

# 과호산구증가증 분류와 치료의 최신지견

박찬선,<sup>1</sup> 이상표<sup>2</sup><sup>1</sup>인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과, <sup>2</sup>가천대학교 길병원 내과

## Recent advances in the classification and management of hypereosinophilia

Chan Sun Park,<sup>1</sup> Sang Pyo Lee<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Numerous disorders and etiologies may underlie increased eosinophil counts. Hypereosinophilia (HE) is defined as a peripheral blood eosinophil count greater than 1,500/mm<sup>3</sup> and may be potentially harmful because of tissue damage. Hypereosinophilic syndrome (HES) also represents a heterogeneous disorder characterized by persistent HE with the evidence of organ dysfunction, clinical symptoms, or both caused by eosinophilia. The refining criteria and subclassification of HE and HES are currently being revised on cellular and molecular based diagnostic methods. Initial approaches focus on evaluating various underlying causes, including helminthic infections, adverse drug reactions, allergic diseases, and neoplastic diseases. When secondary causes of HE are excluded, the workup should proceed to the evaluation of primary/clonal bone marrow disease, including fip 1-like 1-platelet driven growth factor receptor alpha (FIP1L1-PDGFRα) mutation. Concurrently, if the patient has symptoms and signs, organ damage or dysfunction must be evaluated. Although, corticosteroids are the mainstay of therapy in confirmed HES, imatinib is considered a definitive treatment for FIP1L1-PDGFRα, platelet driven growth factor receptor beta rearranged HE and HES. In this article, we discuss recent advances in the classification of and practical approaches to HE and HES. In addition, we introduce several promising therapies for HE and HES. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:387-395)

**Keywords:** Hypereosinophilic syndrome, FIP1L1-PDGFRα, Molecular targeted therapy


## 서론

호산구는 고도로 분화된 과립구로 기생충 감염에 대한 방어와 알레르기 과민반응에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 최근에는 적응면역, 선천면역뿐만 아니라 장기의 발생과 복구 및 항상성의 유지 등 다양한 병태 생리에도 관여하고 있음이 밝혀졌다.<sup>1</sup> 호산구 과립에서 분비되는 물질들은 세포 독성을 가지고 있으며, 활성화된 호산구는 사이토카인, 케모카인, 지질유래 물질 등과 같은 다양한 염증 매체들을 생성하여 분비한다.<sup>2,3</sup> 호산구의 생성과 분화 및 체내 분포에는 interleukin (IL)-3, IL-5, granulocyte-macrophage stimulation factor (GM-CSF) 등의 사이토카인이 관여하며, 이 중 IL-5가 가장 중요한 역할을 한다.<sup>1-3</sup>

일반적으로 말초혈액 1 μL당 호산구가 500개 이상인 경우를 호산구증가증으로 정의하며, 호산구의 수에 따라 경증(500-1,500

cells/μL), 중등증(1,500-5,000 cells/μL), 중증(≥ 5,000 cells/μL)으로 분류한다.<sup>4,5</sup> 한편, 혈액 내 호산구증가증의 유무와 상관없이 조직에서 호산구 침윤이 증가하는 경우도 있다. 경증 호산구증가증은 조직을 침범하는 경우가 극히 드물며 대부분 치료를 요하지 않는다. 하지만, 일부 환자에서 중등도 이상의 호산구증가증이 지속되기도 하는데, 이러한 경우에는 호산구 침윤에 의한 조직 손상과 장기 부전이 발생할 수 있다.

1975년 Chusid 등<sup>6</sup>에 의하여 제시된 특발성 과호산구증가증후군(idiopathic hypereosinophilic syndrome, iHES)의 진단 기준은 (1) 호산구증가증을 유발할 만한 다른 원인을 찾을 수 없고, (2) 6개월 이상 지속되는 1 μL당 1,500개 이상의 말초혈액 호산구증가증이 있으며, (3) 호산구의 장기 침범으로 인한 조직 손상이나 기능 장애가 동반되는 것으로 현재까지도 사용되고 있다. 하지만, 과호산구증가증후군은 임상 양상과 예후 및 치료 약물에 대한 반응이 다

Correspondence to: Sang Pyo Lee  <http://orcid.org/0000-0002-6181-0766>  
Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea  
Tel: +82-32-460-3204, Fax: +82-32-469-4320, E-mail: allergy21@hotmail.com  
Received: September 2, 2015 Revised: September 10, 2015 Accepted: September 12, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

양하고, 분자생물학적, 세포유전학적, 면역학적 발전에 의해 호산구증가증의 발병 기전이 여러 가지임이 밝혀지면서 “특발성 과호산구증가증후군”으로 통칭하는 것이 어려워졌다. 이에 따라 호산구 관련 질환에 대한 개념을 정리하고 새로운 분류체계를 마련하고자 하는 시도와 함께 과호산구증가증후군의 치료 약물에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

호산구증가증은 다양한 기저 질환과 관련되어 발생하며 기생충 감염, 알레르기 질환, 약물 유해반응이 가장 흔한 원인이다. 본 종설에서는 최근 새롭게 제안된 호산구 관련 질환의 정의와 분류 체계를 중심으로 과호산구증가증의 진단적 접근과 치료를 알아보고 새로운 약제들을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. 과호산구증가증

2011년 호산구 질환에 대한 working conference에서는 다양한 분야의 전문가들이 모여 호산구증가증과 관련된 용어의 개념을 정리하고 새로운 분류체계를 마련하였다(Table 1).<sup>7</sup> 과호산구증가증(hypereosinophilia, HE)은 말초혈액검사에서 1  $\mu$ L당 1,500개 이상의 호산구증가증이 4주 간격으로 2회 이상 확인되거나, 조직 검사에서 과다한 호산구의 침윤이 발견되는 경우로 정의한다. 하지만, 즉각적인 치료를 요하는 장기 손상이 발생한 경우에는 기간과 관계 없이 진단이 가능하다. 조직 과호산구증가증은 (1) 골수 조직에서 호산구분율이 전체 유효세포의 20% 이상을 차지하거나, (2) 병리

학적으로 조직 내 광범위한 호산구 침윤이 관찰되거나, (3) 호산구의 침윤 유무에 상관없이 조직에서 호산구 과립 단백질의 뚜렷한 침착이 관찰될 때로 정의된다.

과호산구증가증(HE)은 원인에 따라 4가지의 아형(variant)으로 분류하며 유전성(가족성) 과호산구증가증(familial HE, HE<sub>FA</sub>), 이차성(반응성) 과호산구증가증(reactive HE, HE<sub>R</sub>), 일차성(종양성) 과호산구증가증(neoplastic HE, HE<sub>N</sub>) 및 임상적 중요성이 확인되지 않는 과호산구증가증(undetermined significance HE, HE<sub>US</sub>)이다.

#### 1) 유전성(가족성) 과호산구증가증(familial HE, HE<sub>FA</sub>)

선천성(가족성) 과호산구증가증은 상염색체 우성으로 유전되는 매우 드문 질병이다. 출생 이후부터 중등증 이상의 호산구증가증이 지속되거나 대부분의 환자들은 무증상이다. 호산구의 활성화에 따른 조직 손상이 드물기 때문에 양호한 임상 경과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>8</sup>

#### 2) 이차성(반응성) 과호산구증가증(reactive HE, HE<sub>R</sub>)

과호산구증가증의 대부분을 차지하며 다양한 기저질환과 관련되어 발생한다. 여러 가지 기전들이 제시되고 있지만 호산구 생성을 촉진하는 사이토카인의 분비 증가(특히, IL-5)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 기생충 감염, 알레르기 질환, 약물유해반응이 가장 흔한 원인이며, 바이러스/진균 감염, 만성 염증성 질환, 만성 이식편대숙주병(chronic graft-versus-host disease), 자가면역 질환, 부신 기능 저하 및 고형 종양과 일부 조혈세포 종양 등에서도

**Table 1.** Definition and classification of HE and HES

Proposed term	Proposed abbreviation	Definition and criteria
Hypereosinophilia	HE	> 1.5 Eosinophils $\times 10^9$ /L blood on 2 examinations (interval $\geq 1$ month) and/or tissue HE
Hereditary (familial) HE	HE <sub>FA</sub>	Familial clustering, no signs or symptoms of hereditary immunodeficiency, and no evidence of a reactive or neoplastic condition
Primary (clonal/neoplastic) HE	HE <sub>N</sub>	Underlying stem cell, myeloid, or eosinophil neoplasm, as classified by WHO criteria; eosinophils considered neoplastic cells
Secondary (reactive) HE	HE <sub>R</sub>	Underlying condition/disease in which eosinophils are considered nonclonal cells
HE of undetermined significance	HE <sub>US</sub>	No underlying causes HE, no evidence of familial, reactive or neoplastic condition/disorders and no end-organ damage attributable to HE
Hypereosinophilic syndrome	HES	(1) Criteria for peripheral blood HE fulfilled and; (2) organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE and; (3) exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage
Primary (neoplastic) HES	HES <sub>N</sub>	(1) Criteria for HE <sub>N</sub> fulfilled and; (2) end-organ damage attributable to HE, and (3) eosinophils are considered (or shown) neoplastic (clonal) cells
Secondary (reactive) HES	HES <sub>R</sub>	(1) Criteria for HE <sub>R</sub> fulfilled and; (2) end-organ damage attributable to HE*
Idiopathic HES	HES <sub>I</sub>	(1) Criteria for HE fulfilled and; (2) end-organ damage attributable to HE
Eosinophil-associated single organ disease		(1) Criteria of HE fulfilled and; (2) single-organ disease
Specific syndromes accompanied by HE		Specific syndromes in which the effect of eosinophilia remains unclear but the clinical presentation is distinct and accompanied by HE

Adapted from Valent P, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-12.e9,<sup>7</sup> with permission of Elsevier Ltd.

HE, hypereosinophilia; HES, hypereosinophilic syndrome; WHO, World Health Organization.

\*Sub variant: lymphoid variant HES (clonal T cells identified as the only potential causes).

과호산구증가증이 동반될 수 있다.<sup>8,9</sup>

전 세계적으로 기생충 감염이 과호산구증가증의 가장 흔한 원인이다. 기생충이 장관 내에만 머무르거나 완전한 포충낭의 형태로 존재하는 경우에는 드물지만, 기생충이 조직으로 침입하는 감염 초기와 유충 이행증(larva migrans)이 있을 때 혈액 내 호산구증가증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 일부 기생충 감염은 지속적인 과호산구증가증을 유발할 수 있는데, 분선충(*Strongyloides stercoralis*), 구충(hookworms), 회충(*Ascaris lumbricoides*), 간흡충(*Clonorchis sinensis*), 간질(*Fasciola hepatica*) 및 개회충(*Toxocara canis*)이 대표적인 예이다. 특히 국내에서는 개회충 감염률이 높으며, 유충이행증(larva migrans)에 의한 과호산구증가증과 과호산구증가증후군의 보고가 많아 주의가 필요하다.<sup>10-12</sup> 이 밖에도 일부 세균, human immunodeficiency virus (HIV), human T lymphotropic virus와 같은 바이러스 및 *Aspergillus*와 *Coccidioidomycetes* 등의 진균 감염에서도 과호산구증가증이 동반될 수 있다.

알레르기 질환은 호산구증가증의 흔한 원인 중 하나이지만 대부분 경증 호산구증가증이며, 말초혈액 이외에 콧물과 객담에서도 호산구 증가 소견이 발견되기도 한다. 하지만, 기관지 폐 아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis)이나 처그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)의 경우에는 거의 모든 환자가 기관지 천식의 병력을 가지고 있으며 지속적인 호산구증가증이 동반된다. 따라서 조절이 잘 되지 않는 천식 환자에서 과호산구증가증이 발견될 경우에는 이들 질환의 감별이 필요하다. 또한 일부 중증의 아토피 피부염 환자에서 과호산구증가증이 관찰되기도 한다.

약물에 의한 호산구증가증은 비교적 흔하다. 대부분은 검사에서 우연히 발견되지만 일부 환자에서는 장기 특이 합병증이 발생하거나 전신 증상이 나타나기도 한다. 예를 들면 sulfasalazine, nitrofurantoin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)는 호산구 폐 침윤이 발생하는 경우가 많으며 반합성 페니실린, 세팔로스포린, NSAIDs, sulfonamides, phenytoin, allopurinol 등은 급성 신우신염을 유발할 수 있다. 한편, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, or drug induced hypersensitivity syndrome) 증후군에서는 과호구증가증과 함께 발열, 발진 등의 전

신 증상과 간염, 신우신염, 폐렴, 심근염 등 다양한 장기 부전이 발생한다.<sup>13,14</sup> 주요 약물은 Table 2에 정리하였다.

다양한 악성 종양에서도 과호산구증가증이 동반되는 것으로 알려져 있다. 특히 고형 종양의 경우에 종양 조직 주변에서 호산구 침윤이 관찰되기도 한다. 악성 종양과 동반된 호산구증가증의 발생 기전은 몇 가지로 알려져 있으며 종양 세포 괴사에 의한 호산구 주성 반응과 종양 세포의 골수 침범에 의한 호산구 생성 촉진 및 종양 자체에서 IL-3, IL-5, GM-CSF 등을 분비하는 것 등이다.<sup>15</sup> 신장암, 부신암, 갑상선암, 간암, 담낭암, 췌장암, 유방암 등에서 과호산구증가증이 보고되었으며, 호지킨병, B- 또는 T-림프종/백혈병, 랑게르한스세포조직구증(Langerhans cell histiocytosis), 전신비만세포증(systemic mastocytosis) 등과 같은 조혈 세포 종양에서도 과호산구증가증이 동반될 수 있다. 특히, 조혈 세포 종양과 동반된 과호산구증가증의 경우, 일차성(클론성) 호산구의 증식이 아닌지 감별하는 것이 중요하다.

### 3) 일차성(종양성) 과호산구증가증(neoplastic HE, HE<sub>N</sub>)

다양한 혈액종양 질환에서 호산구증가증이 동반되며 호산구 클론에 의해 과호산구증가증이 발생할 수 있다. 2003년 과호산구증가증이 동반된 골수증식 질환 환자에서 imatinib 치료가 크게 성공을 거두면서 fip 1 like 1-platelet driven growth factor receptor alpha (FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , F/P) 융합 유전자에 의해 만들어진 새로운 kinase가 클론성 과호산구증가증 발생과 밀접하게 관련되어 있음이 밝혀졌다.<sup>16</sup> 이후로 세포분자학적, 유전학적 진단과 치료의 발전과 더불어 2008년 World Health Organization에서는 조혈 세포 종양의 분류에 PDGFR $\alpha$ , platelet driven growth factor receptor beta (PDGFR $\beta$ ), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) 유전자 변이와 과호산구증가증이 동반된 골수성/림프구성 종양을 새로운 범주로 추가하였다.<sup>17</sup> 또한, 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms)에서 위의 유전자 변이 없이 만성 호산구성 백혈병의 기준(모세포가 말초혈액 내 2% 이상, 골수에서 5%–19%를 차지하는 경우)을 만족하는 경우를 chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified로 정의하였다.<sup>17</sup>

**Table 2.** Medications commonly associated with eosinophilia and drug induced hypersensitivity syndrome

Class	Drug
Antibiotics	Penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, tetracyclines, minocycline, vancomycin, doxycycline, linezolid, nitrofurantoin, metronidazole
Antiepileptics	Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, lamotrigine, valproate, oxacarbazepine
Antidepressants	Desipramine, amitriptyline, fluoxetine
Antiinflammatories	Piroxicam, naproxen, diclofenac, ibuprofen
Antihypertensives	Hydrochlorothiazide, $\beta$ -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors
Sulfonamides/sulfones	Dapsone, sulfasalazine, trimethoprim-sulfamethoxazole
Others	Abacavir, nevirapine, allopurinol, ranitidine, cyclosporine, hydroxychloroquine



#### 4) 임상적인 중요성이 확인되지 않는 과호산구증가증(undetermined significance HE, HE<sub>US</sub>)

과호산구증가증이 있으나 기저질환이나 원인을 찾을 수 없으며 장기 침범이나 손상이 없는 경우를 임상적 중요성이 확인되지 않는 과호산구증가증(HE<sub>US</sub>)으로 정의한다. 이는 과거 “unexplained eosinophilia” “idiopathic eosinophilia” “chronic idiopathic eosinophilia”를 대신하는 새로운 개념이라고 할 수 있다. 여기서 주목해야 할 점은 이 분류는 최종 진단이 아닌 잠정 진단이기 때문에 기저질환(반응성 과호산구증가증 또는 종양성 과호산구증가증)을 배제하기 위한 면밀한 문진과 검사가 필요하며, 향후 과호산구증가증후군으로 진행하는지를 지속적으로 평가해야 한다. 향후 이 아형에 해당하는 환자들의 실제적인 관리와 예후에 대한 연구들이 필요하다.<sup>7</sup>

## 2. 과호산구증가증후군

### 1) 과호산구증가증후군의 정의와 분류

과호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)은 과호산구증가증(HE)이 있으면서 명확한 장기 침범이 발생하는 경우로 정의할 수 있다. 단, 단일 장기에만 국한된 경우, 예를 들어 호산구성 폐 질환 또는 호산구성 위장관염 등은 제외한다. 호산구에 의한 장기 손상은 매우 다양하며 명확한 진단 기준이 없었으나 2011년 working conference에서 (1) 조직 섬유증(폐, 심장, 소화관, 피부 등), (2) 혈전증/색전증, (3) 피부 홍반, 혈관부종, 궤양, 습진, (4) 만성적이거나 반복적인 신경학적 이상을 나타내는 말초 또는 중추 신경병증, (5) 간, 췌장, 신장 등의 침범 중 한 가지 이상을 만족할 때로 정의하였다. 하지만, 일부 환자에서는 과호산구증가증과 임상 증상 사이의 인과관계를 명확하게 알기 어렵거나 비특이적인 전신 증상을 호소하기도 한다. 이러한 경우에는 과호산구증가증후군의 치료로 해당 증상이 호전되는지를 확인하여 호산구에 의한 조직 침범을 간접적으로 증명할 수 있다. 과호산구증가증후군도 과호산구증가증과 마찬가지로 원인에 따라 일차성/종양성 과호산구증가증에 동반되는 경우(primary/neoplastic HES, HES<sub>N</sub>)과 이차성/반응성 과호산구증가증과 동반되는 경우(secondary/reactive HES, HES<sub>R</sub>)로 분류한다(Table 1). 특정 T 세포에서 CD3-/CD4+의 이상 표현형(aberrant phenotype)이 발견되거나, 단일 클론성 T 세포의 증식이 확인되어 특발성 과호산구증가증의 한 가지 아형으로 분류되었던 림프구 아형 과호산구증가증후군(lymphoid variant of HES<sub>R</sub>)은 이차성/반응성 과호산구증가증에 포함하였다.<sup>7</sup> 한편 골수증식성 아형 과호산구증가증후군(myeloproliferative variant HES)은 혈청 vitamin B<sub>12</sub> 증가, 간/비대증대, 심장 침범과 섬유화, 빈혈, 혈소판 감소증, 말초혈액의 골수 전구 세포 발견 등 골수증식 질환과 유사하며 F/P 융합유전자가 발견 빈도가 높다는 특징을 가지고 있어,<sup>18</sup> 새로운 분류를 고려하면 일차성/종양성 과호산구증가증(prima-

ry/neoplastic HES, HES<sub>N</sub>)에 해당된다고 할 수 있다. 마지막으로 자세한 문진과 검사를 통하여 원인 질환이 배제되었을 때를 특발성 과호산구증가증후군(iHES)으로 정의한다. 이 밖에 과호산구증가증이 동반되지만 호산구증가증의 원인과 호산구가 해당 질환에 미치는 영향을 규명하기 어려운 몇 가지 질환들을 따로 구분하여 분류할 것을 제시하였고 Gleich syndrome, Churg-Strauss syndrome, eosinophilia myalgia syndrome, Omenn syndrome, hyper-IgE syndrome 등이 이에 해당한다.

### 2) 과호산구증가증후군의 임상 양상

과호산구증가증후군의 임상 양상은 매우 다양하다. 전체 환자의 약 70%는 20-50대의 성인기에 시작되며 남성에서 높은 빈도로 발생한다. 말초혈액 내 호산구분율은 약 30%-70% 정도로 188명의 환자를 후향적으로 분석한 연구에서는 평균 최대 호산구 수가 6,600/mm<sup>3</sup> (1,500-400,000/mm<sup>3</sup>)인 것으로 나타났다.<sup>19</sup> 다양한 혈액학적 이상이 함께 발견되는데 약 50%의 환자에서는 빈혈이 동반되며 혈소판 감소증의 빈도가 혈소판증가증보다 높은 것으로 알려져 있다.<sup>20</sup> 임상 증상은 위약감, 피로, 기침, 호흡곤란, 근육통과 피부병변, 발열, 비염 등으로 매우 다양하다. 장기 침범은 연구자마다 약간의 차이를 보이지만, 피부, 심장, 신경, 호흡기, 비장, 간, 소화기 등의 순으로 보고되었다.<sup>19,21-23</sup> 피부 증상으로는 두드러기, 혈관부종, 가려움증, 구진 또는 결절성 병변 등이 발견된다. 심장 침범은 기간에 따라 각기 다른 증상이 나타날 수 있다. 초기에는 심근 괴사에 의한 심근염이 발생하고 이후 판막침범, 혈전증과 관련된 증상이 나타나며 후기에는 심근섬유화에 의한 울혈성 심부전, 심근비후 또는 확장, 부정맥, 심내막 삼출 등에 의한 증상이 발생한다. 특히, 심막내심근섬유증(endomyocardial fibrosis), 강 내 혈전(intracavitary thrombi), 혈관 내 혈전증(intravascular thrombosis)은 매우 심각한 합병증으로 F/P 융합 유전자를 가지고 있는 경우에 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 신경계 증상으로 색전증 또는 혈전으로 인한 뇌병증이 발생할 수 있으며 일부 환자는 인지 장애와 말초 신경병증에 의한 증상을 호소하기도 한다. 호흡기 증상으로는 마른 기침이 가장 흔하고 일부 환자에서 기관지 과민성이 나타날 수 있다. 또한, 심장 침범에 의한 이차적인 호흡기 증상이 발생할 수 있다. 림프구 아형 과호산구증가증후군(lymphoid variant of HES<sub>R</sub>)의 경우에는 특징적으로 피부 병변과 혈관부종, 레이노 증후군이 흔하게 동반되는 반면, 심장, 신경, 호흡기, 비장 등의 침범은 적고 임상 경과가 양호하다.<sup>24</sup>

과거부터 과호산구증가증후군은 나쁜 예후를 가지고 있다고 알려져 있다. 치료하지 않는 경우 5년 생존율이 80%이며, 15년 생존율은 42%로 대부분이 심혈관계 합병증으로 사망하였다.<sup>25</sup> 하지만, 247명의 환자를 후향적으로 분석한 연구에서는 19년의 관찰 기간 동안 사망한 환자가 23명으로 확인되어 과거보다 높은 생존율을

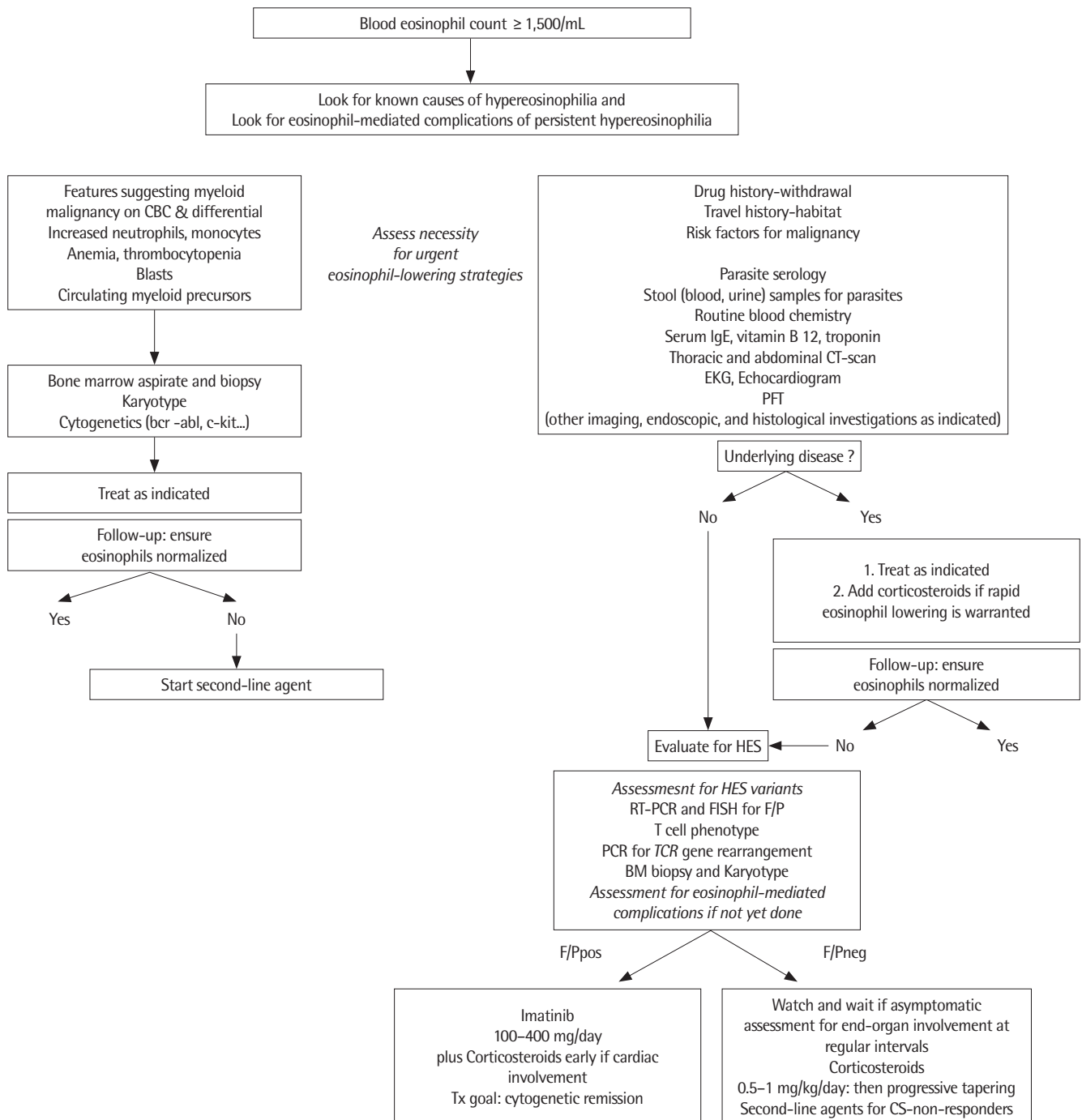
보고하였다.<sup>26</sup> 나쁜 예후를 나타내는 인자로는 빈혈, 울혈성 심부전, 혈소판감소증, 백혈구증가증( $>100,000$  cells/ $\mu$ L), 혈중 vitamin B12, tryptase, LAP (leukocyte alkaline phosphates)의 증가 등이 있으며, 좋은 예후 인자로는 혈관부종, 스테로이드에 대한 반응이 좋은 경우, 혈중 IgE 증가, 골수 증식성 질환에서 관찰되는 임상 증

상과 검사 소견이 동반되지 않는 경우이다.<sup>25-27</sup>

### 3. 과호산구증가증의 진단적 접근

#### 1) 중증도와 위급도 결정하기

과호산구증가증으로 진단된 경우에는 호산구증가증의 중증도



**Fig. 1.** Algorithm for diagnosis and treatment of hypereosinophilia. Adapted from Roufosse F, et al. J Allergy Clin Immunol 2010;126:39-44,<sup>18</sup> with permission of Elsevier Ltd. CBC, complete blood count; PFT, pulmonary function test; CT, computed tomography; EKG, electrocardiogram; FISH, fluorescent in situ hybridization; HES, hypereosinophilic syndrome; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; TCR, T-cell receptor; BM, bone marrow; CS, corticosteroids.

와 장기 손상의 여부를 평가하여 진단과 치료의 위급도를 결정하도록 한다. 만약 중증의 호산구증가증이 있거나, 주요 장기 침범 특히, 심장 또는 신경계 증상이 있을 때는 즉각적인 검사와 동시에 치료를 고려해야 하기 때문에 입원을 추천한다. 하지만, 우연히 발견되었고 무증상인 과호산구증가증의 경우에는 외래 진료를 통해 순차적으로 검사를 진행하도록 한다(Fig. 1).<sup>13</sup>

## 2) 이차적/반응성 원인 질환 배제하기

자세한 문진을 통해 약물 복용력, 여행력, 동물 생식력과 동반질환 등을 확인하고 이차성(반응성) 과호산구증가증을 배제하는 것이 중요하다. 약물 복용력을 확인할 때는 병원에서 처방받아 복용하는 약제뿐만 아니라, 처방전 없이 약국에서 구입한 약물, 한약 및 건강 보조식품 등도 확인해야 한다. 특히, 약물 관련 과호산구증가증의 경우에는 호산구증가증 발생 수일에서 수개월 전부터 투여되었던 약물이 원인인 경우가 있기 때문에 약물의 복용 기간도 확인해야 하며 불필요한 약제는 가능한 모두 중단하도록 한다. 여행력과 생식 여부를 파악하여 기생충 감염의 가능성을 배제하는 것도 매우 중요하다. 해외 여행을 다녀온 경우에는 기생충 감염 가능성이 있는 환경에 노출된 적이 있는지, 오염된 음식과 음료를 섭취하였는지를 자세히 알아보아야 한다. 특히 국내에서는 야생 동물과 가축의 피, 간, 육회 및 갑각류와 민물 생선을 생식하는 경우가 많으나 환자의 자각이 없기 때문에 문진에 각별한 주의를 기울이도록 한다. 또한 천식, 아토피피부염 등 알레르기 질환, 자가면역 질환, 염증성 장 질환, 부신기능저하 및 악성 종양의 병력을 확인한다. 체계적인 신체 진찰은 과호산구증가증의 진단을 좁힐 수 있는 중요한 단계로 피부병변, 임파선 비대, 천명음, 심잡음, 간/비장 종대 등의 유무를 확인하도록 한다.

가장 먼저 시행해야 할 검사는 백혈구분획검사를 포함한 전체혈구계산과 호산구의 절대 수(absolute eosinophil count) 측정 및 기생충 대변검사와 항체 검사이다. 국내에서는 개회충에 의한 과호산구증가증과 과호산구증가증후군의 빈도가 매우 높기 때문에 *T. canis* enzyme-linked immunosorbent assay 검사를 반드시 포함하도록 한다. 하지만, 다른 기생충과의 교차반응을 나타낼 수 있으며, 과거 감염과 현재 감염을 구별할 수 없기 때문에 해석에 주의를 요한다. 또한 효소면역측정법을 이용한 분비배설 항원 특이 단백분획을 진단에 응용하여 볼 수 있다.<sup>28</sup> 한편, *Strongyloides* 감염이 의심되는 병력이 있는 경우에는 혈청검사를 시행한다. 이 밖에 일반화학검사, 염증 지표, 자가 항체, 혈청 총 IgE, HIV 혈청검사, troponin, vitamin B<sub>12</sub> 등도 기본 항목에 포함한다.<sup>7,17</sup>

## 3) 일차적/클론성 과호산구증가증에 대한 평가하기

일차성 과호산구증가증(HE<sub>R</sub>)을 유발할 만한 병력이나 임상 소견이 없고 상기 기본 검사에서 이상을 보이지 않으면 일차성/클론

성 과호산구증가증(HE<sub>N</sub>)을 감별해야 한다. 이를 위해 혈액도말검사를 통한 백혈구 모세포, 이형성 세포의 유무를 확인하고 말초혈액에서 F/P 융합 유전자검사를 시행한다. 만약 상기 검사가 불가능하면 혈청 tryptase를 측정하여 골수증식 질환을 간접적으로 확인하여 볼 수 있다.<sup>29</sup>

원칙적으로 이차적인 원인을 배제하였거나 조혈 세포 질환이 의심되는 경우에는 골수검사를 시행하도록 되어 있으나, 실제 임상에서 모든 환자에게 골수검사를 실시하는 것은 어렵다. 하지만, 빈혈, 혈소판 증가/감소증, 비만 세포증, 단핵구증가증이 동반되거나, 말초혈액도말검사서 미성숙 과립백혈구증과 백혈구 모세포가 발견되거나, 간과 비장 종대가 동반되는 경우에는 검사 진행 초기에 골수검사를 시행하도록 한다.<sup>8</sup> 골수검사는 조직 생검을 포함하여 형태학적, 세포유전학적, 면역표현형 분석을 시행하며, CD34, CD117, CD25 및 tryptase 등의 지표와 *PDGFRA*, *PDGFRB* 및 *FGFR1* 융합유전자, BCR-ABL, JAK2 등의 검사를 포함하도록 한다. 또한 림프구 아형 과호산구증가증후군의 진단을 위해 T 림프구 표현형(CD3, CD4, CD8)과 T 림프구 수용체의 유전자 재배열에 대한 분석도 시행한다.

## 4) 조직과 장기 침범 유무 확인하기

과호산구증가증으로 진단된 경우에는 원인 질환을 확인함과 동시에 호산구에 의한 조직 침범과 손상을 평가해야 하며 앞서 언급 하였던 자세한 신체 진찰뿐만 아니라 주요 장기에 대한 검사도 고려한다. 특히 심전도, 혈청 troponin, 심장 초음파, 가슴 X-선, 폐기능검사, 복부 초음파/전산화 단층촬영, 소변검사 등은 기본적으로 시행하도록 한다. 만약, 임상적으로 심장 침범이 의심되나 심초음파 결과가 애매하거나 해석하기 힘든 경우에는 심장 자기공명영상 검사를 시행하여 볼 수 있으며 심근 조직검사를 통해 호산구 침범과 조직 손상을 직접 확인할 수 있다. 또한 특정 장기 관련된 증상을 호소하는 경우에는 가능한 해당 장기의 조직검사를 시행하며, Fisher Gimsa 또는 isothiocyanate 염색을 이용하여 조직 내 호산구 수를 측정하거나 항 eosinophil cationic protein 또는 항 major basic protein 항체를 이용한 면역형광 염색으로 호산구과립단백질의 침착을 확인할 수 있다.<sup>30,31</sup>

## 4. 과호산구증가증의 치료

### 1) 일반적인 원칙

과호산구증가증의 기간과 중증도로 조직 침범과 손상을 예측하는 것은 매우 어려우며, 특정 호산구 수를 기준으로 치료하는 것에 대하여는 여전히 논란이 많다. 따라서 증상이 없는 과호산구증가증은 순차적인 접근을 통해 최종 진단이 내려지기 전까지는 치료를 하지 않는 것이 좋다. 하지만, 최근 imatinib의 성공적인 치료 결과가 발표되면서 imatinib에 대한 감수성이 있는 일차성 과호산구



증가증의 경우에는 비가역적 장기 손상을 예방하고 혈액학적 관해를 유도할 수 있도록 선제적 치료를 추천하고 있다.<sup>17,32</sup>

유전성(가족성) 과호산구증가증(HE<sub>FA</sub>)과 임상적 중요성이 확인되지 않는 과호산구증가증(HE<sub>US</sub>)은 치료 없이 지속적으로 경과 관찰하는 것이 적절하다. 명확하게 정해진 지침은 없으나, 1-2개월마다 호산구 수를 포함한 말초혈액검사와 신체 진찰을 시행하도록 하고, 6-12개월마다 장기 침범에 대해 평가하며 혈청 troponin과 심장 초음파는 주기적으로 시행하도록 한다.

반응성 과호산구증가증(HE<sub>R</sub>)은 기저질환을 치료하는 것이 가장 중요하다. 하지만 반응성 과호산구증가증후군(HES<sub>R</sub>)으로 진행하거나 대증 치료에 반응하지 않는 경우에는 호산구 수를 감소시키기 위해 스테로이드를 사용할 수 있다. 하지만, 일부 기생충 감염에서 스테로이드를 투여하는 경우에는 주의가 필요하며 특히 분선충(*Strongyloides*) 감염에서 구충제 치료 전에 스테로이드를 투여할 경우에는 전신적 파종을 유발할 수 있어 감염의 가능성이 있을 경우에는 스테로이드 사용 전 결과를 확인하도록 한다.<sup>18</sup> 만약 위급한 경우라면 스테로이드와 구충제를 동시에 투여할 수도 있다. 개회충증의 경우에도 구충제와 스테로이드의 사용 및 투여 기간에 대하여는 여전히 논란이 있다.<sup>28</sup> 원칙적으로 유충 상태로 남아있다가 사멸되기 때문에 별다른 치료 없이 자연 회복되는 것으로 알려져 있으나, 유충의 수를 감소시키면 주요 장기로의 유충 이행증의 발생을 예방할 수 있다. 따라서 항체 역가가 높고 중증 호산구증가증이 있는 경우에는 구충제(albendazole)의 사용을 고려한다. 또한, 임상적으로 주요한 장기의 침범(중추신경계, 심장, 안구 등), 심한 알레르기 증상, 새로운 병변이 발생하거나 임상 증상이 악화된다면 스테로이드 병합 치료를 시행하도록 권고하고 있다.<sup>28</sup>

일차성/클론성 과호산구증가증은 일반적으로 스테로이드 치료에 반응하지 않기 때문에 imatinib에 대한 감수성이 있는지를 먼저 확인하는 것이 중요하다. F/P 융합 유전자, *PDGFRA*, *PDGFRB* 재배열을 가지고 있다면 imatinib이 일차 치료 약물이며 이를 제외한 일차성/클론성 과호산구증가증은 골수 종양 질환의 분류에 따라 항암 치료를 하거나 골수 이식 수술을 시행한다. 특히, *FGFR1* 재배열을 가진 일차성 과호산구증가증의 경우에는 급성 골수 백혈병으로 진행되는 등 공격적인 임상 양상을 취하기 때문에 초기부터 적극적인 병합 항암화학요법을 시행을 추천하고 있다.<sup>32</sup>

장기 침범이 있는 과호산구증가증후군의 경우에는 스테로이드가 가장 주된 치료제이다. 이 경우 치료의 목표는 혈액과 조직에서의 호산구 수를 감소시켜 호산구 유래 물질들에 의한 직, 간접적 피해를 줄이고자 함이다. 하지만, 장기적인 사용에 따른 부작용과 감량/중단 후 과호산구증가증 재발과 악화가 가능하여 hydroxyurea와 interferon-alpha (INF- $\alpha$ )를 추가하거나 병행하여 사용하기도 한다.

## 2) 스테로이드

스테로이드는 F/P 융합 유전자, *PDGFRA*, *PDGFRB* 재배열 음성인 과호산구증가증후군의 일차 약제이다. 스테로이드는 호산구의 생성과정을 억제할 뿐만 아니라 세포자사에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 통상적으로 prednisone 1 mg/kg/day를 투여하며 1-2주간 유지한 후, 증상이 호전되고 호산구의 수가 1,500/mm<sup>3</sup> 이하로 감소하면 서서히 감량하도록 한다. 감량 중 증상이 재발하여 하루 10 mg 이상의 용량이 요구될 때는 다른 약제의 추가를 고려한다.<sup>17</sup>

## 3) Steroid sparing agents

Hydroxyurea는 스테로이드 치료에 반응하지 않거나 스테로이드 용량을 감량할 경우 증상과 호산구 수가 악화될 때 추가로 사용할 수 있는 약물이다. 시작 용량은 500-1,000 mg/day이며 최대 3,000 mg/day까지 투여하여 볼 수 있다. 치료에 대한 반응이 느리다는 단점이 있으나 스테로이드와 병용투여 시 반응률은 69% 정도이다.<sup>17</sup> INF- $\alpha$ 도 스테로이드 또는 hydroxyurea치료에 반응하지 않는 과호산구증가증후군 환자에서 혈액학적, 세포 유전학적 호전을 가져오는 것으로 알려져 있다.<sup>17,33</sup> 단독 또는 스테로이드와 병합하여 사용할 수 있으며, 통상적인 용량은 초기 1-2백만 단위를 주 3회 투여하고 점차 증량하여 3-4백만 단위를 유지한다. 부작용은 용량 의존적으로 나타나며 피로감, flu-like symptoms, 혈구감소증, 우울증, 갑상선 기능저하 등이다. 하지만 hydroxyurea와는 달리 기형 유발 가능성이 없기 때문에 임신부에게도 안전하게 사용할 수 있다는 장점이 있다.

## 4) Tyrosine kinase inhibitors

Imatinib mesylate은 tyrosine kinase 억제제로 F/P 융합 유전자, *PDGFRA*, *PDGFRB* 재배열 양성 환자에서 일차 치료제로 사용한다. 적정 용량에 대한 대규모 임상시험의 결과는 없으나, 일반적으로 하루 100 mg의 용량으로 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 하지만, 일부 환자에서는 임상적, 혈액학적, 분자학적인 관해를 유도하기 위해 400 mg/day이 필요한 경우도 있어 reverse transcription-polymerase chain reaction이나 fluorescent *in situ* hybridization 검사를 통해 약제 반응을 확인하면서 용량을 조정하기도 한다. 치료 반응은 매우 빨라서 투여 1주일 이내에 호산구 수가 정상화되며 1개월 이내에 골수 검사 소견이 호전된다. 한편, F/P 융합유전자 음성인 환자에서도 고용량의 imatinib 치료에 좋은 반응을 보였다는 보고가 있어 치료 불응성 과호산구증가증후군 환자에서 2-4주 정도 고용량(800 mg/day)을 투여하여 보는 것을 추천하기도 한다.<sup>32,34</sup>

Imatinib의 장기간 사용의 안전성은 여러 코호트 연구에서 밝혀졌으며, 감량 또는 중지할 경우 재발이 가능하기 때문에 일반적인

로 장기간의 사용이 추천된다. 드물지만 심부전증이 발생할 수 있어 심장 초음파와 혈중 troponin 검사에서 호산구성 심근염의 증거가 있는 환자들은 첫 7-10일 동안에 스테로이드를 병합하여 사용하도록 하고 있다.<sup>35</sup>

## 5) 최근 연구가 진행중인 약물

### (1) 항 IL-5

IL-5는 호산구의 분화, 활성화, 생존에 가장 중요한 역할을 한다. 이러한 기전을 바탕으로 항 IL-5 항체가 과호산구증후군 치료의 새로운 치료제로 주목받고 있다. 특히, IL-5의 alpha chain에 결합하는 fully humanized monoclonal IgG 항체인 meporizumab가 가장 활발하게 연구되고 있다. 이전부터 meporizumab을 투여하면 관련 증상과 피부병변이 호전되고 폐기능이 향상된다는 보고들이 있었으며,<sup>36</sup> 최근 F/P음성인 과호산구증후군 환자를 대상으로 한 대규모의 양측 가림, 위약-대조군 임상시험에서 meporizumab의 추가 치료로 스테로이드 용량을 감량할 수 있다는 보고가 있다.<sup>37</sup> 또한 약 5년간 추적 관찰한 연구에서도 스테로이드 일일 요구량의 감소와 62%의 환자에서 12주 이상 스테로이드의 중단이 가능했다.<sup>38</sup> 일부 보고에서 약물 중단 후, 반동적인 호산구증가증과 약물에 대한 내성이 보고되었지만 대조군과 비교하여 중대한 부작용은 보고되지 않았다. 현재 Food and Drug administration (FDA)의 승인은 받지 못한 상태이나 다른 약제에 반응하지 않는 중증의 과호산구증후군에서는 고려해 볼 수 있겠다.

최근 활발히 연구되고 있는 benalizumab은 호산구 표면의 고친화성 IL-5Rα에 작용하며 기존의 항 IL-5 항체와는 차별화된 장점들이 있어 앞으로 큰 기대가 되는 약물 중 하나이다. IL-5 결합에 의한 호산구증식을 억제함과 동시에 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity를 증가시켜 호산구 수를 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>39</sup> 또한, IL-5 농도에 영향을 받지 않으며 골수에서 성숙 호산구뿐만 아니라 전구 세포에도 영향을 주기 때문에 한번의 투여로 장기간의 호산구 감소를 유도할 수 있다.<sup>40</sup> 중증 호산구증가증에서 세포 용해와 관련된 부작용과 장기간의 호산구감소증으로 인한 호산구의 고유 기능이 저하될 가능성이 제기되고 있으나 현재 천식과 만성 폐쇄성 폐 질환, 그리고 불응성 과호산구증후군에서 임상시험 중이다.<sup>41</sup>

### (2) 항 CD52 항체

CD52 항원은 호산구 표면에 존재하는 항원으로 과호산구증후군 환자에서 증가되어 있다. 항 CD52 항체인 alemtuzumab을 치료 불응성 과호산구증후군 환자에서 투여한 최근의 연구에서는 91%의 환자가 완전 또는 부분 관해에 도달하였고, 일부 환자에서는 투약 중지 후, 재발되었으나 대부분 재투여 후 2차 관해가 되었다.<sup>42</sup>

## 결론

최근 세포유전학적 발전에 기반을 둔 새로운 분류체계와 함께 과호산구증가증과 과호산구증후군의 치료에도 많은 발전을 가져왔다. 특히 imatinib, meporizumab과 같은 표적치료제의 사용은 불량한 예후를 가진 것으로 알려졌던 과호산구증후군에서 매우 성공적인 치료 결과를 보여주었다. 과호산구증가증의 진단과 치료를 위해서는 체계적인 접근이 필요하며 2차적인 원인을 배제하고 기저질환을 확인하는 것이 가장 필수적인 단계이다. 이와 동시에 호산구에 의한 장기 침범 유무를 확인하여 과호산구증후군으로 진단될 경우에는 초기에 적극적인 치료를 시행하도록 한다. 현재까지 대부분의 과호산구증후군에서 스테로이드가 주 치료 약물로 사용되고 있지만, F/P 융합유전자를 확인하는 경우에는 imatinib을 일차 치료제로 선택하도록 한다. 최근 연구되고 있는 항 IL-5, 항 CD52 등은 호산구 수 감소, 임상 증상의 호전 및 스테로이드 감량 효과를 나타내어 향후 과호산구증후군의 새로운 치료제가 될 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011;242:161-77.
2. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008;38:709-50.
3. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-76.
4. Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:963-7.
5. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
6. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
7. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-12.e9.
8. Park CS, Kim TB, Cho YS, Moon HB. Diagnosis and treatment of eosinophilia: a guideline for Korean patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:186-97.
9. Choi DC. Eosinophilia. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:237-45.
10. Lee JY, Yang MH, Hwang JH, Kang M, Paeng JW, Yune S, et al. The prevalence of toxocarasis and diagnostic value of serologic tests in asymptomatic Korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:467-75.
11. Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The prevalence and diagnostic value of toxocarasis in unknown eosinophilia. *Ann Hematol* 2006;85:233-8.
12. Kwon NH, Oh MJ, Lee SP, Lee BJ, Choi DC. The clinical impact of toxo-



- cariasis in patients with unknown eosinophilia. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:299-304.
13. Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:387-402.
  14. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
  15. Todenhofer T, Wirths S, von Weyhern CH, Heckl S, Horger M, Hennenlotter J, et al. Severe paraneoplastic hypereosinophilia in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2012;12:7.
  16. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
  17. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:325-37.
  18. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
  19. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-25.e3.
  20. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981;58:1012-20.
  21. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of eosinophilic end-organ manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:403-11.
  22. Wilkins HJ, Crane MM, Copeland K, Williams WV. Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 2005;80:148-57.
  23. Hsieh FH. Hypereosinophilic syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:484-8.
  24. Roufosse F, Schandene L, Sibille C, Willard-Gallo K, Kennes B, Efira A, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000;109:540-8.
  25. Lefebvre C, Blettry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong Du, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:253-7.
  26. Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leuk Res* 2013;37:392-5.
  27. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
  28. Lee SP. Highlights and diagnostic dilemma of toxocariasis. *Korean J Med* 2013;84:200-2.
  29. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660-6.
  30. Noguchi H, Kephart GM, Colby TV, Gleich GJ. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am J Pathol* 1992;140:521-8.
  31. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998;252:418-25.
  32. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:158-64.
  33. Malbrain ML, Van den Bergh H, Zachee P. Further evidence for the clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete hematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality. *Br J Haematol* 1996;92:176-83.
  34. Helbig G, Hus M, Halasz M, Dudzinski M, Wiclawek A, Stachowicz M, et al. Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFRα-negative hypereosinophilic syndrome. *Med Oncol* 2012;29:1073-6.
  35. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, La Gattuta G, Amata C, Righi M, et al. Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102:3456-7.
  36. Plotz 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.
  37. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.
  38. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:461-7.e1-5.
  39. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344-53.e2.
  40. Wilson TM, Maric I, Shukla J, Brown M, Santos C, Simakova O, et al. IL-5 receptor α levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1086-92.e1-3.
  41. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:167-74.
  42. Strati P, Cortes J, Faderl S, Kantarjian H, Verstovsek S. Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:287-91.