

慢性嗜伊紅性白血球增高症

張永宗 彭洪文 周純芬 鄭幼文 董文慶

國軍桃園總醫院 內科部

摘 要

慢性嗜伊紅性白血球增高症 (chronic or idiopathic hypereosinophilic syndrome) 是少見的血液疾病，特徵為持續嗜伊紅性白血球增高，伴有其他器官捲入，因此形成了臨床上多變的表現。本文報告一 23 歲男性病例因腹瀉住院，發現嗜伊紅性白血球增高，經半年追蹤，並做胃腸道內視鏡、骨髓、染色體檢查，確定為慢性良性嗜伊紅性白血球增高症。除了骨髓嗜伊紅性白血球細胞增多之外，並無明顯其他器官病理上的浸潤。病人接受 prednisolone 治療後，嗜伊紅性白血球下降至未治療前數目的 1/3 至 1/6。由於慢性嗜伊紅性白血球增高症情形在龍潭地區並非少見，病因、臨床分類與治療方式均屬複雜，且文獻有芽細胞轉形的報告，因此提出本病例討論並作回顧。

關鍵詞：慢性嗜伊紅性白血球增高症 (Chronic hypereosinophilic syndrome)

嗜伊紅性白血球增高 (Eosinophilia)

類固醇 (Steroid)

前言

慢性嗜伊紅性白血球增高症 (chronic or idiopathic hypereosinophilic syndrome, HES) 是少見的血液疾病，病因不明，特徵為持續嗜伊紅性白血球增高，伴有其他器官受不同程度捲入

(involve)，因此形成了臨床上多變的表現。1975 年 Chusid 等人定義慢性嗜伊紅性白血球增高症，必須符合下列三條件：(1)嗜伊紅性白血球增高數目大於 $1500/\mu l$ 並維持六個月以上，或者在六個月內因嗜伊紅性白血球增高疾病而死亡者。(2)無寄生蟲、過敏或其他已知因素可引起嗜伊紅性白血球增高。(3)有器官捲入的症狀 (presumptive signs and symptoms of organ involvement) 1。常見的器官捲入表現，血液方面有非缺鐵性的貧血，骨髓中嗜伊紅性細胞佔全部有核細胞 25-75% 之間，並有嗜伊紅性白血球前期細胞的增

生。若患者處於芽細胞轉形 (blastic transformation) 期間，骨髓可見芽細胞增多 1；約 84% 患者有心臟症狀，鬱血性心衰竭最為常見，其他如心臟擴大、心雜音、心電圖改變 (如非特異性 ST-T 變化、心室肥大、心肌病變、傳導變化、心律不整) 及高血壓等；約 40% 患者有肺臟疾病，胸腔積水，胸部 X 光檢查有浸潤 變化 (infiltrative process)，長期無痰咳嗽，肺栓塞等；30% 患者有神經症狀，常見為廣泛性中樞神經功能不良，昏迷，神智不清，妄想，精神病，視力模糊，說話不清，步態不穩，半邊麻痺與周邊神經病變；27% 患者有皮膚捲入，皮癢，皮疹等；20% 患者有腎臟異常，如血尿，蛋白尿，尿中有白血球，BUN 增高；另外肝腫大，肝功能異常，黃膽，SGPT、SGOT 增高均可發現 1；有些患者只具有輕微症狀，並不須要治療，有部份患者發生嚴重的器官捲入，特別是心臟、肺臟或神經系統與血液上的異常變化，需要積極治療 2, 3, 4。HES 臨床上的病程是多變的，從數月至二十年以上均有報告 5, 6。某些 HES 患者顯示惡性髓性增生病程，稱為慢性嗜伊紅性白血病 (chronic eosinophilic leukemia) 4，亦有患者出現芽細胞轉形的急性白血病情形 4。Wintrobe's 臨床血液學第十版中，引用 1964 年 Hilderbrand 等人文章 7，說明 idiopathic eosinophilia 名詞，此文章報告一例 X-ray 技術員，發現有嗜伊紅性白血球增高，經 5 個月追蹤後，未經治療，自動恢復正常。因此診斷為 HES 時，排除其他原因與六個月以上的追蹤是必須的。

由於診斷 HES 須臨床 6 個月以上嗜伊紅性白血球持續增高，並以排除可能引起原因做為要件，病理切片有或無發現嗜伊紅性白血球侵潤病例，均有報告 1, 2。因此 1998 年 Oliver 等人分析文獻上 HES 病例，建議分成四種臨床亞型 4，分別為：1. 慢性良性嗜伊紅性白血球增高症 (chronic benign HES)。2. 慢性嗜伊紅性白血球增高症合併器官捲入 (HES with organ involvement)。3. 慢性嗜伊紅性白血病 (chronic eosinophilic leukemia, CEL)。4. 慢性嗜伊紅性白血病合併芽細胞轉形 (CEL with blastic transformation) (表一)。並對於芽細胞轉形與慢性嗜伊紅性白血病提出最新相關的診斷要件 (表二)。

HES 的嗜伊紅性白血球，形態上大部份是正常成熟的形態 1, 2，有些病例的嗜伊紅性白血球中顆粒減少，可見空泡，亦有未見空泡的病患 1, 2。HES 的骨髓發現，是否一定要加上正常血球有受影響？嗜伊紅性白血球形態學或結構的改變，如顆粒較少或細胞中有空泡等？Chusid 報告中分析的 14 位 HES 患者中有 10 位嗜伊紅性白血球為正常，4 位不正常。不正常中發現 2 位有顆粒減少情形，4 位均有核分葉增多現象，1 位的細胞內有空泡 1，Flaum 等人亦有相似的描述 2。電子顯微鏡下可見胞內 hypodense 顆粒，此與較年輕的成熟嗜伊紅性白血球相同 8。有些患者周邊血中可見嗜伊紅性前期細胞，如 eosinophilic myelocyte 或髓性芽細胞 (myeloblast) 1。這些細胞的出現被認為是慢性嗜伊紅性白血病情形 (表二) 4。另外在慢性嗜伊紅性白血病患者骨髓中，有一病例可見正在分裂的嗜伊紅性白血球 9。

對於 HES 臨床評估方式，包括心臟、神經、肺臟、肝脾、肌肉、腸胃、皮膚、腎臟、骨髓與染色體評估 2, 3, 4，有必要時可考慮組織切片檢查 3。藥物治療方式有類固醇 2, 3, 10，或 hydroxyurea 10，vincristine 11，6-mercaptopurine 12，etoposide 13，cyclosporin A 14 或 alpha 干擾素 9, 15-17，另外亦有以骨髓移植治療而宣佈成功的病例 18。

本病例報告說明一名慢性腹瀉 23 歲年青人，經 6 個月以上檢查追蹤，並排除其他可能

原因後，確定為慢性良性嗜伊紅性白血球增高症。經類固醇治療後，嗜伊紅性白血球降為治療前的 1/3，由於檢查過程冗長，檢查結果各有不同意見，因而提出討論。

表一：慢性嗜伊紅性白血球增高症臨床亞型之分類 4

臨床亞型	對治療反應	預後
慢性良性嗜伊紅性白血球增高症	對類固醇的反應良好或可以不治療	慢性良性病程
慢性嗜伊紅性白血球增高合併器官捲入	差異甚大	差異甚大
慢性嗜伊紅性白血病	差異甚大	差異甚大
慢性嗜伊紅性白血病合併芽細胞轉形	目前無有效治療方法	迅速死亡

表二：慢性嗜伊紅性白血病與芽細胞轉形的鑑定標準（由 Oliver 等人建議 4）

I. 慢性嗜伊紅性白血病：

A. 以下所有項目均有：

1. 慢性嗜伊紅性白血球數目大於 1500/mm³ 持續超過六個月，或發生嗜伊紅性白血球增高後，六個月內死亡。

2. 沒有證據顯示有疾病可引發反應性嗜伊紅性白血球增高。

3. 有器官捲入現象。

B. 及以下任何一項：

1. 具有單株染色體異常情形。

2. 包含下列三項中的兩項：

(1) 骨髓或週邊血細胞分類計數時，不成熟的嗜伊紅性先驅細胞大於 25%；

(2) 骨髓或週邊血細胞分類計數時，髓性芽細胞（myeloblasts）大於 5%；

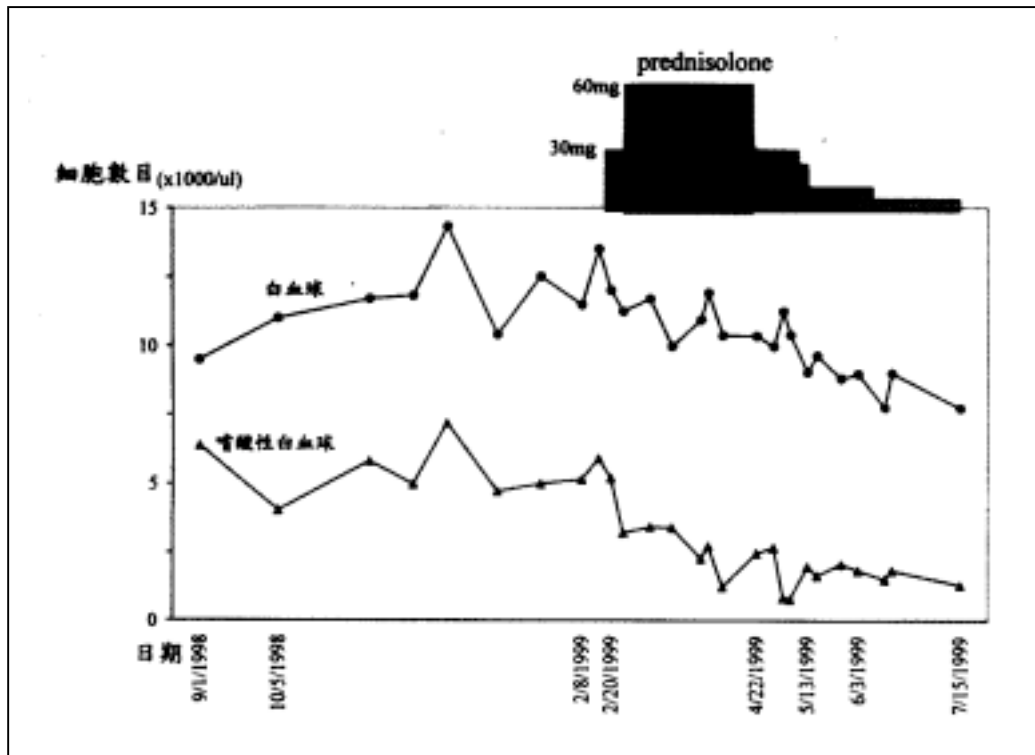
(3) 嗜伊紅性白血球中 naphthol chloroacetate 呈陽性反應。

II. 具芽細胞轉形之慢性嗜伊紅性白血病的鑑定標準如下：

1. 符合以上慢性嗜伊紅性白血病的鑑定標準。

2. 骨髓與週邊血細胞分類計數時，髓性芽細胞（myeloblasts）大於 30%。

圖一：治療前後白血球與嗜伊紅性白血球數目變化。



病例報告

病人是一位男性，23 歲，台灣省人，於 87 年 8 月 6 日因水樣腹瀉、腹痛達一週之久而入院檢查。病人個人病史及過去病史並沒有其他特別之處，否認曾有爬行性皮疹或過敏性疾病。86 年 9 月 1 日曾因急性咽喉炎赴本院急診，當時白血球為 9900/mm³，白血球分類為 Neutrophil/ Lymphocyte：92%/8%。

住院時身體檢查發現，血壓 120/80 mmHg，心跳每分鐘 76 次，呼吸每分鐘 20 次，體溫 36.4℃。病人有急性疾病表相，無脫水，無紫斑，無淋巴腺腫大，胸部聽診呼吸音正常，心臟無雜音。腹部聽診腸道蠕動聲音增加、無壓痛，四肢正常。神經學檢查正常。實驗室檢查結果如下：以 H3 細胞計數器 (H3 cell counter, Beyer, New York, USA) 做全血檢查，紅血球數目 4.56x10⁶/μl，血紅素 13.4 gm/dl，MCV 為 91.7fL，白血球數目 9500 /μl，白血球分類比 neutrophil / lymphocyte / monocyte / eosinophil / basophil 為 12.6% / 13.8% / 4.5% / 66% / 0.9%，其他未分類 Luc 細胞 佔 2.2% (註：Luc 細胞為 H3 細胞計數器特殊分類，是 peroxidase 陰性的細胞，正常值為 1-3%)，血小板 數目為 247000/μl，總膽紅素較高為 1.2 gm/dl (正常值為 0.2-1.1 gm/dl)，直接膽紅素為 0.1 gm/dl，尿酸較高 8.3 mg/dl (2.4-7.2 mg/dl)，其他生化檢查正常，Widal 試驗與 Weil-Felix 試驗為陰性，胸部 X 光檢查正常，周邊血液染色體檢查正常，病人拒絕做骨髓檢查，於腹

部症狀改善後出院。

病人於 87 年 9 月 4 日回診，血液檢查白血球為 $11870/\mu\text{l}$ ，其中嗜伊紅性白血球佔 41.6%。87 年 10 月 2 日回診白血球 $13660/\mu\text{l}$ ，其中嗜伊紅性白血球佔 46.8%，形態並無特殊，同時合併有腹瀉現象，因此住院檢查，入院後糞便、尿液檢查為正常。絕對嗜伊紅性白血球數目在 $4037-7174/\mu\text{l}$ 之間，生化檢查正常。骨髓細胞檢查發現嗜伊紅性白血球系列細胞增多，約佔全部細胞 33.9%，其中 eosinophilic myelocyte 3.3%，eosinophilic metamyelocyte 10%，eosinophilic band form 6.6%，eosinophilic segment form 14%，骨髓切片結果為嗜伊紅性白血球增多，並無肥大細胞疾病 (mast cell disease) 或骨髓纖維化現象 19。87 年 10 月 28 日血清中葉酸為 3.75 ng/ml (正常值為 3.0-17.0 ng/ml)，維他命 B12 為 279 pg/ml (正常值為 200-950 pg/ml)。骨髓染色體檢查報告顯示 18 個細胞中有 16 個為 (46,XY)，另有一個為 (45,XY,-6)，一個為 (45,XY,-17)，心臟超音波檢查正常，胃十二指腸鏡檢查正常，胃切片正常，大腸鏡檢查無異常發現，大腸切片未發現嗜伊紅性白血球浸潤。HTLV-I+II 抗體陰性，ANA 陰性，EBV-VCA IgM: 陰性。C3: 1.03 g/L (正常值為 0.526-1.2 g/L)，leukocyte alkaline phosphatase (LAP) score 135 (正常男性 110-190)，C4: 0.37 g/L (正常值為 0.25-0.49 g/L)，IgA: 2.74 g/L (正常值為 0.932-4.45 g/L)，IgG: 14.3 g/L (正常值為 8.02-17.6 g/L)，IgM: 1.68 g/L (正常值為 0.65-2.8 g/L)，IgE: 695.4 IU/ml (正常小於 250 IU/ml)。87 年 12 月 21 日血色素為 12.6 gm/dl。88 年 1 月 6 日複檢維他命 B12 為 52.7 pg/ml，血中 IgE 為 1915 IU/ml，IgG 為 21.9g/L，IgA 為 1.62 g/L，並接受每日維他命 B12 1 ml 肌肉注射，為期兩週。88 年 2 月 10 日全血檢查，紅血球數目 $4.13 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，血紅素 12.1 gm/dl，MCV 為 92.3fL，白血球數目 $11820/\mu\text{l}$ ，白血球分類比 neutrophil/lymphocyte/monocyte/eosinophil/basophil 為 26.9%/25.6%/3.0%/40.5%/1.4% (Luc 為 2.7%)，血小板為 $180 \times 10^3/\mu\text{l}$ 。

病人於 87 年 8 月 6 日至 88 年 2 月 10 日因持續嗜伊紅性白血球增高，絕對數目大約介於 $4000-7000/\mu\text{l}$ 之間 (見圖一)，並有六個月以上的臨床觀察病史，有重覆腹瀉症狀，且無其他已知原因造成嗜伊紅性白血球增高，骨髓細胞學與切片檢查有嗜伊紅性系列細胞增加，並無其他疾病變化，因此診斷為慢性良性嗜伊紅性白血球增高症。病人首先以半量 每天 0.5 mg/kg prednisolone 治療 (30mg，分三次給予)，第五天發現血色素升為 13.5 gm/dl，但經十天治療後，絕對嗜伊紅性白血球仍未減少，因此第十一天給予全量 每天 1 mg/kg (60mg，分四次給予) 持續兩個月。在全量治療後第五天嗜伊紅性白血球絕對數目下降至 $3214/\mu\text{l}$ ，一個月後下降為 $1959/\mu\text{l}$ ，第 58 天下降至 $1244/\mu\text{l}$ 。滿兩個月後改回半量，絕對嗜伊紅性白血球數目有暫時回升的現象，但經二週使用後下降為 $831/\mu\text{l}$ 。由於病人體重增加 10 公斤，並有胃痛現象，為減少副作用，決定減少 prednisolone 用量，因此再改為每天 20 mg 一週，10 mg 二週，10mg qod 一週，5mg qod 維持量出院。88 年 7 月 15 日回診，絕對嗜伊紅性白血球數目為 $1310/\mu\text{l}$ (圖一)。治療第五天後血色素均維持在 13.0-14.5 gm/dl 之間，腹瀉症狀未再發生。

討論

臨床醫師們對於 HES 提出各式的分類系統，早期以類固醇有反應患者歸類於免疫機制引起。若伴有血小板減少，megakaryocyte 數目減少，髓性細胞成熟異常，維他命 B12 增高，對藥物反應不良 2，不正常的 LAP score，嗜鹼性白血球增高，細胞染色體異常等 4，為髓性增生的亞型(myeloproliferative variants)，血清 IgE 增高，對類固醇反應良好屬非惡性的亞型 (non-malignant variant)。Flaum 等人以周邊血液與骨髓細胞之異常計分 (表三) 2，或以臨床器官受侵犯的廣泛程度計分 (表四) 3。發現分數低者對類固醇治療反應較好，分數高者需要以細胞毒性藥物治療 2,3，可以知道愈多異常時，器官捲入可能愈廣泛，惡性程度愈強。

HES 是一大宗綜合的疾病，有些患者只有輕微的症狀，不需治療；有些患者有器官捲入，特別是心臟、神經與血液。在文獻上合於 Chusid 的診斷三條件者，有相當多種情形被報告。Oliver 將文獻的病例分成四類 (表一) 4。第一類為輕微臨床症狀，有蕁麻疹、血管性水腫等，對類固醇治療反應良好，亦可不需治療，屬於良性病程。第二類病患特徵具有嚴重的器官捲入，心臟為最常見有栓塞、心臟內膜纖維化 (endocardial fibrosis)、心瓣膜回流與鬱血性心衰竭情形，神經症狀可能與栓塞有關；無痰性的咳嗽為肺臟捲入的典型症狀；各種皮疹、丘疹為皮膚捲入現象，此類患者有心臟、神經器官的捲入，預後較為不良。第三類 HES 亞型的病患常見血液捲入，如

表三：慢性嗜伊紅性白血球增高症血液上分數系統 2
周邊血液

	貧血	2 分
紅血球形態異常	1 分	
血小板增高	1 分	
血小板減少	2 分	
myeloid dyspoiesis 或 hypersegmentation basophilia (大於 200 細胞/mm ³) 發現不成熟白血球		1 分
myeloblasts 或 progranulocytes		2 分
metamyelocytes 或 myelocytes		1 分
骨髓		
細胞增加		
輕度至中度	1 分	
重度	2 分	
megakaryocytes 減少	1 分	
myelofibrosis	2 分	
myeloid dyspoiesis	2 分	
basophilia (>1%)	2 分	
myeloblasts-progranulocytes (>5%)		2 分
染色體異常	2 分	

維他命 B12 增高	1 分
LAP 異常	1 分

血小板減少、脾腫大、貧血及容易感染，周邊血液或骨髓中出現不成熟的嗜伊紅性白血球，骨髓纖維化，髓性芽細胞增高，均為典型變化，預後不良，被視為慢性髓性增生疾病。此類病患目前在文獻上被建議稱為慢性嗜伊紅性白血病(chronic eosinophilic leukemia, CEL)，若無伴有染色體異常下診斷 CEL 較為困難，此時可做細胞化學染色 naphthol chloroacetate esterase，若為陽性反應，表示偏向惡性細胞（表二）。另有一些患者為非血液器官侵犯，但有惡性單株證據，最好能放入此類。第四類 HES 為慢性嗜伊紅性白血病合併芽細胞轉形，一般而言病人很快死亡。

本病人有隨機遺失染色體變化，在 HES 中已發現 30 種以上的染色體異常 4。染色體異常被認為是源於患者體內一種惡性細胞株，因此具染色體異常的患者，在近來文獻中，被認為惡性血液病 4，形成鑑別診斷重要依據（表二）。由於第

表四：慢性嗜伊紅性白血球增高症臨床計分系統 3

1.心臟捲入

A.鬱血性心衰竭	5 分
B.傳導異常	5 分
C.心臟超音波檢查異常	
左心室 > 11mm	4 分
其他心臟超音波異常	3 分
D.心絞痛	3 分
E.僧帽瓣回流雜音	3 分
F.其他異常	2 分

2.神經捲入

A.廣泛性中樞神經系統捲入	5 分
B.暫時性缺血性發作／中風	3 分
C.周邊神經病變	2 分

3.肺臟捲入

A.胸部 X 光纖維化	3 分
B.其他 X 光異常	2 分
C.肺功能或臨床上阻塞性肺病	2 分

4.肝臟捲入

A.肝腫大	2 分
B.脾腫大	2 分
C.肝功能異常	2 分

5.肌肉捲入

A.切片異常	2 分
--------	-----

6.腸胃道捲入

	A.不能解釋的慢性腹瀉	1分
	B.切片上發現嗜伊紅性白血球浸潤黏膜	1分
3.皮膚捲入		
	A.中度／嚴重	2分
	B.輕度／血管性水腫	扣1分
5.腎臟捲入		
	A.功能異常或切片異常	3分

二次追蹤時染色體有遺失現象，但因為染色體遺失現象，僅在兩顆細胞中發現，且為不同染色體遺失，因此技術人員提出操作失誤造成的可能性。經討論後認為此種染色體遺失屬於隨機遺失(random loss)，國外亦有學者在 CEL 病患發現染色體 random loss 現象⁴。但是否屬於早期染色體不穩定情形，有待探討。由於分子生物技術普及，未來可能更早期在染色體發現 clonal 變化前本病人有染色體變化，測出 DNA 變化當做診斷依據。病人血色素原為正常，追蹤滿六個月時出現貧血。有關貧血部份，Chusid 等人原指為非缺鐵性貧血¹，貧血項目在 Flaum 的血液上分數系統計分為 2 分²。惡性的 HES 有維他命 B12 增高與 LAP score 異常的現象³。病人 LAP score 為正常，但 87 年 10 月 28 日血清中葉酸與維他命 B12 均呈較低現象，並於二個半月後（88 年 1 月 6 日）有維他命 B12 低下情形（Vit B12 為 52.7pg/ml），相伴血色素下降，是否因嗜伊紅性細胞增生不斷所致，或因腹瀉同時伴有胃腸道吸收問題，均需要進一步大量病例分析研究。我們先給予維他命 B12 肌肉注射補充兩週，開始類固醇治療後，第五天發現血色素升高至 13.5 gm/dl，並繼續維持在正常範圍內。另病人血清中 IgE 漸漸增高，病情與免疫系統之間呈互動現象，由於部份 HES 的形成原因被認為與免疫有關，且屬於良性病程，因此總結分析，本例有維他命 B12 減少，LAP score 正常，無血小板減少情形，且血中 IgE 增高，所以本例應為非惡性的病程。貧血與染色體變化現象，經詳細討論後，結論染色體異常不能計算，血液上分數為 2 分，患者因不明原因腹瀉多次住院，臨床分數為 1 分。由於腸道切片並未發現明顯的嗜伊紅性白血球侵潤，在 Oliver 分類應屬慢性良性嗜伊紅性白血球增高症。

使用抗嗜伊紅性白血球治療（antiesinophil therapy）之使用時機在於（1）有產生相關症狀或（2）與嗜伊紅性白血球有關的器官捲入。治療可降低嗜伊紅性白血球數目，改善病情，減少不必要的器官受損¹¹。由於（1）重覆腹瀉；（2）病人治療前絕對嗜伊紅性白血球數目較高介於 7174-4037/ μ l 之間；（3）追蹤第二次染色體檢查發現有（45,XY,-6），（45,XY,-17）染色體遺失現象；（4）血液上分數與臨床分數低，預測對 steroid 治療效果好；（5）病人家屬要求治療，因此我們給予 prednisolone 治療。病人白血球數目與嗜伊紅性白血球數目均逐步下降，但因在降低 prednisolone 的副作用考慮下，使用 1 mg/kg 滿兩個月後開始減量，目前以 5mg qod 維持量。嗜伊紅性白血球數目控制在 1500/ml 以下，治療尚稱理想。由於以類固醇治療後無效而復發者，不在少數，其他副作用少的藥物如 alpha-interferon，應考慮開放在對類固醇反應差的患者，以 alpha-interferon 治療慢性嗜

伊紅性白血病，病人可以產生緩解 9, 17。另外，文獻上對於骨髓纖維化的病人，伴有多種器官功能不良，並對類固醇與 hydroxyurea 治療反應不佳的年青患者，以骨髓移植治療得到緩解 18。

綜論 Oliver 的分類是奠基於 Chusid 的定義，並將未能有病理偵測到嗜伊紅性白血球侵潤者明確分出，自慢性良性細胞增生至白血病之間分成四類。本病例在 Oliver 分類下屬於第一類。由於細胞計數器的普遍，細胞染色體與分子生物技術的發達，此四類之間未來是否可觀察到多種轉形的情形，是值得長期追蹤的題目。寄生蟲如 *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis* 或 *Ascaris* 的感染 20、自體免疫疾病 21、惡性病 22-26 均可引起嗜伊紅性白血球增高，仔細的病史追問，臨床與實驗室的檢查，發現其他可治療疾病，是避免造成長期嗜伊紅性白血球增高的最佳根本治療之道。

參考文獻

- 1.Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 1-27.
- 2.Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. hematologic manifestations. *Blood* 1981; 58: 1012-20.
- 3.Schooley RT, Flaum MA, Gralnick HR, Fauci AS. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. clinical manifestations. *Blood* 1981; 58: 1021-6.
- 4.Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes: proposal for classification, literature review and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;107: 111-7.
- 5.Bitran JD, Rowley JD, Plapp F, Golomb HM, Ultmann JE. Chromosomal aneuploidy in a patient with hypereosinophilic syndrome. Evidence for a malignant disease. *Am J Med* 1977; 63: 1010-4.
- 6.Fauci AS, Herley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97: 78-92.
- 7.Hilderband FL, Christensen NA, Hanlon DG. Eosinophilia of unknown cause. *Arc Int Med* 1964; 113: 129-34.
- 8.Winqvist I, Olofsson T, Olsson I, Persson A-M, Hallberg T. Altered density, metabolism and surface receptors of eosinophils in eosinophilia. *Immunology* 1982; 47: 531-9.
- 9.Yamada O, Kitahara K, Imamura K, et al. Clinical and cytogenetic remission induced by interferon- α in a patient with chronic eosinophilic leukemia associated with a unique t(3;9;5) translocation. *Am J Hematol* 1998; 58: 137-41.
- 10.Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM. Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 167-72.
11. Cofrancesco E, Cortellaro M, Pogliani E, et al. Response to vincristine treatment in a case of idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple clinical manifestations. *Acta Haematol* 1984; 72: 21-5.

12. Marshall GM, White L. Effective therapy for a severe case of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 178-83.
13. Smit AJ, van Essen LH, de Vries EG. Successful long-term control of idiopathic hypereosinophilic syndrome with etoposide. *Cancer* 1991; 67: 2826-7.
14. Zabel P, Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1991; 62: 230-1.
15. Murphy PT, Fennelly DF, Stuart M, O'Donnell JR. Alpha-interferon in a case of hypereosinophilic syndrome. *Br J Hematol* 1990; 75: 619-20.
16. Bockenstedt PL, Santinga JT, Bolling SF. Alpha-interferon treatment for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1994; 45: 248-51.
17. Malbrain MLNG, Van den Bergh H, Zachee P. Further evidence for the clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete haematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality. *Br J Hematol* 1996; 92, 176-83.
18. Fukushima T, Kuriyama K, Ito H, et al. Successful bone marrow transplantation for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Hematol* 1995; 90: 213-5.
19. McElroy EA, Rhyliky RL, Li C-Y. Systemic mast cell disease associated with the hypereosinophilic syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 47-50.
20. Bhattacharyya DN. Eosinophilia due to multiple parasitic infection. *J Infect* 1985; 10: 172-3.
21. Winkelmann RK, Connolly SM, Quimby SR, Griffing LW, Lie JT. Histopathologic features of the L-tryptophan-related eosinophilia-myalgia (fasciitis) syndrome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 457-63.
22. Baumgarten E, Wegner RD, Fengler R, et al. Calla-positive acute leukaemia with t(5q;14q) translocation and hypereosinophilia-A unique entity? *Acta Haematol* 1989; 82: 85-90.
23. Troxell ML, Mills GM, Allen RC. The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 54: 1058-61.
24. Goffman TE, Mulvihill JJ, Carney DN, Triche TJ, Whang-Peng J. Fatal hypereosinophilia with chromosome 15q- in a patient with multiple primary and familial neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 8:197-202.
25. Chilcote RR, Perhament E, Kretschmer R, Mikuta JC. The hypereosinophilic syndrome and lymphoblastic leukemia with extra C-group chromosome and q14+ marker. *J Pediatr* 1982; 101: 57-60.
26. Mitter NS, Weiskopf RW. Unusual chromosome 7 aberrations in a case of eosinophilic myeloproliferative syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 26: 209-12.