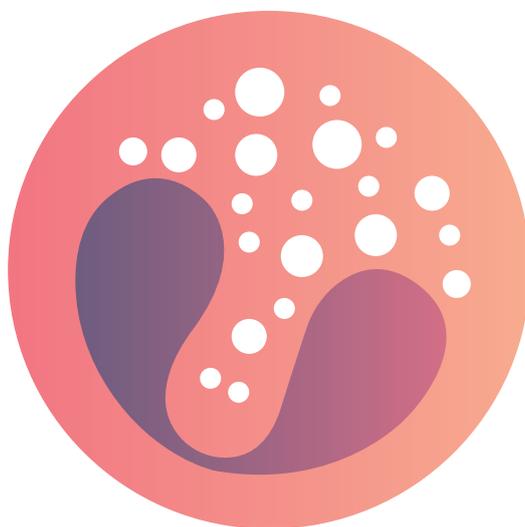




SINDROME IPEREOSINOFILA

**Documento di valutazione preliminare
per la richiesta di un codice di esenzione
univoco di malattia rara
per la sindrome eosinofila (HES)**



Documento redatto da **Osservatorio Malattie Rare**
Editore **Rarelab Srl**

Il presente documento è stato realizzato a cura dell'Osservatorio Malattie Rare - O.Ma.R., con il contributo delle Associazioni di pazienti. Sponsor dell'iniziativa è GSK. GSK non ha avuto alcun ruolo nella review dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da Rarelab s.r.l. e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità.

Tali contenuti, riportati nel documento, non sono riproducibili senza espressa autorizzazione di Rarelab srl, via Ventiquattro maggio 46, Roma, in qualità di editore dell'Osservatorio Malattie Rare - O.Ma.R.

©**Osservatorio Malattie Rare**

INDICE

1. Metodo di lavoro	p. 04
2. Definizione della sindrome ipereosinofila	p. 06
3. Classificazione delle sindromi ipereosinofile	p. 06
4. Epidemiologia generale	p. 07
5. Stima dei pazienti italiani	p. 07
6. Diagnosi differenziale	p. 08
7. Valutazione diagnostica: prestazioni necessarie e appropriate per definire il quadro patologico	p. 08
8. Trattamento	p. 09
9. Qualità di vita	p. 10
10. La presa in carico multidisciplinare e la necessità di fare Rete	p. 11
11. Prospettive future	p. 12
Bibliografia essenziale	p. 13

Documento di valutazione preliminare per la richiesta di un codice di esenzione univoco di malattia rara per la sindrome eosinofila (HES)

Coordinamento: **Osservatorio Malattie Rare**

Responsabili: **Enrico Orzes, Ilaria Vacca e Valentina Lemma**

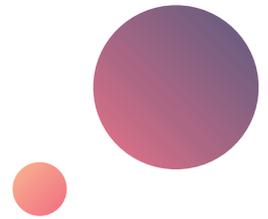
1. Metodo di lavoro

Il presente documento è il frutto finale di un percorso progettato con l'obiettivo di fissare le buone norme cliniche per la diagnosi e il trattamento della sindrome ipereosinofila (HES). Con il supporto dei più accreditati opinion leaders e dei medici di tutte le discipline coinvolte nella presa in carico del paziente con HES si è cercato di definire un modello riassuntivo dei comportamenti da adottare in attesa di un codice di esenzione univoco e rappresentativo per la patologia stessa.

La sindrome ipereosinofila, infatti, comprende un lungo e articolato insieme di condizioni per cui non esiste un codice di esenzione unico, prerequisito determinante per la corretta generazione di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) validi per una miglior gestione dei malati.

Il progetto ha previsto la composizione di un gruppo di esperti con cui si è instaurato un dialogo vertente sulle pratiche mediche in essere per la diagnosi e il trattamento della HES e indirizzato alla comprensione delle potenzialità derivanti dall'applicazione di un codice di esenzione univoco, superando anche le differenze regionali. Il gruppo di lavoro si è riunito in plenaria online due volte: il primo incontro si è svolto il **17 aprile** e il secondo il **10 ottobre 2024**. Obiettivo del primo incontro era fare chiarezza sulle pratiche utilizzate dagli specialisti che prendono in gestione i pazienti con HES, evidenziando eventuali criticità rispetto al percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale. Nel corso del secondo incontro la discussione inerente il codice di esenzione per la HES è stata estesa a una più ampia platea di soggetti interessati (alcuni coordinatori di Centri Malattie rare Regionali, rappresentanti dei pazienti, eventualmente membri di Società scientifiche coerenti con la tematica). Tutto ciò al fine di consolidare un solido e ben organizzato percorso di diagnosi e avvio alle cure.

Al termine di quest'opera di confronto è stato stilato il presente documento con l'intento di allargare la partecipazione alle Associazioni dei pazienti e ai rappresentanti dei Centri Malattie rare Regionali e consolidare il gruppo multidisciplinare di medici esperti, che hanno contribuito alla stesura della parte più tecnica del dossier, che potrà essere così inoltrato alla Commissione LEA, come atto formale di richiesta di un codice di esenzione univoco per la patologia.



Partecipanti ai board:

- **Emanuele Angelucci** - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova
- **Maria Bova** - AORN Cardarelli di Napoli
- **Massimo Breccia** - Azienda Policlinico Umberto I di Roma
- **Marco Caminati** - Dipartimento di Medicina, Università di Verona
- **Luisa Brussino** - A.O. Ordine Mauriziano Ospedale Umberto I di Torino
- **Matteo Emilio Dragani** - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova
- **Alessandra Iurlo** - Fondazione IRCCS Policlinico di Milano
- **Gaetano G. Loscocco** - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze
- **Fabrizio Pane** - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Napoli
- **Cristina Papayannidis** - Università degli Studi di Bologna
- **Umberto Semenzato** - Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
- **Angelo Vacca** - Università degli Studi di Bari
- **Giuseppe Limongelli** - Centro di Coordinamento Malattie Rare della Campania
- **Maurizio Scarpa** - Centro Regionale Malattie Rare, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia
- **Barbara Fasan** - paziente HES
- **Renato Leuzzi** - paziente HES
- **Italia Agresta** - APMARR APS (Associazione Nazionale Persone con Malattie reumatologiche e Rare)
- **Simona Barbaglia** - Associazione Respiriamo Insieme
- **Sandra Frateiacchi** - ALAMA (Associazione Liberi dall'Asma, Malattie Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare) APS
- **Roberta Giudice** - ESEO Italia
- **Mario Piccozza** - FederASMA e ALLERGIE Federazione Italiana Pazienti ODV
- **Francesca Romana Torracca** - APACS Associazione Pazienti Sindrome di Churg-Strauss

2. Definizione della sindrome ipereosinofila

L'**eosinofilia** è caratterizzata da un transitorio oppure persistente rialzo del valore degli eosinofili al di sopra del limite superiore di 500 cellule/mmc. Quando, invece, l'aumento degli eosinofili sale oltre 1500 cellule/mmc si parla di **ipereosinofilia**, una condizione che diventa grave se il numero di cellule supera il valore di 5000/mmc.

La **sindrome ipereosinofila (HES)**, invece, è una categoria di cui fa parte un ampio ed eterogeneo insieme di disturbi caratterizzati da un sostanziale e persistente aumento del livello degli eosinofili e dei mediatori di infiltrazione e da danno tissutale.

I principali criteri per la diagnosi di sindrome ipereosinofila sono:

- un valore di eosinofili superiore a 1500/mmc, confermato da due dosaggi svolti nell'arco di 6 mesi;
- una percentuale di eosinofili superiore al 20% di tutte le cellule nucleate nella sezione del midollo osseo;
- estesa infiltrazione tissutale da parte degli eosinofili;
- danno tissutale, provocato da un'estesa infiltrazione eosinofila dei tessuti con evidente deposizione extracellulare delle proteine dei granuli tipici degli eosinofili.

Inoltre, devono essere esclusi altri disturbi o cause secondarie in grado di provocare un aumento del livello degli eosinofili (soprattutto infezioni parassitarie, fungine, virali, malattie allergiche, immunologiche o reumatologiche o eosinofilie indotte da farmaci).

3. Classificazione delle sindromi ipereosinofile

Sulla base della valutazione iniziale del paziente, la sindrome ipereosinofila può essere classificata in 5 varianti clinicamente rilevanti: mieloproliferativa (che interessa circa il 30-35% dei pazienti), linfocitaria (5-10%), familiare (2-5%) e idiopatica (45-50%).

- La **variante mieloproliferativa** è caratterizzata da splenomegalia, incremento dei livelli sierici di vitamina B12 e infiltrazione midollare eosinofila; è annoverata tra le malattie mieloproliferative croniche e classificata come una patologia clonale eosinofila. La classificazione WHO 2008 distingue le neoplasie mieloidi caratterizzate da specifici riarrangiamenti genici: FIP1L1-PDGFR α , PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, JAK2. A questo gruppo appartiene anche la leucemia eosinofila cronica (CEL).
- La **variante linfocitaria** è caratterizzata clinicamente dal coinvolgimento della cute e dei tessuti molli; nel sangue periferico dei pazienti si rinvencono popolazioni di cellule T anomale (CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8-) che producono IL-5.
- La **variante familiare** è una malattia a trasmissione autosomica dominante presente già alla nascita e nella maggior parte dei casi asintomatica.

- 
- Infine, in assenza di cause clonali, congenite o secondarie i pazienti con un persistente rialzo del conteggio degli eosinofili sono inclusi nel gruppo delle **sindromi ipereosinofile idiopatiche**: si tratta di una condizione clinica persistente e inspiegabile, non accompagnata da una precisa sintomatologia. I pazienti con HES di significato incerto soddisfano i criteri per definire una ipereosinofilia, ma non hanno sintomi o dati di laboratorio che rivelino una patologia ereditaria, una risposta infiammatoria reattiva, una sottostante patologia immunologica o una neoplasia e non mostrano alcuna evidenza di danno d'organo eosinofilo-mediato. Alcuni di loro non riportano manifestazioni sintomatiche. Questa condizione può perdurare anche per anni, in assenza di terapia, e solo in una ridotta frazione (5%) di persone evolve verso una malattia ematologica o immuno-reumatologica.

4. Epidemiologia generale

La reale incidenza e la prevalenza delle sindromi ipereosinofile non sono note. 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) tra 0,36 e 6,3 per 100.000. Un più recente studio pubblicato sulla rivista Immunity, Inflammation and Disease (2021) riporta una **prevalenza annuale complessiva varia tra 0,15 e 0,89 per 100.000**. Infine, secondo una ricerca pubblicata nel 2022 sull'American Journal of Haematology che ha utilizzato l'International Classification of Disease for Oncology (v.3) e il codice 9964/3 (in cui è compresa la leucemia eosinofila cronica), il database SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ha rivelato che, dal 2004 al 2015, il tasso di incidenza di HES corretto per età era di circa **0,4 casi per 1.000.000**. Sebbene la HES si manifesti più comunemente tra i 20 e i 50 anni, sono stati segnalati alcuni casi in età pediatrica.

Ricordiamo infine che la sindrome ipereosinofila è provvista di un codice Orpha Code: **ORPHA:168956, nomenclatura riconosciuta a livello internazionale**.

5. Stima dei pazienti italiani

Con una **prevalenza stimata di 3 casi per 100 mila** su una popolazione italiana di circa 59 milioni di persone (dato 2022) si stima che in Italia vi siano circa **1800 pazienti** affetti da sindrome ipereosinofila. Tenendo conto delle proporzioni discusse e condivise durante l'incontro, circa **600** sarebbero quelli affetti da variante mieloproliferativa, **250** da variante linfocitaria, **50** con variante familiare e circa **900** affetti da sindrome ipereosinofila idiopatica.



6. Diagnosi differenziale

I pazienti con ipereosinofilia devono essere sottoposti ad accertamenti per stabilire l'eventuale presenza di danno d'organo e inquadrare correttamente la condizione, in un processo di diagnosi differenziale variabile a seconda dell'entità dell'ipereosinofilia.

Nei casi di eosinofilia da lieve a moderata, è lecito sospettare la presenza di **malattie infettive e parassitarie** pertanto si procede a una valutazione meticolosa della storia clinica del paziente, con eventuale documentazione di condizioni patologiche associate all'ipereosinofilia, l'assunzione di farmaci, lo storico dei viaggi - con un esame dettagliato e l'esecuzione di test parassitologici - e l'esclusione di altre eventuali patologie responsabili (linfomi, malattie infiammatorie intestinali).

Nel caso di manifestazioni da più moderate a gravi di HES, occorre sospettare la presenza di malattie ematologiche o neoplastiche. Tra queste figurano: la **leucemia eosinofila acuta**, che presenta un aumento del numero di eosinofili immaturi nel sangue periferico, nel midollo osseo o nei tessuti, accompagnati da un valore di blasti nel midollo superiore al 10%; la **leucemia mieloide cronica** che, a differenza della HES non provoca le complicazioni cliniche tipiche dell'eosinofilia e può essere identificata dal rilevamento del gene di fusione BCR:ABL; e la **mastocitosi sistemica con eosinofilia**, caratterizzata dall'associazione con mutazioni D816V nel gene KIT.

Infine, un altro elemento differenziale cruciale nel processo diagnostico dell'HES è la **granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)**, in precedenza nota come sindrome di Churg-Strauss, che si distingue dalla HES per la presenza di vasculiti.

7. Valutazione diagnostica: prestazioni necessarie e appropriate per definire il quadro patologico

La valutazione dei pazienti con ipereosinofilia deve dunque iniziare con un'**anamnesi** accurata e precisa, che identifichi le cause note e trattabili del fenomeno. Ciò include il dosaggio iniziale di una serie di esami ematochimici comprendenti: **emocromo, fosfatasi alcalina (ALP), transaminasi (AST e ALT), Gamma-Glutamil Transferasi (GGT), lattico-deidrogenasi (LDH), creatinina + EGFR, Proteina C Reattiva (PCR), creatinfosfochinasi (CPK), glicemia, proteine totali, elettroliti (Na, K, CL), dosaggio delle immunoglobuline (IgE totali e specifiche), vitamina B12, aldolasi, VES, fattore reumatoide, anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti antigeni nucleari estraibili (ENA), anticorpi anti citoplasma dei neutrofilici (ANCA), triptasi, troponina, PT, APTT e ricerca di ovuli e parassiti nelle feci su più campioni**. In fase di anamnesi vanno valutate anche le potenziali reazioni avverse ai farmaci, comprese quelle associate agli integratori naturali.

Più di un terzo dei pazienti manifesta segni e sintomi dermatologici: di questi, circa il 25% erano polmonari, seguiti da quelli gastrointestinali (14%), cardiaci (5%) e neurologici (4%).

Ciò significa che devono essere eseguite ulteriori **indagini diagnostiche strumentali e di imaging** che includono **elettrocardiogramma, ecocardiogramma, test di funzionalità polmonare** (prove di funzionalità respiratoria, broncoscopia, BAL, biopsia transbronchiale), **radiografia del torace, TC del torace ad alta risoluzione, ecografia addominale, eco-doppler arterioso arti superiori, PET, RMN ed eventuale TAC total body**. Devono essere inoltre eseguite le biopsie osteo-midollari per l'analisi morfologica, citogenetica e immunofenotipica dei campioni per procedere alla diagnosi differenziale delle diverse mielodisplasie associate a ipereosinofilia (vedi diagnosi differenziale).

La valutazione ematologica per le forme mieloproliferative richiede l'**ibridazione in situ a fluorescenza (FISH per la delezione di CHIC2) o il test RT-PCR** su sangue periferico per la ricerca della mutazione FIP1L1-PDGFR. L'**analisi citofluorimetrica** è necessaria per rilevare specifici fenotipi di linfociti T (CD3, CD4 e CD8); è importante eseguire un'analisi del **cariotipo accompagnata da studi molecolari per rilevare la presenza di geni di fusione, come FGFR1 e PDGFRB, nonché di altre mutazioni, tra cui BCR-ABL1, JAK2 e KIT**.

La valutazione dei riarrangiamenti clonali della catena gamma del recettore delle cellule T e l'**immunofenotipizzazione linfocitaria** (ricerca dei fenotipi CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8- e CD4+CD7-) sono essenziali per la diagnosi della variante linfocitaria. Nel caso in cui vengano a mancare riscontri per le condizioni poc'anzi descritte si parla di **sindrome ipereosinofila di incerto significato** o, qualora sia presente danno d'organo, **sindrome ipereosinofila idiopatica**.

A un mese dalla diagnosi è suggerita una visita di controllo. I successivi controlli si eseguono circa **ogni 4 mesi (3 volte all'anno)**, eseguendo le indagini appropriate - tra quelle indicate - a seconda delle condizioni del paziente.

8. Trattamento

La necessità di trattamento dipende dalla causa dalla gravità della malattia: un riscontro di ipereosinofilia associato a compromissione di organi o tessuti richiede un trattamento che ha come finalità la riduzione della conta degli eosinofili, il miglioramento dei sintomi della malattia e la prevenzione della progressione della malattia.

Nel caso di HES grave, il trattamento prevede la somministrazione di alte dosi di **glucocorticosteroidi** (prednisone o metilprednisolone) per via endovenosa. Nella gran parte dei pazienti il trattamento produce una risposta già dalle prime fasi di malattia (entro le prime 24 ore si dovrebbe osservare una riduzione del 50% della conta degli eosinofili). Nel caso, invece, di una HES stabile clinicamente la scelta del trattamento dipende dalla variante identificata: in base ad alcuni studi la terapia di mantenimento con glucocorticosteroidi è stata sostenuta per un minimo di 2 mesi fino a un massimo di 20 anni.

La terapia con **idrossiurea** subentra in seconda linea per gli individui che non rispondono alla monoterapia con glucocorticoidi. Questo farmaco agisce sulla produzione a livello midollare degli eosinofili perciò ha un impatto minore sugli eosinofili periferici ed è meno adatto in caso sia necessaria una diminuzione acuta della conta degli eosinofili.



L'idrossiurea può essere prescritta in monoterapia o in terapia di combinazione con prednisone. **L'interferone-α** (IFN-α) agisce sugli eosinofili, inibisce la proliferazione delle cellule T CD4 e la produzione di IL-5 da parte delle cellule T CD3-CD4+ *in vitro*. Precedenti studi ne hanno dimostrato la fattibilità quale opzione di trattamento, in particolare se usato insieme ai glucocorticoidi tuttavia, per la possibilità di insorgenza di effetti collaterali, non ne è raccomandato l'uso per la variante linfocitaria.

L'**imatinib mesilato** è raccomandato per il trattamento di pazienti affetti dalla **variante mieloproliferativa** con mutazioni nei geni ABL, c-KIT, PDGFRA e PDGFRB. Tale variante mieloproliferativa rappresenta circa il 5-10% dei casi.

Nei casi di HES secondaria, il trattamento dovrebbe essere diretto ad affrontare la causa sottostante.

Infine, considerato il ruolo decisivo della citochina IL-5 per la differenziazione e la sopravvivenza degli eosinofili, sono stati valutati negli anni diversi anticorpi monoclonali in grado di inibirne l'effetto: tra di essi **mepolizumab**, **reslizumab** e **benralizumab**.

Solo mepolizumab è attualmente autorizzato all'immissione in commercio e rimborsato in Italia. Si tratta quindi dell'unico trattamento disponibile per i pazienti.

9. Qualità di vita

Una grossa parte dei pazienti affetti da sindrome ipereosinofila presenta una **lieve leucocitosi** (modesto aumento dei globuli bianchi) con un rialzo degli eosinofili, accompagnati da sintomi generici tra cui rash cutaneo, prurito, febbre, astenia, anoressia e vasculite leucocitoplastica con la comparsa di macchie rosse sulle gambe. In altri casi si presentano varie combinazioni di sintomi e di segni di danno d'organo mediato dagli eosinofili. Tra le principali **manifestazioni cardiache** c'è la miocardite eosinofila (fino al 90% dei pazienti) con sindromi ischemiche o infiltrazioni eosinofile del miocardio.

A livello dei **vasi sanguigni** gli eosinofili producono necrosi e possono essere causa di tromboembolie cerebrali, encefalopatie e neuropatie periferiche, oltre che trombosi (ictus ischemico oltre che emorragico). Il **coinvolgimento polmonare** è piuttosto comune, con gli eosinofili che infiltrano i capillari degli alveoli polmonari determinando un ispessimento degli alveoli con insorgenza di dispnea e un calo del livello di ossigenazione. Spesso si osservano fibrosi, insufficienza cardiaca o embolia polmonare. A livello del tratto digerente si può osservare l'insorgenza di **gastriti eosinofile**, enteriti o coliti con perdita di peso, dolori addominali, vomito e diarrea grave. Infine, il **coinvolgimento epatico** può produrre epatite cronica attiva, oppure lesioni focali epatiche, o colangiti eosinofile.

Tutto ciò indica con chiarezza **l'impatto sulla qualità di vita del paziente che deve convivere spesso a lungo con le manifestazioni della malattia prima di individuarne l'origine**. La sindrome ipereosinofila idiopatica risulta particolarmente difficile da diagnosticare proprio per la sua presentazione clinica eterogenea e per la mancanza di esami diagnostici specifici o test di laboratorio in grado di confermarne in maniera inequivocabile la presenza e, ancora più, per distinguerla da altre entità. A confermare questo problema sono le storie di due pazienti intervenuti all'incontro a porte chiuse del 10 ottobre 2024.

10. La presa in carico multidisciplinare e la necessità di fare Rete

Considerata l'eterogeneità clinica delle sindrome ipereosinofile e il coinvolgimento di vari specialisti medici nei diversi momenti del cammino diagnostico e terapeutico appare prioritario organizzare la presa in carico attraverso la creazione di gruppi multidisciplinari che includano specialisti di tutte le discipline interessate e operino con approccio trasversale. Questo per poter intercettare con la massima tempestività i pazienti. Tutti i medici coinvolti nella diagnosi di sindrome ipereosinofila - dal reumatologo, all'allergologo fino all'ematologo, al gastroenterologo, all'immunologo e allo pneumologo - dovrebbero essere allertati e, attraverso uno specifico codice di identificazione (idealmente basato sull'esame ematocromocitometrico), si può immaginare di definire il percorso diagnostico da svolgere: in tal modo diventa possibile fare riferimento al clinico esperto in base alla propria competenza a seconda della problematica clinica evidenziata.

Per fare ciò occorre prima di tutto sensibilizzare i medici specialisti sulla patologia e condividere i criteri di riconoscimento delle sindromi ipereosinofile, soprattutto con i medici di medicina generale che possono sospettare la malattia e inviare il paziente dallo specialista.

Prerequisito indispensabile per organizzare modelli di presa in carico dei pazienti è la creazione di reti di collegamento, con percorsi chiari e finemente strutturati. Le malattie rare, come le sindromi ipereosinofile, sono quasi diecimila e ognuna presenta una determinata complessità clinica perciò si rende necessario che le Regioni identifichino al loro interno i centri di riferimento in cui si può effettuare la diagnosi e dove si realizza la presa in carico con l'erogazione del miglior trattamento possibile per i pazienti.

Per poter sostenere il concetto di Rete è importante stabilire percorsi dedicati alle specifiche patologie o a gruppi di patologie: le linee guida sono documenti attraverso cui si identificano tutti i passaggi necessari per la diagnosi, il trattamento e l'assistenza al paziente. Poterle applicare a livello territoriale significa conoscere bene il territorio e questo compito è demandato alle Regioni proprio mediante la creazione di gruppi multidisciplinari che si facciano carico dei pazienti insieme alle Associazioni attraverso le quali questi possono far sentire la loro voce in tema di diritti di salute. Infine, non va trascurato il valore della formazione ai medici e alle figure non sanitarie chiamate a far parte delle reti, e dell'informazione ai pazienti e ai loro familiari.



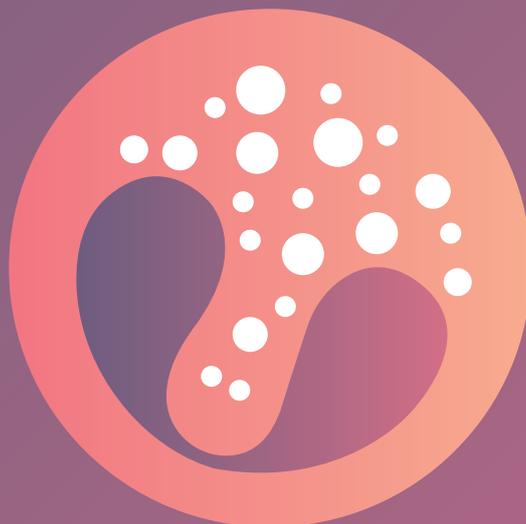
11. Prospettive future

- Stabilire un codice di esenzione univoco per le sindromi ipereosinofile che aiuti la creazione di gruppi multidisciplinari all'interno dei quali la presa in carico dei malati si realizzi in maniera tempestiva e senza ritardi, con un più rapido accesso ai trattamenti;
- Diffondere la conoscenza sulla malattia e favorire una visione multidisciplinare della stessa;
- Promuovere la creazione di un'associazione di pazienti specifica per le sindromi ipereosinofile che organizzi i pazienti in maniera tale da lavorare insieme per ottenere riconoscimenti a livello nazionale.



Bibliografia essenziale

- Cushid MJ et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine*, 1975; 54(1): 1-27
- Ogbogu PU et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124(6):1319-25.e3. PMID: 19910029
- Crane MM et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(1):179-81. PMID: 20639012
- Rolla G, Fornero M. Ipereosinofilia e sindromi ipereosinofile. 2014. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 04;14-24
- Requena G et al. The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom. *Immun Inflamm Dis*, 2021; 9(4):1447-1451. PMID: 34293251
- Shomali W et al. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 2022; 97:129-148
- Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022(1):47-54. PMID: 36485140
- Valent PK et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*, 2023; 78(1):47-59. PMID: 36207764
- Thomsen GN et al. The multidisciplinary approach to eosinophilia. 2023. *Frontiers in Oncology* 13:1193730
- Mikhail ES, Ghatol A. Hypereosinophilic Syndrome. 2024. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 38261702
- Caminati M et al. Idiopathic hypereosinophilic syndromes and rare dysimmune conditions associated with hyper-eosinophilia in practice: An innovative multidisciplinary approach. *World Allergy Organization Journal* (2024): 17:100928
- Sito Osservatorio Malattie Rare, Focus Sindrome ipereosinofila: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/sindrome-ipereosinofila>



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