e sulla identificazione del danno d'organo. La valutazione iniziale include la considerazione della storia familiare, per escludere una potenziale, seppur rara, trasmissione genetica dell'ipereosinofilia. La presenza o assenza di un processo reattivo viene stabilita sulla base di caratteristiche cliniche e di laboratorio. Se viene confermata un'ipereosinofilia reattiva, gli sforzi vengono concentrati sull'identificazione del processo patologico specifico che la causa (ad esempio malattie allergiche, infezioni, neoplasie o ipersensibilità ai farmaci). Nel caso in cui venga invece rilevata una clonalità mieloide o linfoide, è fondamentale determinare la neoplasia ematologica sottostante secondo le più recenti classificazioni dell'OMS e dell'International Consensus Classification (ICC). La ricerca del danno d'organo deve mirare ad identificare precocemente le lesioni cardiache e polmonari, che spesso sono asintomatiche per lungo tempo, e diventano sintomatiche solamente nelle fasi tardive. Tutti i pazienti devono eseguire BOM, HRTC torace, ecocardiogramma TT ed ecografia addome completo. In presenza di sintomi d'organo, gli accertamenti saranno mirati all'organo coinvolto (es. EMG/ENG, biopsia cutanea...).

I pazienti con danno d'organo correlato a ipereosinofilia ricevono la diagnosi di HES⁶, mentre i pazienti senza una condizione reattiva sottostante e senza danno d'organo o segni di clonalità ricevono provvisoriamente la diagnosi di ipereosinofilia di significato indeterminato. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati nel tempo, in particolare per quanto riguarda l'eventuale coinvolgimento d'organo.

Durante il processo diagnostico della HES, l'MMG riveste un ruolo molto importante:

- nell'**intercettazione del sospetto diagnostico di HES** indotto dalla presenza di ipereosinofilia e di sintomi d'organo e/o sistemici
- nell'**eventuale conferma dell'ipereosinofilia a distanza di 4 settimane** (in particolare se il paziente è asintomatico);
- nell'**invio del paziente allo specialista Immuno-Allergologo e/o Ematologo**.

Il percorso per arrivare a una diagnosi di HES include:

- **esami di I livello**, finalizzati ad escludere cause secondarie di ipereosinofilia (ad esempio allergie, infezioni parassitarie, patologie autoimmuni);
- **esami di II livello**, finalizzati ad escludere la presenza di patologie neoplastiche;
- **valutazione del danno d'organo**, in consulenza con gli specialisti di riferimento.

Il mancato sospetto e successivo di riconoscimento della HES sono alla base del ritardo diagnostico di questa patologia. Il percorso diagnostico del paziente è variabile in funzione dell'interessamento d'organo ed è importante che ogni specialista che può riconoscere il paziente lo indirizzi il più rapidamente possibile all'Immuno-Allergologo e/o all'Ematologo, che si occuperà di escludere la secondarietà dell'ipereosinofilia o di confermarne la primitività.

In **Fig. 4** è riportata una flowchart che include gli esami di primo e secondo livello utili alla diagnosi di HES.



Fig. 4: Flowchart degli esami da eseguire in caso di sospetto diagnostico di HES

STRATEGIE TERAPEUTICHE E FARMACI DI IMPIEGO PER LA HES

L'unico farmaco attualmente approvato con indicazione per la HES idiopatica è mepolizumab.

Nella pratica clinica, anche in considerazione della recente introduzione di mepolizumab, vengono **utilizzate anche altre molecole sviluppate non specificamente per questa condizione (utilizzo off-label)**, tra cui **steroidi e idrossiurea (Fig 5)**. La terapia steroidea trova indicazione nella gestione dell'esordio acuto con importante compromissione d'organo. Inoltre, i molteplici meccanismi patobiologici correlati agli eosinofili, tra cui infiammazione, danno tissutale diretto e alterazioni della coagulazione, devono essere tutti affrontati e presi in considerazione nella definizione del piano terapeutico e di follow-up a lungo termine².

L'endpoint primario del trattamento della HES è la normalizzazione della conta eosinofila e la risoluzione del danno d'organo mediato dagli eosinofili.

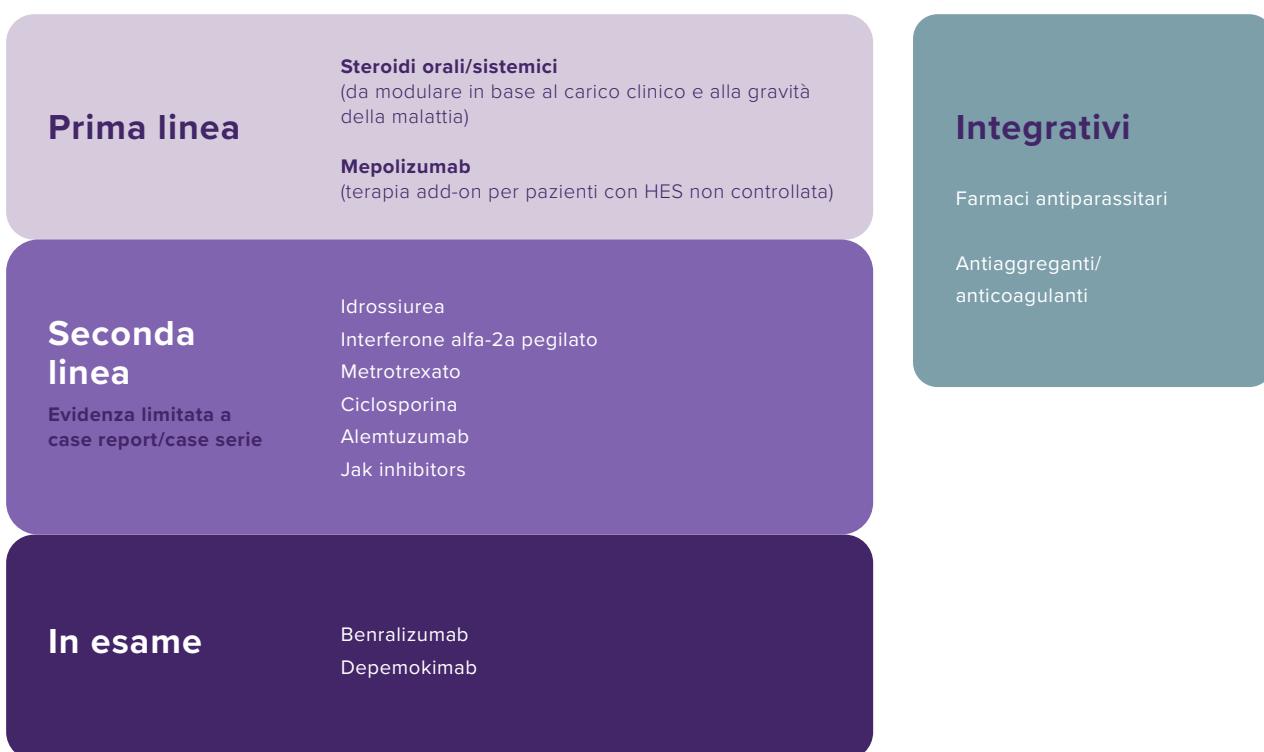


Fig. 5: Panoramica delle opzioni di trattamento per l'iHES, secondo l'attuale quadro normativo e i dati riportati in letteratura relativi al sottotipo idiopatico della sindrome ipereosinofila (Figura adattata da Figura 3, ref. 2).

Farmaci approvati e di uso comune nei pazienti con HES

Mepolizumab: gli agenti biologici stanno guadagnando uno spazio sempre maggiore rispetto alle terapie citoriduttive nelle forme recidivanti o refrattarie di HES grazie al loro profilo di sicurezza favorevole¹⁴. In particolare, mepolizumab è una **terapia biologica costituita da un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-5 (IL-5)**, una citochina che svolge un ruolo fondamentale nel promuovere differenziamento, attivazione e sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab è la **prima terapia con indicazione specifica per le forme di I-HES e L-HES e la pratica clinica ha confermato un profilo di efficacia e sicurezza coerenti con quanto già dimostrato negli studi registrativi**.

Mepolizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1, kappa), il cui target è l'interleuchina-5 (IL-5) umana per la quale ha elevata affinità e specificità. IL-5 è la citochina principale responsabile per la crescita e la differenziazione, il reclutamento, l'attivazione e la sopravvivenza degli eosinofili. **Mepolizumab inibisce la bioattività della IL-5 con potenza nanomolecolare bloccando il legame di IL-5 alla catena alfa del complesso recettoriale IL-5 espresso sulla superficie delle cellule degli eosinofili, di conseguenza, inibisce il segnale dell'IL-5 e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili¹⁵.**

I trial clinici iniziali hanno mostrato una **riduzione della conta degli eosinofili nel sangue, un minore uso di steroidi orali e un miglioramento dei sintomi quali prurito, lesioni cutanee, poliposi nasale e disfagia** con la somministrazione endovenosa di mepolizumab 750 mg. Un successivo trial di fase III (NCT02836496), randomizzato, controllato con placebo, ha ulteriormente dimostrato **la sicurezza e l'efficacia di mepolizumab 300 mg somministrato per via sottocutanea ogni quattro settimane**, riducendo l'insorgenza di riacutizzazioni (cioè il peggioramento dei sintomi correlati a HES o della conta degli eosinofili ematici) nei pazienti con HES¹⁶.

La posologia di mepolizumab nell'adulto e nell'adolescente di età pari o superiore a 12 anni con HES è di 1 fiala da 300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane¹⁵.

Se il centro che ha in gestione il paziente con HES non è un centro prescrittore di mepolizumab, si consiglia di rinviare il paziente ad un centro prescrittore, in modo da assicurargli il miglior standard di trattamento oggi disponibile. Va infatti sottolineato che steroidi e idrossiurea, al contrario di mepolizumab, non sono trattamenti specifici per la HES e che il trattamento con idrossiurea andrebbe limitato casi particolari. In caso di refrattività al trattamento può essere utile un ulteriore approfondimento specialistico finalizzato ad una rivalutazione diagnostica e alla selezione di eventuali alternative terapeutiche.

Steroidi: rappresentano ancora **l'opzione di prima linea per la gestione dell'esordio acuto della HES, quando presente, oltre che in caso di recidive, e sono spesso ancora utilizzati anche per il mantenimento della remissione**. Il dosaggio raccomandato per gli adulti varia da 0,5 a 1 mg/kg/die di prednisone somministrato per via orale; nei casi più gravi è consigliabile la somministrazione di boli di steroidi (15 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi), seguiti dal mantenimento con 1 mg/kg/die a scalare. Nei bambini con HES, può essere utilizzata come trattamento di prima linea una dose di 2 mg/kg/die di metilprednisolone. Il trattamento con steroidi induce una rapida riduzione della conta degli eosinofili nella maggior parte dei pazienti; tuttavia, la riduzione graduale degli steroidi di solito deve essere prolungata per mesi (dose di mantenimento mediana: 10 mg/die)^{6,17}.

Secondo le linee guida francesi sulla HES recentemente pubblicate, il trattamento antiparassitario e quello anticoagulante dovrebbero essere combinati con gli steroidi nella gestione dell'esordio acuto della HES, in virtù della difficoltà di escludere in maniera definitiva la presenza di un'infezione parassitaria come causa sottostante di un'ipereosinofilia ematica (il cui carico può essere amplificato dalla somministrazione sistemica di steroidi ad alto dosaggio), e per limitare il potenziale impatto degli eosinofili sull'omeostasi della coagulazione (**Fig. 5**)^{2,4}.

È importante considerare che, sebbene nella maggior parte dei pazienti con HES si osservi un'ellevata risposta iniziale agli steroidi, molti diventano refrattari o sviluppano effetti collaterali legati all'uso prolungato di questi farmaci.

L'uso prolungato di steroidi può altresì portare a un effetto di «mascheramento» dell'eosinofilia e della sintomatologia, ritardando la diagnosi di HES.

Durante il percorso diagnostico è quindi importante considerare un'eventuale terapia steroidea prescritta o l'assunzione occasionale di steroidi.

L'impiego eccessivo e prolungato di steroidi può inoltre essere associato ad importanti effetti collaterali (osteoporosi, ipertensione arteriosa e peggioramento del rischio cardiovascolare, slattenizzazione o aggravamento del diabete, cataratta, glaucoma, ipotrofia della cute e facilità di sanguinamento, sindrome di Cushing, incremento del peso corporeo, suscettibilità alle infezioni, irtsismo, psicosi)¹⁷. È pertanto importante introdurre precocemente terapie più mirate per il trattamento della iHES non solo per controllare la malattia, ma anche per evitare l'uso eccessivo di steroidi e i possibili danni correlati.

Idrossiurea: L'eventuale persistenza dell'ipereosinofilia ematica nonostante la somministrazione di steroidi suggerisce la necessità di approfondire la disamina diagnostica e valutare l'aggiunta di un secondo farmaco. **L'idrossiurea può essere utilizzata come terapia di prima linea in combinazione con gli steroidi, oppure come monoterapia nei *non responder*⁶, specie in presenza di alterazioni della linea ematologica. L'uso dell'idrossiurea nella HES è off-label**, supportata da evidenze limitate, ma può avere un ruolo contenitivo di citoriduzione, controllando efficacemente la conta dei leucociti e degli eosinofili grazie alla sua attività mielotossica aspecifica. L'idrossiurea è generalmente somministrata ai pazienti con HES alla dose di 1–2 g/die per via orale².

Altri farmaci di seconda linea utilizzabili nei pazienti con HES sono elencati nella [Fig. 5](#).

Altre terapie biologiche in fase avanzata di sperimentazione: Oltre al mepolizumab, già approvato dagli enti regolatori per la HES, altri farmaci biologici sono attualmente in fase di sperimentazione per questa patologia. Tra essi è in fase avanzata di sperimentazione **benralizumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la subunità a del recettore dell'IL-5 (IL-5R). Esso riduce gli eosinofili e i loro precursori tramite citotossicità cellulo-mediata mediata da anticorpi ed è attualmente approvato come trattamento di mantenimento aggiuntivo per i pazienti adulti con asma eosinofilo grave. Il benralizumab si è dimostrato efficace in pazienti con HES refrattaria al trattamento e PDGFRA-negativi in un *trial* di fase 2, in doppio cieco e controllato con placebo, nonché in singoli *case report*. Inoltre, è attualmente impiegato in un *trial* di fase 3 (studio NATRON, NCT04191304). Un altro anticorpo monoclonale anti-IL-5R, **depemokimab**, è attualmente in fase di sperimentazione in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, il cui obiettivo principale è indagarne l'efficacia e la sicurezza in adulti con HES non controllata (studio DESTINY, NCT05334368). Infine, è in fase di sperimentazione **dupilumab**, un anticorpo monoclonale umano diretto contro la subunità alfa del recettore dell'interleuchina-4 (IL-4), che inibisce l'asse IL-4/IL-13, responsabile di diversi meccanismi infiammatori di tipo 2, tra cui la migrazione degli eosinofili nei tessuti. Dupilumab viene sperimentato come terapia aggiuntiva per la HES in pazienti con remissione ematologica completa e remissione clinica parziale in trattamento con agenti biologici ad azione anti-eosinofila (anti-IL-5/anti-

IL5-Ra), con l'obiettivo di ridurre i sintomi residui a carico di polmoni, cute, esofago e seni paranasali (NCT06477653)^{6,14}.

La strategia terapeutica per la HES può dipendere anche dal **tipo di esordio della patologia**. La HES che si manifesta con un coinvolgimento d'organo ad esordio acuto va trattata immediatamente, generalmente con steroidi per via sistemica. In caso di HES con esordio sub-acuto, il trattamento generalmente prevede il farmaco biologico (mepolizumab), con o senza steroidi.

MONITORAGGIO E FOLLOW-UP DEL PAZIENTE

Indipendentemente dal trattamento, **un punto cruciale nei pazienti con HES è il follow-up a lungo termine**. Infatti, **l'andamento della malattia non è attualmente prevedibile, per cui la potenziale evoluzione verso sottotipi clonali non può essere completamente esclusa neppure nei casi di HES confermata**. Inoltre, la conta degli eosinofili nel sangue non riflette accuratamente l'eosinofilia tissutale, e pertanto anche in presenza di eosinofilia ematica nei limiti è **necessario effettuare periodicamente una valutazione d'organo**².

Il monitoraggio del paziente con HES va modulato nel corso del follow-up a lungo termine in base alle sue caratteristiche (grado di gravità della patologia, localizzazione del danno d'organo, condizioni cliniche e risposta alla terapia iniziale, implementando controlli di tipo clinico, laboratoristico e strumentale) (Fig. 6) e in base all'evoluzione della patologia nel corso del tempo, considerando il potenziale interessamento di organi diversi da quelli identificati al momento della diagnosi iniziale e una conseguente alterazione della sintomatologia.

Linee di indirizzo/ consigli di gestione del monitoraggio

Nell'ambito del monitoraggio si raccomanda di svolgere periodicamente:

- emocromo con formula e conta degli eosinofili
- monitoraggio clinico
- eventuali esami ematochimici e strumentali degli organi interessati in caso di comparsa/ ricomparsa di sintomi sistemici e/o dell'ipereosinofilia a discrezione dello specialista coinvolto.

La frequenza di tali esami varierà in base alla clinica e si proseguirà fino a negativizzazione dei reperti.

Considerata la mole di esami necessari per una corretta gestione dei pazienti con HES, **si rende necessario un rapido riconoscimento del codice univoco di esenzione per questa patologia rara**. L'associazione pazienti APACS, con il supporto dei clinici, si sta adoperando in questa direzione.

Monitoraggio clinico

In base alla valutazione del clinico, 3-4 volte l'anno, istruendo il paziente a contattare il clinico nel caso insorga un **nuovo sintomo** (ad esempio astenia, sintomi cardiaci, sintomi cutanei, polmonari, gastrointestinali, neurologici)

Monitoraggio laboratoristico

- Emocromo con formula e conta degli eosinofili ogni 3/ 6 mesi
- Eventuali esami ematochimici in caso di **ricomparsa dei sintomi e/o ipereosinofilia, a discrezione dello specialista coinvolto** (ad esempio ricerca del sangue occulto nelle feci ogni 6 mesi)

Monitoraggio strumentale

Interessamento d'organo da valutare tramite imaging/ endoscopia:

- inquadramento diagnostico dell'organo interessato all'esordio o suggerito dalla clinica insorgente/ andamento/ eosinofili;
- **Ecocardiogramma al basale e da ripetere in caso di aumento degli eosinofili ≥ 1.500, anche in assenza di sintomatologia** (per alcuni expert di patologia l'esame è consigliato ogni 6 mesi anche nel paziente asintomatico al fine di intercettare il danno d'organo precocemente poiché il paziente può avere un'evoluzione del tutto asintomatica);
- **Gastroscopia/colonoscopia** se la sintomatologia è associata a ipereosinofilia o vi è un esordio con interessamento gastrointestinale (per alcuni da ripetere ogni 2 anni in assenza di sintomi e a prescindere se danno d'organo d'esordio, al fine di intercettare l'eventuale coinvolgimento gastrointestinale);
- **EMG/ENG** in caso di sintomatologia che interessa il SNC associata a ipereosinofilia;
- **Prove di funzionalità respiratoria con DLCO, TC torace** in caso di manifestazioni polmonari e/o alterazioni degli eosinofili o esordio con interessamento polmonare/parenchimale

Fig. 6: Attività di monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale da svolgere nel corso del follow-up a lungo termine del paziente con HES.

DOMANDE DI SCREENING E DI AUTOMONITORAGGIO PER PAZIENTI E MMG



Ha eseguito un emocromo nell'ultimo anno? C'è stato un aumento di eosinofili?



Ha avuto difficoltà di respiro?



Ha avuto dolori al petto, batticuore?



Ha notato una difficoltà ad eseguire le attività quotidiane?



Ha notato una variazione nei livelli di stanchezza?



Ha avuto lesioni sulla pelle?



Ha avuto disturbi digestivi/ intestinali?



Ha avuto vertigini?



Ha avuto formicolio?



Ha avuto disturbi visivi?

BIBLIOGRAFIA

1. Klion AD, et al. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:179-209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756.
2. Caminati M, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndromes and rare dysimmune conditions associated with hyper-eosinophilia in practice: An innovative multidisciplinary approach. *World Allergy Organ J*. 2024 Jul 25;17(8):100928. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100928.
3. Shomali W, et al. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 May;99(5):946-968. doi: 10.1002/ajh.27287.
4. Groh M, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Apr 30;18(1):100. doi: 10.1186/s13023-023-02696-4.
5. Valent P et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):47-59. doi: 10.1111/all.15544.
6. Caminati M, Brussino L et al. Managing Patients with Hypereosinophilic Syndrome: A Statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (SIAAIC). *Cells*. 2024 Jul 11;13(14):1180. doi: 10.3390/cells13141180.
7. <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-ipereosinofila>
8. Mikhail ES, et al. Hypereosinophilic Syndrome. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 38261702.
9. Requena G, et al. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1447-1451. doi: 10.1002/iid3.495.
10. Farruggia P, et al. Hypereosinophilic syndrome in childhood: clinical and molecular features of two cases. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Apr-May;26(3):129-35. doi: 10.1080/08880010902773024.
11. Ogbogu PU, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1319-25.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022.
12. [https://www.orpha.net/it/disease/detail/168956#:~:text=La%20sindrome%20da%20ipereosinofila%20\(HES,eosinofilia%20ai%20tessuti/organi.&text=La%20prevalenza%20non%20%C3%A8%20nota.](https://www.orpha.net/it/disease/detail/168956#:~:text=La%20sindrome%20da%20ipereosinofila%20(HES,eosinofilia%20ai%20tessuti/organi.&text=La%20prevalenza%20non%20%C3%A8%20nota.)
13. Requena G, et al. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug;10(8):2125-2134. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.034.
14. Taurisano G, et al. Hypereosinophilia: clinical and therapeutic approach in 2025. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2025 Aug 1;25(4):258-268. doi: 10.1097/ACI.0000000000001078
15. Mepolizumab – RCP AIFA (<https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/3438/farmaci/44648/stampati?ts=RCP>)
16. Roufosse F, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1397-1405. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
17. Prednisone – RCP AIFA (<https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/813/farmaci/43411/stampati?ts=RCP>)



Sponsor dell'iniziativa è GSK. GSK non ha avuto alcun ruolo nella review dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da IQVIA e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità.

