

Roadmap to final diagnosis

2달 동안 지속되는 복통과 설사로 내원한 43세 남자

동아대학교 의과대학 동아대학교병원 ¹내과, ²신경과, ³동아대학교 의과대학 병리학교실

남영희¹ · 윤별아² · 한송희³

A 43-Year-Old Man with Abdominal Pain and Diarrhea for 2 Months

Young-Hee Nam¹, Byeol-A Yoon², and Song-Hee Han³

Departments of ¹Internal Medicine and ²Neurology, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine, Busan;

³Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

(Korean J Med 2023;98:241-248)

43세 남자가 2달간 지속되는 복통, 설사로 타 병원에서 1주일간 항생제 치료를 하였으나 증상 호전이 없고 호산구 증가 소견을 보여 결핵성 대장염 가능성으로 본원 응급실 경유하여 입원하였다. 기저 질환은 없으며, 10갑년의 흡연자이고, 술은 일주일에 맥주 한 병 정도를 10년간 마셨다고 하였다. 2달 동안 체중이 5 kg 감소하였고, 1달 전부터 야간에 발열감이 있다고 하였다. 내원 시 활력징후 및 신체 검사에서 특이 소견은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $18,610/\text{mm}^3$ (호중구 $4,969/\text{mm}^3$ [26.7%]; 호산구 $9,975/\text{mm}^3$ [53.6%]), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 $219,000/\text{mm}^3$, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.1 mg/dL, 아스파테이트아미노전이효소 29 IU/L, 알라닌아미노전이효소 21 IU/L, 혈청 아밀라아제 66 U/mL, 혈청 리파아제 80 U/mL, C-반응단백 6.15 mg/dL, 프로칼시토닌 1.56 ng/mL였다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 소량의 복수와 대장벽의 전반적인 비후를 보였고(Fig. 1A), 흉부 컴퓨터단층촬영에서 국소 간유리음영(ground-glass opacity)이 확인되었다(Fig. 1B). 대장 내시경에서 전대장에 점막의 부종과 발적, 미란성 병변이 보였다(Fig. 2).

호산구증가증에 대해 평가를 진행하였다. 혈청 총 면역글로불린 E (immunoglobulin E)는 139 IU/mL였고, 기생충 대변 총란 검사 및 기생충 감염에 대한 혈청 특이 면역글로불린 G 항체 검사에서 개회충, 간흡충, 폐흡충, 고래회충 모두 음성이었다. 항핵항체, 항중성구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)는 모두 음성이었다. 심장초음파에서 특이

Received: 2023. 6. 30

Revised: 2023. 8. 19

Accepted: 2023. 9. 7

Correspondence to Young-Hee Nam, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

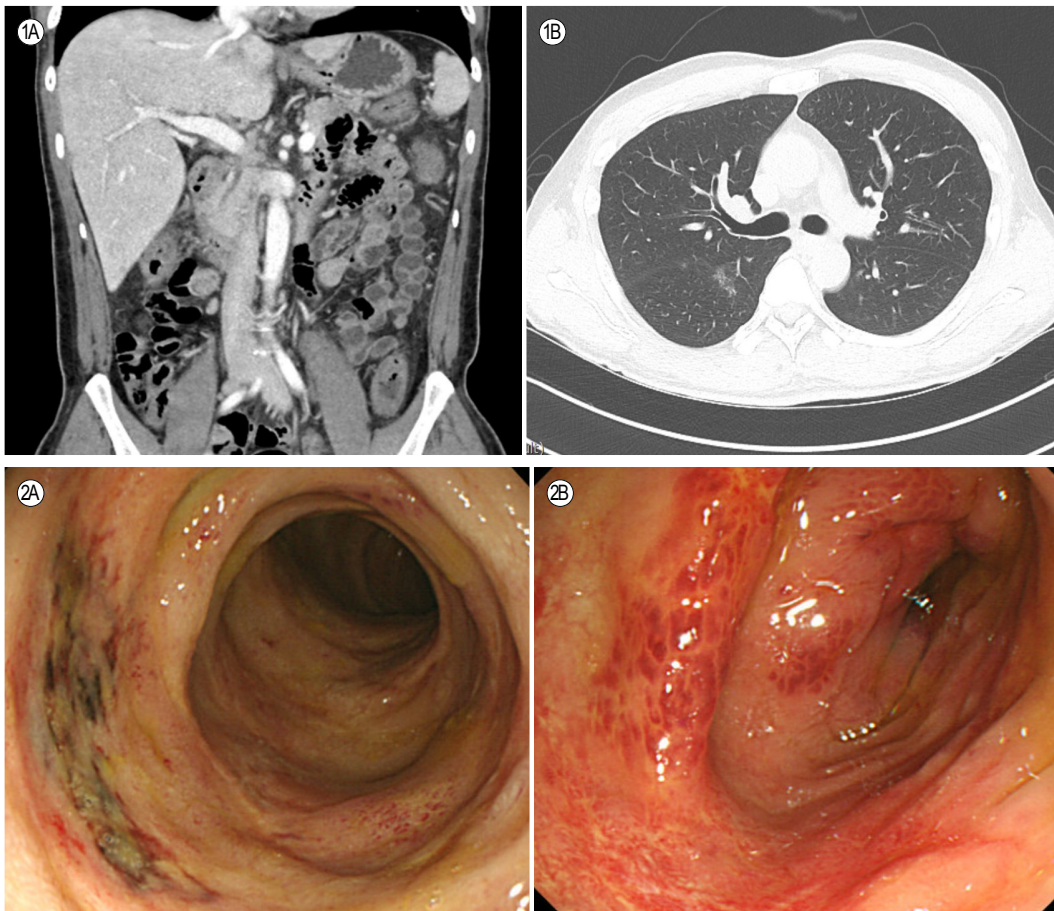
Tel: +82-51-240-5974, Fax: +82-51-242-5864, E-mail: yhnam@dau.ac.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소견은 없었다. 호흡기 증상은 없었지만 유도객담에서 호산구가 30%로 증가하였고, 기도 가역성 검사, 메타콜린 유발 검사 및 알레르기 피부단자 시험, 부비동 X-선에서 정상이었다. 골수천자 및 조직 검사에서 호산구 증가 외에 특이 소견은 없었으며, fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alpha (FIP1L1-PDGFRα), platelet driven growth factor receptor alpha/beta (PDGFRα/B), fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL), Janus kinase 2 (JAK2), myeloproliferative leukemia virus 검사는 음성이었다.

이상의 소견을 종합하여 대장염으로 발현된 특발성 과호산구증후군으로 진단하고 전신 스테로이드(prednisolone, 30 mg)를 투여하였다. 치료 이틀 뒤부터 복부 증상이 호전되고 말초혈액 호산구 수가 감소하여 퇴원하였고, 외래에서 스테로이드 용량을 5주에 걸쳐 서서히 감량 후 중단하였다. 그러나 스테로이드 중단 후 1주일 뒤부터 복통은 없으나 다리가 저리고 통증이 심하여 입원하였다. 검사 결과 말초혈액 호산구 수가 다시 증가하였고(20.7% , $3,070/\text{mm}^3$), 처음으로 시행한 양쪽 하지의 신경전도 검사는 정상 소견이었으나 1주일 뒤 추적한 신경전도 검사에서는 왼쪽의 축삭형 좌골신경병(sciatic neuropathy)을 시사하는 소견이 보였다(Supplementary Table 1). 왼쪽 장딴지신경(sural nerve)에서 생검을 시행하였고, 큰말이 집신경(large myelinated nerve fiber)의 소실과 주변 혈관 내부에서 호산구를 확인하였다(Fig. 3). 과호산구증후군 악화로 신경계를 침범한 것으로 판단하여 전신 스테로이드를 이전보다 증량하여 투여하였고(prednisolone, 1 mg/kg/day) 퇴원 후 외래에서 경과를 보며 감량하기로 하였다. 다리 통증은 서서히 호전되어 거의 호소하지 않았고, 저리고 붓는 듯한 감각 이상은 소실되지는 않았으나 일상생활에 지장이 없을 정도로 감소하였다. 10개월에 걸쳐 서서히 스테로이드를 감량하여 prednisolone 2.5 mg까지 감량 후 환자가 외래 내원하지 않다가 1년 뒤 내원하여 시행한 혈액 검사에서 호산구 수는 정상이었고 경미한 저림 증상은 지속된다고 하였다.



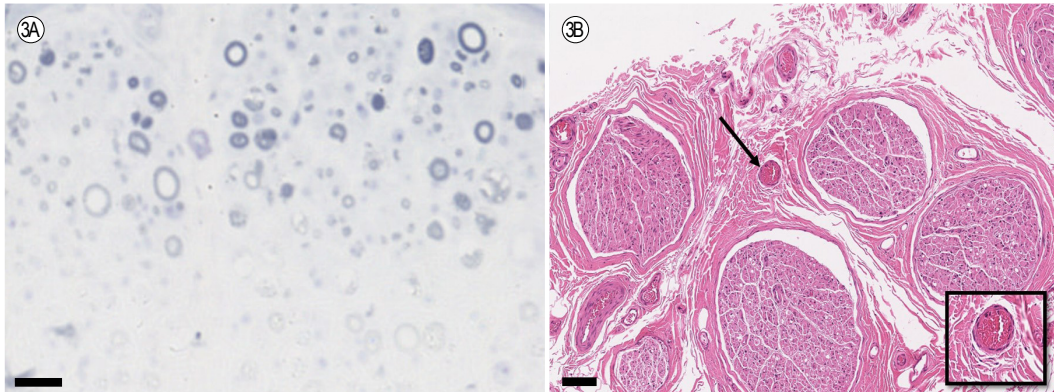


Figure 1. Computed tomography scan showing diffuse colonic wall thickening (A) and multiple ground-glass opacity lesions in the lung (B).
Figure 2. (A, B) Colonoscopy revealing diffuse mucosal erythema, edema, and erosions.
Figure 3. Sural nerve biopsy specimen. (A) Toluidine-blue staining ($\times 400$) revealing marked loss of myelinated nerve fibers. (B) Hematoxylin and eosin staining ($\times 200$) showing the presence of eosinophils in epineural blood vessels (arrow). Bottom right box, high magnification. Scale bars, 20 μm (A) and 100 μm (B).

서 론

호산구는 기생충 감염에 대한 방어와 알레르기 과민반응에 중요한 역할을 하는 세포로 다양한 과립에서 major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase 등의 물질을 분비하며 이들은 세포 독성을 가지고 있다[1,2]. 호산구의 증식과 분화에는 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin (IL)-3, IL-5 등의 사이토카인이 관여하고, 특히 IL-5가 중요한 것으로 알려져 있다. 활성화된 호산구는 이외에도 다양한 염증 매체들을 생성하여 분비하며, 호산구증가증이 지속되는 경우 호산구 침윤에 의한 조직 손상, 장기 부전이 발생할 수 있다. 과호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome)은 말초혈액의 호산구증가증과 호산구에 의한 장기 침범을 특징으로 하는 드문 질환으로 다양한 병인 기전과 기저 질환에 의해 나타날 수 있다. 임상 양상이 다양하여 진단이 어려운 경우가 있으므로 이에 대해 숙지하는 것이 필요하다.

본 론

정의와 분류

과호산구증가증(hypereosinophilia)은 말초혈액 검사에서 1,500/ μL 이상의 호산구증가증이 4주 간격으로 2회 이상 확

인되거나, 조직 검사에서 과다한 호산구의 침윤이 발견되는 경우로 정의된다(Table 1). 그러나 즉각적인 치료를 요하는 장기 손상이 발생하는 경우에는 기간과 관계없이 진단할 수 있다[3]. 과호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome)은 과호산구증가증이 있으면서 명확한 장기 침범이 발생하고, 장기 손상의 주요 원인이 다른 질환이나 상태가 아닌 경우로 정의한다(Table 1). 과호산구증가증후군은 원인에 따라 가족성/유전성, 특발성, 이차성(반응성), 일차성(종양성)으로 분류할 수 있다(Table 2). *FIPIL1-PDGFR α* 융합 유전자는 일차성 과호산구증가증후군의 가장 흔한 원인이며, 이외에도 *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*, *KIT*, *JAK2* 등의 유전자가 연관된 것으로 알려져 있다. 이차성 과호산구증가증후군에서 호산구는 eosinopoietic cytokines에 의한 reactive (non-clonal) cells로 생각되며, 기생충 감염, 알레르기 질환, 약물유해반응, 감염, 만성 염증성 질환, 고형 종양 등과 같은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다. 자세한 문진과 검사를 통하여 원인 질환이 배제되었을 때를 특발성 과호산구증가증후군으로 정의한다.

임상 양상

과호산구증가증후군의 임상 양상과 호산구에 의한 장기 손상은 매우 다양하다[4-10]. 20-50대의 성인에서 주로 진단되는 경우가 많고, 남성의 비율이 높다. 말초혈액 내 호산구분율은 약 30-70% 정도로 보고되며, 이외에도 빈혈, 혈소판감소증

등 다양한 혈액학적 이상이 발견된다. 임상 증상은 위약감, 피로, 기침, 호흡곤란, 근육통, 혈관부종, 발진, 발열 등으로 다양하다. 호산구의 침범에 의한 장기 손상 및 기능 이상에 의한 증상으로 조직 섬유증(폐, 심장, 소화관, 피부 등), 혈전증/색전증, 피부 홍반/혈관부종/궤양/습진, 만성적이거나 반복적인 신경학적 이상을 나타내는 말초 또는 중추신경병증 등이 있으며, 이외에도 간, 췌장, 신장 등의 다양한 장기 침범 소견을 보일 수 있다. 과호산구증가증후군 아형에 따라 차이가 있지만, 흔한 장기 침범은 피부, 호흡기, 위장관, 심장 순으로 보고되었다. 피부 증상은 과호산구증가증후군 환자에서 가장 흔한 증상으로 전체 환자의 50% 이상에서 발견되며, 두드러기, 혈관부종, 가려움증, 구진 또는 결절성 병변 등 증상이 매우 다양하다. 호흡기 증상으로는 기침, 천명음, 호흡곤란, 흉통 등의 비특이적인 증상이 흔하고, 심장 침범에 의한 이차적인 호흡기 증상이 발생할 수 있다. 과호산구증가증후군 환자의 15-30%에서 침윤성 폐 질환이 특별한 호발 부위 없이 국소적

또는 미만성으로 나타나며, 심장 침범은 전체 환자의 40-60%에서 나타난다. 과호산구증가증후군 환자의 주요 사망 원인으로 초기에는 호산구성 심근염이 발생하고 이후 판막 침범, 혈전증과 관련된 증상이 나타나며 후기에는 심근 섬유화에 의한 울혈성 심부전, 심근비후 또는 확장, 부정맥, 심내막 삼출 등에 의한 증상이 발생한다. 심장의 침범 범위와 진행 단계에 따라 흉통, 호흡곤란부터 심각한 색전증, 부정맥 등의 다양한 증상이 나타날 수 있다. 신경계 증상으로 색전증 또는 혈전으로 인한 뇌병증, 일과성허혈발작, 뇌졸중이 발생할 수 있다. 말초신경병증은 전체 환자의 20%에서 발생하고, 이는 신경계 증상을 호소하는 환자의 절반을 차지한다. 대칭적 또는 비대칭적 감각 변화, 순수 운동장애, 감각 및 운동 이상 증상이 같이 나타나기도 한다[11].

본 증례의 환자에서 발생한 위장관 침범은 과호산구증가증후군에서 3번째로 흔하게 발생하는 장기 침범으로 복통, 구토, 오심, 설사, 체중 감소 등의 증상이 나타난다[9]. 위장

Table 1. Definition of hypereosinophilia and hypereosinophilic syndrome

Term	Definition and criteria
HE	> 1.5 Eosinophils $\times 10^9/L$ blood on 2 examinations (interval ≥ 1 month) and/or tissue HE Percent of eosinophils in bone marrow section exceeds 20% of all nucleated cells and/or Pathologist is of the opinion that tissue infiltration by eosinophils is extensive and/or Marked deposition of eosinophil granule proteins is found (in the absence or presence of major tissue infiltration by eosinophils)
HES	Criteria for peripheral blood HE fulfilled and Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE and Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage

Modified from Valent et al. [3] and Valent et al. [7].

HE, hypereosinophilia; HES, hypereosinophilic syndrome.

Table 2. Classification of hypereosinophilic syndrome

Variant	Typical finding
Familial	Familial clustering, typical end organ damage attributable to HE, no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE
Idiopathic	No underlying cause of HE, no evidence of a reactive or neoplastic condition/disorder underlying HE, and end organ damage attributable to HE
Primary, clonal/neoplastic	Underlying stem cell, myeloid, or eosinophilic neoplasm classified according to World Health Organization guidelines and end-organ Damage attributable to HE, and eosinophils are considered neoplastic (clonal) cells
Secondary, reactive	Underlying condition/disease in which eosinophils are considered nonclonal cells; HE is considered cytokine driven, and end-organ damage is attributable to HE

Modified from Valent et al. [3] and Valent et al. [7].

HE, hypereosinophilia.

- 남영희 외 2인. 2달 동안 지속되는 복통과 설사 -

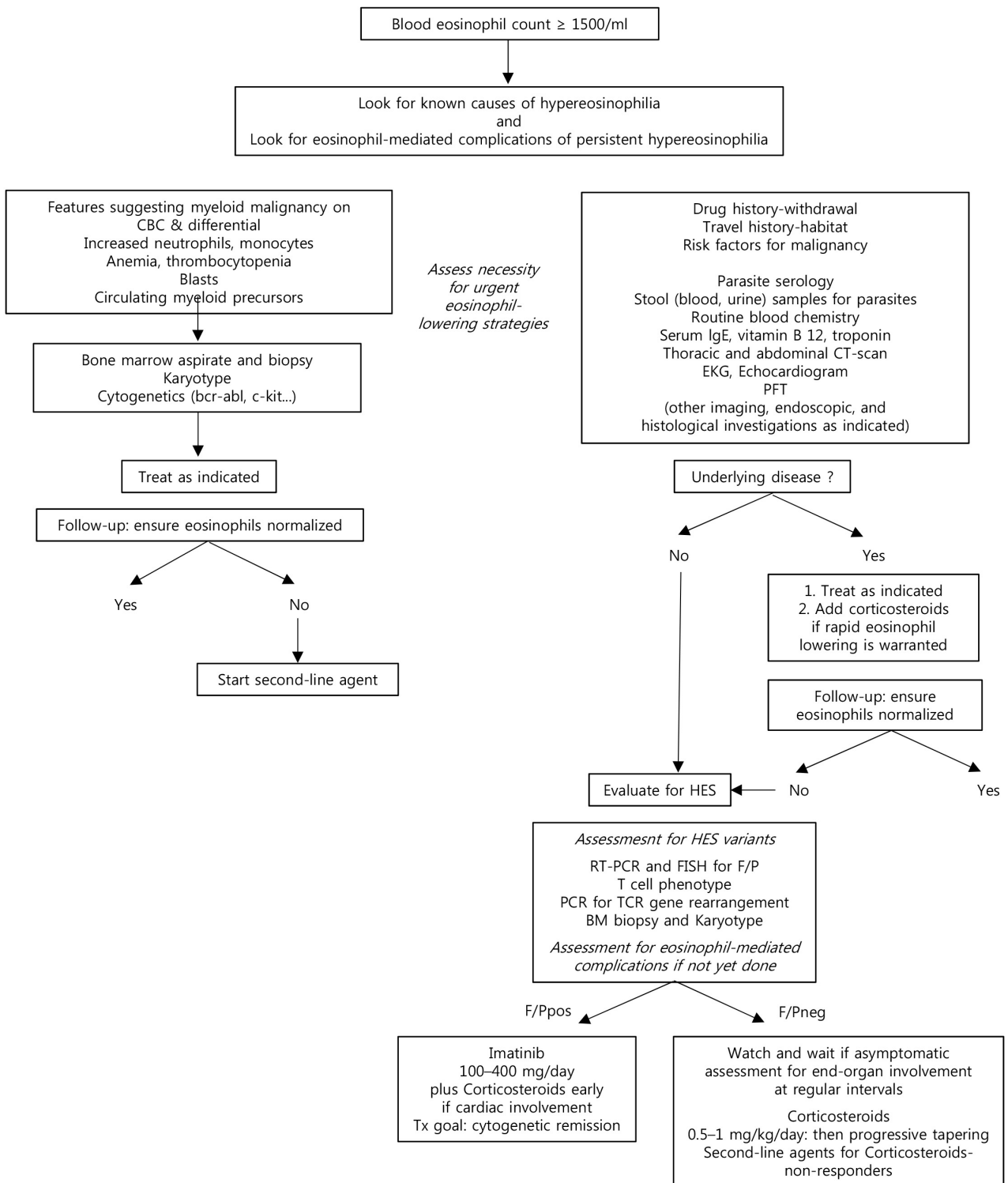


Figure 4. Approach to the diagnosis and treatment of patients with hypereosinophilia. Modified from a Park and Lee [10]. CBC, complete blood count; Ig, immunoglobulin; CT, computed tomography; EKG, electrocardiogram; PFT, pulmonary function test; bcr-abl, breakpoint cluster region-Abelson; HES, hypereosinophilic syndrome; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; FISH, fluorescent in situ hybridization; F/P, FIP1-like 1/platelet-derived growth factor receptor α fusion protein; TCR, T-cell receptor; BM, bone marrow; F/Ppos, F/P-positive; F/Pneg, F/P-negative; Tx, treatment.

관 침범은 위장관 내 일부 구역을 침범하기도 하고 간, 쓸개, 췌장 등을 침범하기도 한다. 조직에서 호산구 침윤을 흔히 확인할 수 있지만 위장관 증상은 일부에서만 관찰되며, 침범 부위에 따라 삼킴곤란, 음식박힘, 흉통, 역류 증상, 혈변, 흡수장애, 장폐색 등의 다양하고 비특이적인 임상 증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상들은 호산구성 위장관 질환(eosinophilic gastrointestinal disorders)과도 매우 비슷하기 때문에 이를 구별하기는 쉽지 않다[9].

진단

다양한 원인이 되는 병인과 기저 질환을 확인하기 위해 종합적인 진단적 접근이 필요하다[7,8,10,12,13]. 장기 침범을 확인하고 호산구의 국소 침윤 또는 호산구 유래 물질의 독성 효과가 원인임을 확인하기 위해 영상 검사뿐 아니라 상세한 조직병리학적, 임상적 평가가 요구된다. 과호산구증가증으로 확인되면 자세한 문진을 통해 약물 복용력, 여행력, 동물 생식력과 동반 질환 등을 확인하고 이차성(반응성) 과호산구증가증후군을 배제하는 것이 중요하다. 기생충 감염은 다른 원인 질환과 치료 방법이 다르므로 진단 초기에 확인하는 것이 좋고, 특히 국내에서 호산구증가증의 원인으로 개회충에 의한 경우가 많으므로 이를 고려하도록 한다. 이외에도 알레르기 질환, 자가면역 질환, 결합조직병, 악성종양의 병력을 확인한다. 기본적인 검사로 일반화학 검사, 염증지표, 자가항체, 혈청 총 면역글로불린 E, human immunodeficiency virus 혈청 검사, vitamin B12, 기생충 대변 검사 및 혈청 내 기생충 항체 검사를 시행하고, 주요 장기에 대한 검사로 심전도, 혈청 troponin, 심장 초음파, 흉부 X-선, 폐기능 검사, 복부 초음파/전산화단층촬영, 소변 검사 등을 기본적으로 시행한다. 특정 장기 관련 증상을 호소하는 경우 가능하다면 해당 장기의 조직 검사를 시행한다.

본 증례의 환자는 위장관 및 신경계 증상을 호소하여 내시경 조직 생검과 신경조직 검사를 시행하였다. 정상인에서도 상부 식도를 제외한 위장관의 호산구 침착이 흔하게 관찰되며, 호산구 관련 위장관 질환에서 조직 내의 호산구 침윤에 대한 명확한 병리학적 기준이 확립되어 있지 않다. 따라서 진단을 위해 다수의 깊은 조직 생검이 필요하며[9], 본 증례에서는 정상 조직과 비슷한 정도의 호산구 침윤을 확인하였다. 과호산구증가증후군 환자의 신경 증상은 주로 급성 또는 아급성으로 발생하며 통증을 동반하므로 ANCA 연관 혈

관병성 신경병과의 감별이 필요하다. 신경내막혈관의 염증 소견이 특징적인 ANCA 양성 혈관병성 신경병과는 달리 과호산구증가증후군은 염증세포의 침윤은 드물고 증가된 호산구가 혈관의 폐색을 흔하게 유발하며 큰말이집신경의 소실이 두드러진다. 그러나 두 질환 모두 축삭 변성이 흔히 나타나므로 신경전도 검사에서는 축삭형 신경병증의 양상을 보인다[14,15]. 환자의 경우 호산구에 의한 말초신경병증에 부합하는 소견이었다.

이차적인 원인을 배제하였거나 조혈세포 질환이 의심되는 경우에는 골수 검사를 시행해야 한다. 특히 빈혈, 혈소판증가/감소증, 비만세포증, 단핵구증가증이 있거나, 말초혈액도말 검사에서 미성숙과립백혈구증과 백혈구모세포가 보이거나, 간과 비장종대를 보이는 경우에는 검사 초기에 골수 검사를 시행하고, *FIP1L1-PDGFR*, *PDGFR*, *PDGFRB*, *BCR-ABL*, *JAK2* 및 T세포 이상 표현형(CD3, CD4, CD8) 등의 검사를 포함하도록 한다(Fig. 4) [8,10,12,13].

호산구증가증과 장기 침범이 동반된 질환으로 호산구증가증과 동반된 혈관부종(eosinophilia with angioedema), 호산구육아종성다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), 호산구증가근육통증후군(eosinophilia myalgia syndrome), 면역글로불린 G4 연관 질환(immunoglobulin G4-related disease) 등 과호산구증가증후군과 유사한 질환과의 감별 진단이 필요하다[3,7].

치료

호산구증가증의 중증도와 장기 손상의 여부를 평가하여 진단과 치료를 결정한다. 장기 손상이 없는 무증상 호산구증가증은 치료가 필요하지 않지만, 수개월 또는 수년 후 장기 침범이 나타날 수 있으므로 면밀한 추적 관찰이 필요하다. 중증의 호산구증가증이 있거나 심장 또는 신경계를 포함한 주요 장기 침범 증상이 있으면 즉각적인 치료가 필요하며, 이차성 과호산구증가증후군은 기저 질환을 진단하고 우선적으로 치료하는 것이 중요하다[8,12,13].

스테로이드는 과호산구증가증후군의 일차 치료제로 권고된다. 초기 치료 반응이 매우 좋아 한달 뒤 치료 반응이 85%로 보고되었지만[4], 많은 환자에서 스테로이드를 감량하거나 중단 후 증상이 재발하거나, 장기적인 스테로이드 사용으로 인한 부작용이 보고되었다. 분선충(*Strongyloides*) 감염이 있는 경우 이를 치료하지 않고 스테로이드를 투여할 경우

전신적 파종이 발생할 수 있으므로 스테로이드 투여 전에 확인해야 한다. 스테로이드의 치료 용량과 기간에 대해서 표준화되어 있지는 않고, 증상과 호산구 수의 호전을 확인 하면서 서서히 감량한다. 심각한 장기 침범이 있는 경우 고용량의 스테로이드 투여가 필요하다(최소 1 mg/kg prednisolone equivalent). Imatinib는 tyrosine kinase inhibitor로 *PDGFR*-associated disease에 효과가 좋아 *FIPILI-PDGFR*A, *PDGFR*A, *PDGFR*B 양성인 과호산구증가증후군 환자에서 일차 치료제로 사용하며, 100%에 가까운 매우 높은 치료 효과를 보이고 있다[16]. 이차 약제는 스테로이드를 매일 필요로 하는 *PDGFR* mutation 음성인 환자에서 고려할 수 있고, hydroxyurea, interferon- α , cyclosporine이 흔하게 사용되지만 이와 관련된 연구 결과는 많이 부족하다[12,16].

IL-5는 호산구의 분화, 증식, 생존에 매우 중요하며, 항 IL-5 단클론항체는 과호산구증가증군 치료제로 고려해 볼 수 있다. Mepolizumab은 스테로이드에 반응하는 과호산구증가증후군 환자에서 악화를 줄여주는 효과를 입증하여 2020년 치료제로 미국 Food and Drug Administration 승인을 받았다. 현재 reslizumab, benralizumab도 임상 연구를 진행 중이며, 일부에서 치료 효과를 보이고 있다. 하지만 과호산구증가증후군 환자에서 항IL-5 단클론항체의 치료 반응이 매우 다양하고, 치료 반응 예측 인자가 알려져 있지 않아 추가 연구가 필요하다. 이외에도 항CD52 항체, 항single-8 항체 등 호산구를 표적으로 하는 약제들이 개발되고 있다[8,16]. 과호산구증가증후군의 아형, 기저 질환, 침범 장기에 따라 임상 경과, 치료제의 선택과 치료 반응이 다르고, 예후도 다양하게 보고 되었다[6].

결 론

과호산구증가증후군은 매우 드문 질환이지만, 다양한 원인과 기저 질환 등에 의해 발생할 수 있는 복잡한 질환이다. 다양한 장기를 침범할 수 있고, 임상 양상도 광범위하게 나타날 수 있으므로 진단과 치료를 위해 포괄적이며 체계적인 접근이 필요하다. 원인이 되는 병인과 기저 질환을 확인하고, 침범 장기의 범위를 잘 확인하여 치료를 결정하며, 이를 위해 여러 진료과의 협진을 필요로 한다. 또한 과호산구증가증후군이 의심되는 모든 환자에서 장기 손상, 심혈관계 합병증 등이 발생하는지 규칙적으로 관찰하는 것이 필요하다. 스테로이드가 일차 치료제로 사용되는 경우가 많지만, *FIPILI-PDGFR*A,

*PDGFR*A, *PDGFR*B가 확인되면 imatinib을 우선 치료제로 사용한다. 최근에는 호산구를 표적으로 하는 약제들이 새로운 치료제로 기대되고 있다.

중심 단어: 복통; 설사; 호산구증가증; 과호산구증가증후군

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a heterogeneous group of rare disorders characterized by blood and tissue eosinophilia accompanied by eosinophil-driven tissue damage and dysfunction. Clinical manifestations of HES are highly variable, as it is a multi-system disorder involving nearly all organs, but the skin, lungs, and gastrointestinal tract are the most common sites. Identifying and diagnosing HES is challenging because it requires the diagnostic elimination of many eosinophilic conditions, so a detailed stepwise approach should be considered.

Keywords: Abdominal pain; Diarrhea; Eosinophilia; Hypereosinophilic syndrome

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This work was supported by Dong-A University Research Fund.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Y.H.N, designed and drafted the manuscript. B.A.Y. and S.H.H. reviewed and editing. Y.H.N, supervised the writing of the manuscript. All authors read and approved the final draft of the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011;242:161-177.
2. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-176.
3. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-612.e9.
4. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-1325.e3.
5. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:240-251.
6. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. Clinical profile and treatment in hypereosinophilic syndrome variants: a pragmatic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2125-2134.
7. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy* 2023;78:47-59.
8. Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes - An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment. *Blood Rev* 2021;49:100809.
9. Nanagas VC, Kovalszki A. Gastrointestinal manifestations of hypereosinophilic syndromes and mast cell disorders: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:194-212.
10. Park CS, Lee SP. Recent advances in the classification and management of hypereosinophilia. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:387-395.
11. Titlić M, Kodzoman K, Loncar D. Neurologic manifestations of hypereosinophilic syndrome--review of the literature. *Acta Clin Croat* 2012;51:65-69.
12. Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022:47-54.
13. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
14. Dorfman LJ, Ransom BR, Forno LS, Kelts A. Neuropathy in the hypereosinophilic syndrome. *Muscle Nerve* 1983;6:291-298.
15. Takeuchi H, Kawamura K, Kawasaki T, Oka N. Distinct features of hypereosinophilic syndrome with neuropathy from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Neurol* 2022;13:1057767.
16. Kuang FL, Klion AD. Biologic agents for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1502-1509.

Supplementary Table 1. Electrophysiological profile of the patient

From symptom onset	At day 14	At day 22
Motor		
Peroneal		
CMAP amplitude (mV, A-AK, R/L)	10.3-9.5/11.5-10.0	11.2-10.7/0.97-0.94 ^a
TL (ms, R/L)	4.71/3.67	4.76/4.76
NCV (m/s, A-AK, R/L)	42.9/49.0	48.1/53.0
Tibial		
CMAP amplitude (mV, A-AK, R/L)	25.8-19.6/26.7-20.6	28.0-22.1/6.4-4.5 ^a
TL (ms, R/L)	3.35/2.75	3.25/3.65
NCV (m/s, A-AK, R/L)	51.4/49.9	48.6/46.2
F waves		
Peroneal (ms, R/L)	49.7/50.4	47.4/NP ^a
Tibial (ms, R/L)	46.2/48.2	46.1/49.6
Sensory		
Superficial peroneal		
SNAP amplitude (μV, R/L)	30.7/22.6	15.5/5.4 ^a
NCV (m/s, R/L)	45.8/44.5	46.7/44.4
Sural		
SNAP amplitude (μV, R/L)	23.9/17.8	25.0/7.1 ^a
NCV (m/s, R/L)	44.8/49.4	48.0/49.8
H reflex (ms, R/L)	30.0/29.2	29.7/29.2

CMAP, compound muscle action potential; A-AK, ankle-above knee; R, right; L, left; TL, terminal latency; NCV, nerve conduction velocity; NP, no potential; SNAP, sensory nerve action potential.

^aAbnormal value.