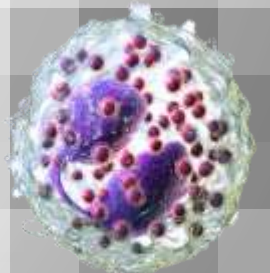




Διαγνωστική προσέγγιση παιδιού με ηωσινοφιλία

Αθανάσιος Τραγιαννίδης

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Αιματολογικό-Ογκολογικό Τμήμα, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη



Περίπτωση

- Αγόρι 7 ετών παραπέμπεται στην Κλινική μας για διερεύνηση **ηωσινοφιλίας**.
- Η παρούσα νόσος αρχίζει από 10ημέρου με **εμπύρετο** και συνοδές συχνές **διαρροϊκές κενώσεις** με **κοιλιαγία**.
- 7 ημέρες μετά την έναρξη της συμπτωματολογίας έγινε E/E και ανευρέθηκε σοβαρή ηωσινοφιλία
- **(WBC: 55210/ μ L, Eos: 42850/ μ L)**.
- Προ μηνός εμφάνισε παρόμοιο επεισόδιο γαστρεντερίτιδας διάρκειας 6 ημερών
- (WBCs: 11000/ μ L, Eos: 800/ μ L).
- Αλλεργική ρινίτιδα
- Συχνή χρήση σαλβουταμόλης και φλουτικαζόνης



Κλινική Εξέταση

- Γενική κατάσταση: καλή γενική κατάσταση
- Βάρος σώματος: 27 kg, Ύψος: 136 cm
- Αναπνευστικό: Ακρόαση Πνευμόνων: ομότιμο, κατά φύση, **ξηρός βήχας**, Παρίσθμια: κατά φύση, Ώτα: κατά φύση άμφω
- Καρδιαγγειακό: S₁S₂ ευκρινείς, ρυθμικοί, μηριαίες ψηλαφητές άμφω
- Πεπτικό: εντερικοί ήχοι παρόντες, κοιλιά μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, **ήπαρ +2cm, σπλήνας +2cm**
- Λεμφικό-αιμοποιητικό: ψηλαφητοί **τραχηλικοί, μασχालιαίοι και βουβωνικοί λεμφαδένες**, δεν ψηλαφόνται ιγνυακοί
- Αισθητήρια όργανα-δέρμα: **αραιό μικροκηλιδώδες μη αιμορραγικό εξάνθημα**
- Λοιπά κατά φύση

Εργαστηριακός έλεγχος

WBC-ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	3,8 - 10,5	K/μL	52,65
Neut #-Ουδετερόφιλα #	1,6-6,5	K/μL	2,8
Lymph #-Λεμφοκύτταρα #	1,5-3,6	K/μL	3,76
Μονο #- Μονοκύτταρα #	0,2-1,0	K/μl	0,88
Eos #- Ηωσινόφιλα #	0,0-0,7	K/μL	45,15
Baso # - Βασεόφιλα #	0,0-0,2	K/μL	0,08
RBC-ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	4,20 - 6,30	M/μL	5,10
HGb - Αιμοσφαιρίνη	14,0 - 18,0	g/dL	10,1
HCT - Αιματοκρίτης	40,0 - 52,0	%	29,8
MCV - Μέσος όγκος ερυθρών	80,0 - 99,0	fL	58,4
MCH - Μέση περιεκ.Ηb/ερυθ	27,0 - 32,0	pg	19,8
MCHC - Μέση πυκνότης Ηb	32,0 - 35,0	g/dl	33,9
PLT - Αιμοπετάλια	150 - 450	K/μL	250

Γλυκόζη	70 - 110	mg/dl	80
Ουρία	10 - 50	mg/dl	10
Κρεατινίνη	0,50 - 1,20	mg/dl	0,35
Ουρικό οξύ	2,4 - 7,0	mg/dl	1,7
SGOT (AST)	0 - 38	U/l	18
SGPT (ALT)	0 - 40	U/l	11
γ-GT	8 - 61	U/l	11
L.D.H.	120-300	U/l	339
Νάτριο (Na)	135 - 145	mmol/l	138
Ασβέστιο (Ca)	8,2 - 10,6	mg/dl	9,51
Λευκώματα ολικά	6,6 - 8,7	gr/dl	7,67
Αλβουμίνη	3,5 - 4,8	gr/dl	4,22
Σφαιρίνες	2,2 - 4,0	gr/dl	3,45

Εργαστηριακός έλεγχος

IgG	633-1280	mg/dl	1720
IgA	48-207	mg/dl	154
IgM	33-202	mg/dl	352
IgE	1,03-161,3	IU/ml	350,0
C.R.P.	0,0-0,8	mg/dl	2,250
TKE	0-20	mm	30
PT ΕΞΕΤΑΣΤΕΟΥ	10,0 - 13,5	sec	17,00
INR	0,85-1,15	INR	1,38
APTT ΕΞΕΤΑΣΤΕΟΥ	25-35	sec	46,80
Ινωδογόνο	200-450	mg/dl	315,0
D-DIMER	<500	ng/ml	809,0
Widal anti-Typhi-O			ΘΕΤΙΚΟ 1/1600
Widal anti-Typhi-H			ΘΕΤΙΚΗ 1/320

ANA	<1:160	Τίτλος	ΑΡΝΗΤΙΚΑ
Anti-dsDNA	<1:10	Τίτλος	ΑΡΝΗΤΙΚΑ
EMA			ΑΡΝΗΤΙΚΑ
Αντισώματα έναντι CCP	<=5	U/ml	2,652 (ΑΡΝΗΤΙΚΑ)
p-ANCA	<5	U/mL	1,890 (ΑΡΝΗΤΙΚΑ)
c-ANCA)	<8	U/mL	2,100 (ΑΡΝΗΤΙΚΑ)
Αντισ. έναντι Καρδιολιπίνης IgG	<10	GPL U/ml	9,610 (<10 Αρνητικό) (ΑΡΝΗΤΙΚΑ)
Αντισ. έναντι Καρδιολιπίνης IgM	<5	MPL U/ml	8,810 (<5 Αρνητικό) (ΘΕΤΙΚΑ)
ENA Screen	<10	U/mL	8,130 (<10 Αρνητικό) (ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ)

Καλλιέργειες αίματος και κοπράνων: αρνητικές
Ιολογικός έλεγχος και έλεγχος για παρασιτώσεις: Echinococcus IgG

1 εβδ.



Widal anti-Typhi-O

ΘΕΤΙΚΟ 1/3200

Widal anti-Typhi-H

ΘΕΤΙΚΗ 1/800

Ακτινολογικές εξετάσεις

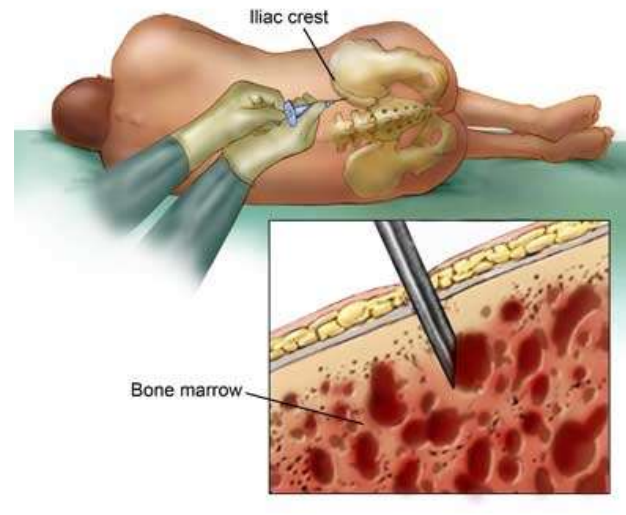
- Ακτινογραφία θώρακος



- Υπερηχογράφημα κοιλίας
 - Ήπαρ με αυξημένο μέγεθος και ομοιογενή υφή
 - Σπλήνας διογκωμένος με ομοιογενή υφή (14,3 cm)
 - Λεμφαδένες στην πύλη του ήπατος και προπαγκρεατικά διαμέτρου έως 2,5 cm
 - Λοιπά κατά φύση
- Καρδιολογικός έλεγχος
 - Χωρίς συμμετοχή από το καρδιαγγειακό

Λοιπές εξετάσεις

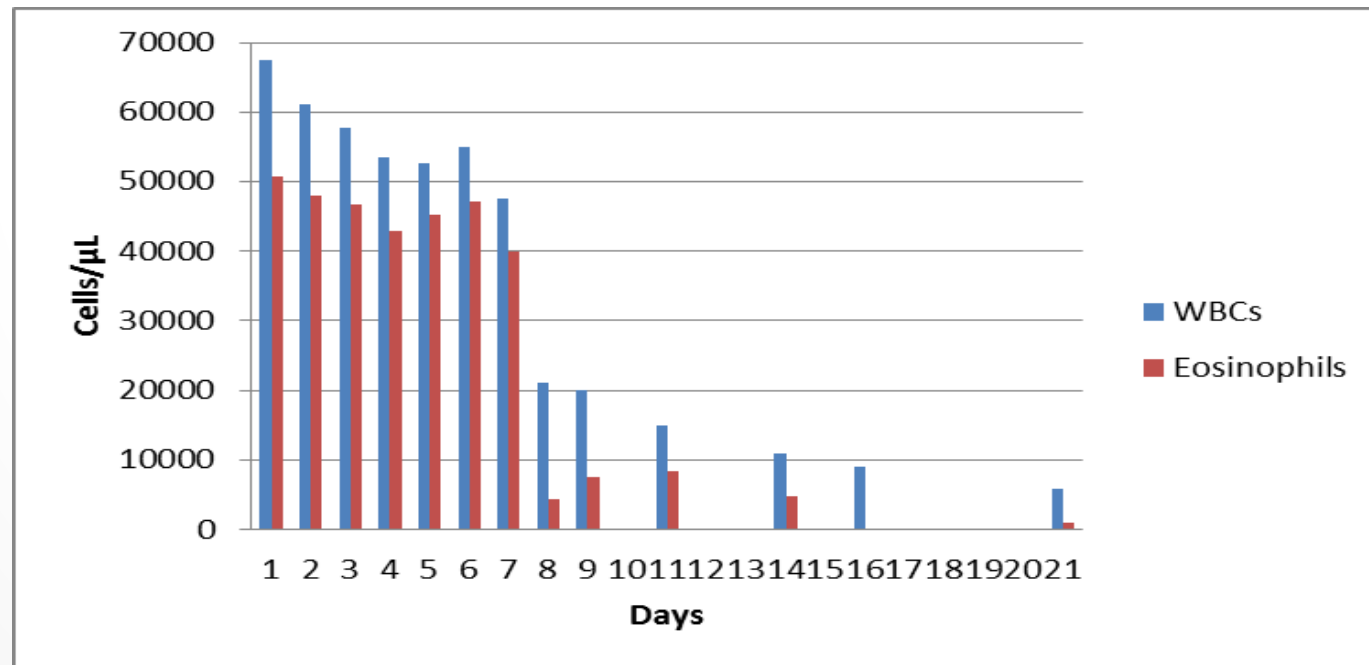
- Ανοσοφαινότυπος μυελικού αναρροφήματος:
 - Παρατηρείται ηωσινοφιλία. Αναγνωρίζονται πρόδρομα κύτταρα της Β λεμφικής σειράς σε διαφορετικά στάδια ωριμάνσης.
- Χρωμοσωματική ανάλυση μυελικού αναρροφήματος:
 - Φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος. Απουσία παθολογικού κλώνου.
 - Μοριακός έλεγχος κατά φύση
- Οστεομυελική βιοψία:
 - Υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς με έντονη ηωσινοφιλία. Αριθμητική ελάττωση της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς με ήπιες δυσπλαστικές αλλοιώσεις.



Περίπτωση

Ηωσινοφιλία μετά από λοίμωξη με σαλμονέλα

- Πρεδνιζολόνη
- Κεφτριαξόνη
- Κλαριθρομυκίνη
- μεβενζαζόλη, αλβενδαζόλη



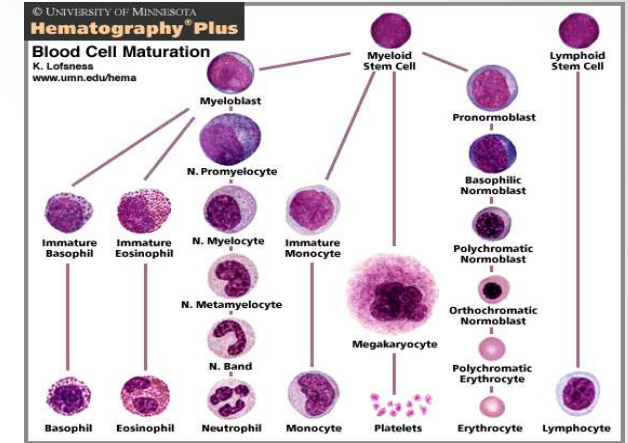
Περιστατικό

2 μήνες μετά την πρώτη νοσηλεία σε προγραμματισμένο επανέλεγχο διαπιστώνεται εκ νέου ηωσινοφιλία (WBCs: 41 130/μL, Eos: 29520/μL).

- Υπερηχογράφημα κοιλίας:
 - Ελάττωση του μεγέθους του ήπατος (12,5 cm από 15 cm) και του σπληνός (11,8 cm από 14,3 cm). Παραμονή λεμφαδένων στην περιοχή της πύλης του ήπατος.
- Καρδιολογικός έλεγχος:
 - Ατρακτοειδές υπερηχογενές μόρφωμα δ≈1,2×0,8cm στο πάνω μέρος της οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς (συσσώρευση ηωσινοφίλων;)
- Ανοσοφαινότυπος μυελικού αναρροφήματος και οστεομυελική βιοψία (αποστέλλεται στο EWOG):
 - Χωρίς στοιχεία αιματολογικής κακοήθειας ή μυελοδυσπλαστικού/μυελουπερπλαστικού νοσήματος
 - Αποκλεισμός κλωνικής ηωσινοφιλίας: PDGRFA, PDGRFB, FGFR1 αναδιατάξεις αρνητικές, JAK2, BCR/ABL, KIT-mutated αρνητικά
- Γαστροσκόπηση-κολονοσκόπηση: ανεύρεση 18-20 ηωσινοφίλων
 - **Ηωσινοφιλική Κολίτιδα (azathioprine x12 μήνες: ύφεση!)**

Γενικά για τα ηωσινόφιλα I

- Τα ηωσινόφιλα ανήκουν στα λευκά αιμοσφαίρια και παράγονται στον μυελό των οστών.
- Οι φυσιολογικές τιμές τους στο αίμα είναι $<0.5 \times 10^9/L$ ($<5\%$ των λευκών αιμοσφαιρίων).
- Η ωρίμανσή τους υπόκειται στον έλεγχο κυτταροκινών (IL-3, GM-CSF, IL-5)



Φυσιολογική ημερήσια διακύμανση:

Αυξημένες τιμές τις πρωινές ώρες:

Τα επίπεδα των ενδογενών στεροειδών το πρωί βρίσκονται στα χαμηλότερα επίπεδα.

✓ Μυελός: 3-5% ηωσινόφιλα

✓ Ο χρόνος μετάβασης στο περιφερικό αίμα είναι περίπου 3-6 ημέρες.

✓ Διάρκεια ημίσειας παραμονής στο περιφερικό αίμα : 30 λεπτά

➤ Επιβίωση στους ιστούς για 2-5 ημέρες

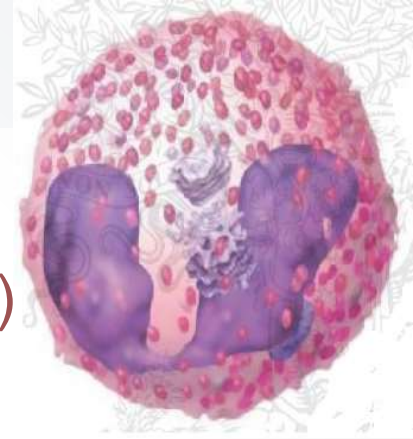
➤ Καταστροφή (απόπτωση/φαγοκυττάρωση ή αποκοκκίωση / εκφύλιση)

➤ Η IL-3, η IL-5 και ο GM-CSF εμποδίζουν την απόπτωση των ηωσινοφίλων για τουλάχιστον 10 – 15 ημέρες

Γενικά για τα ηωσινόφιλα II

ηωσινόφιλα < ηωσίνη+ φιλώ

ηωσίνη < ήως (αυγή) + -ίνη (λόγω του χρώματός της)



Κατηγορία των λευκών αιμοσφαιρίων.

Παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά από τον Wharton Jones το 1846, έγιναν γνωστά και πήραν το όνομά τους από τον Paul Erlich το 1879, λόγω της ιδιότητας των κοκκίων τους να βάφονται με τη χρωστική ηωσίνη.

- Έχουν δίλοβο πυρήνα
- Μεγαλύτερα από τα ουδετερόφιλα (διάμετρος 9μm στο αίμα και έως 14μm στο συνδετικό ιστό)
- Αναγνωρίζονται από τα μεγάλα επιμηκυμένα ειδικά κοκκία
- Σπάνια τρίλοβος πυρήνας.

Γενικά για τα ηωσινόφιλα III

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Τα ηωσινόφιλα δρουν ως:

A) φαγοκύτταρα

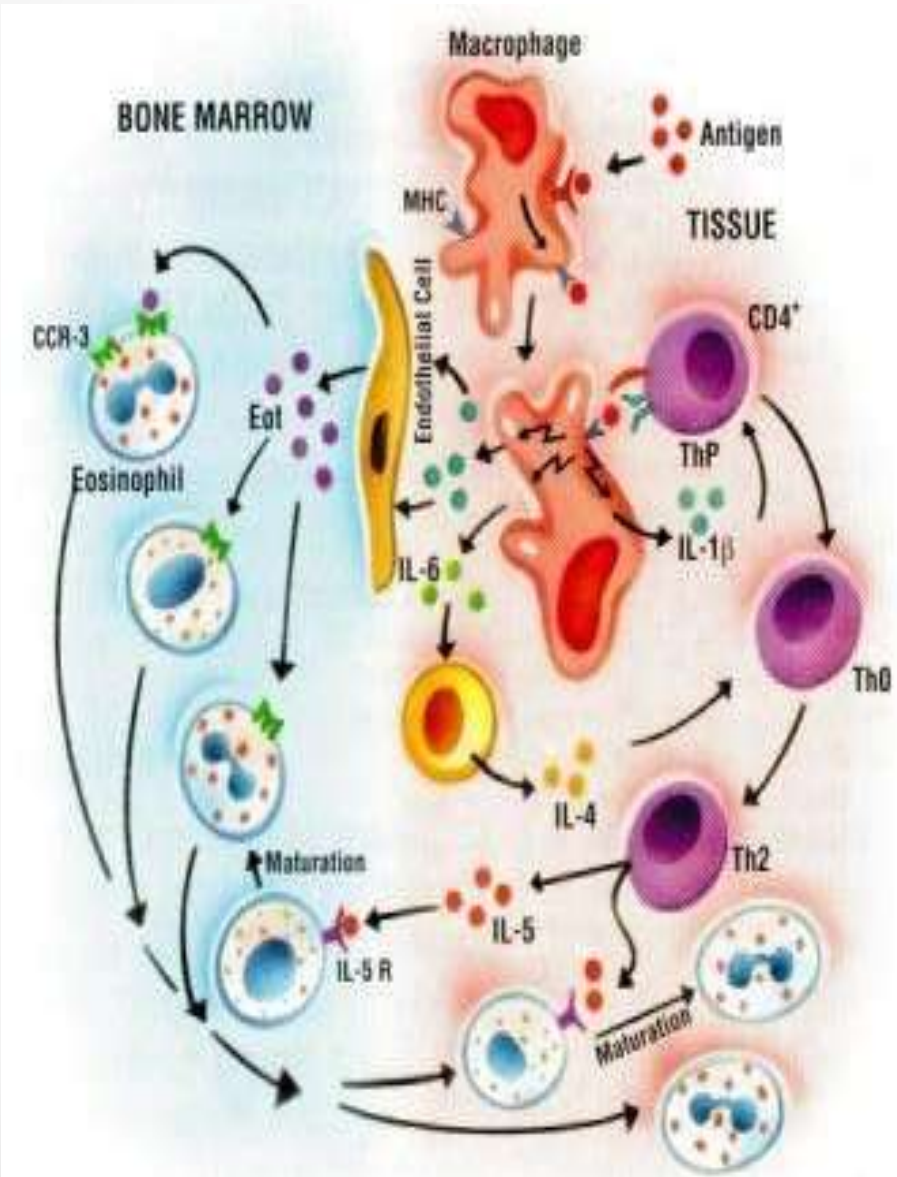
B) εκκριτικά κύτταρα με δυνατότητα αποκοκκίωσης του περιεχομένου τους με αποτέλεσμα πρόκληση νέκρωσης του κυττάρου

Γ) ανοσορρυθμιστικά κύτταρα, με δράση διπλή τόσο ανοσοενισχυτική όσο και ανοσοκατασταλτική



Χημειοτακτικοί παράγοντες ηωσινοφίλων

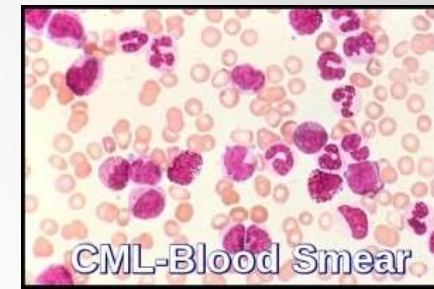
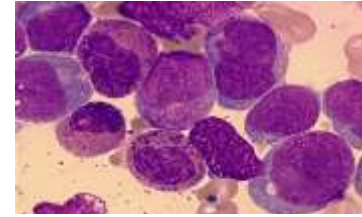
Τα ηωσινόφιλα μεταναστεύουν στην περιοχή της φλεγμονής μέσω μίας εκλεκτικής μεταφοράς “selective transport” με τη διαμεσολάβηση χημειοτακτικών παραγόντων.



Οι ηωσινοφιλικό χημειοτακτικοί παράγοντες

- **eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A)** (mast cells)
- **N-formyl peptides** (f-Met-Leu-Phe) (bacteria)
- **C5a** (complement activation)
- **eclectin** (T cell)
- **eotaxin** (lung and skin stromal cells)
- **MIP-1, RANTES, MCP-3** (monocells, T cells, platelets, basophils)

**Cestodes, Nematodes,
Acanthocephalan,
Glochidia**



CML-Blood Smear

It's mnemonic time!

Spectacle shaped nucleus

Eosinophil
Immense Immunology Insight

Causes of eosinophilia: ALLERGIC

- A - Adrenal insufficiency (Addison's disease)
- L - Lymphoma (Hodgkin's lymphoma, other malignancies)
- L - L tryptophan deficiency (Eosinophilia myalgia syndrome)
- E - Eczema (Allergic skin diseases, Pemphigus, Dermatitis herpetiformis)
- P - Respiratory causes (Asthma, Allergic aspergillosis, Hay fever)
- G - Gastroenteritis (Eosinophilic gastroenteritis)
- I - Infections (Parasites, fungi like Coccidioides immitis)
- C - Collagen vascular diseases (SLE, Churg-Strauss syndrome)



National Association for the Advancement of Cells Colored Pink

NAACP are the major causes of **Eosinophilia**

- N** = Neoplasia (CML, Hodgkins lymphoma)
- A** = Allergy / Atopy
- A** = Asthma
- C** = Churg-Strauss / Connective tissue disorders
- P** = Parasite infections

Table 2 | **French-American-British (FAB) classification of AML**

FAB subtype	Description	Comments
M0	Undifferentiated	Myeloperoxidase negative; myeloid markers positive
M1	Myeloblastic without maturation	Some evidence of granulocytic differentiation
M2	Myeloblastic with maturation	Maturation at or beyond the promyelocytic stage of differentiation; can be divided into those with t(8;21) AML1-ETO fusion and those without
M3	Promyelocytic	APL; most cases have t(15;17) PML-RAR α or another translocation involving RAR α
M4	Myelomonocytic	
M4 _{Eo}	Myelomonocytic with bone-marrow eosinophilia	Characterized by inversion of chromosome 16 involving CBF β , which normally forms a heterodimer with AML1
M5	Monocytic	
M6	Erythroleukaemia	
M7	Megakaryoblastic	GATA1 mutations in those associated with Down's syndrome

AML1, acute myeloid leukaemia 1; APL, acute promyelocytic leukaemia; PML, promyelocytic leukaemia; RAR α , retinoic-acid receptor- α . Modified from REF.65.

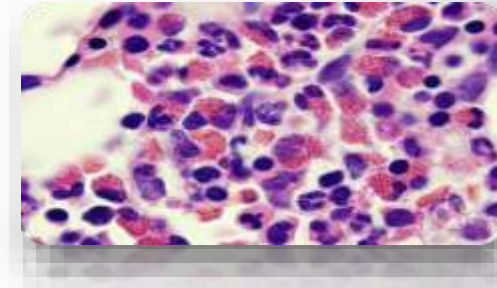
Eosinophils are from "CHINA"

- C** = Connective tissue diseases
- H** = Helminth infections
- I** = Idiopathic
- N** = Neoplasia (CML, Hodgkins)
- A** = Allergies

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ

Αύξηση αριθμού ηωσινόφιλων $> 500/\text{mm}^3$

- ήπια: $500-1500/\text{mm}^3$
- μέτρια: $1500 - 5000/\text{mm}^3$
- σοβαρή $> 5000/\text{mm}^3$



Στο μυελό τα ηωσινόφιλα ανέρχονται σε 1-6%. Φυσιολογικά βρίσκονται στο σπλήνα, λεμφαδένες, θύμο και το γαστρεντερικό βλεννογόνο

Στα υπόλοιπα όργανα φυσιολογικά δεν υπάρχουν ηωσινόφιλα και δεν ανιχνεύονται ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες

7% των γενικών αίματος καταδεικνύουν ηωσινοφιλία

USA: 0.036/100.000 (age adjusted incidence)

Ο αριθμός των ηωσινοφίλων του οργανισμού που εναποτίθενται στους ιστούς είναι εκατονταπλάσιος από τον αριθμό των ηωσινοφίλων του αίματος (**αναλογία 100:1**)

Blanchard C & Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. Adv Immunology 2009, 101: 81 – 121.

Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A: Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006, 133: 468 – 492.

Ηωσινοφιλία

ήπια
(500-1500/mm)

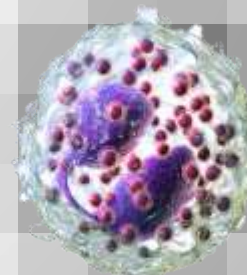
- αλλεργική ρινίτιδα
- άσθμα
- έκζεμα
- υπερευαισθησία φάρμακα
- παρασιτικές λοιμώξεις
- νεοπλάσματα
- χρόνια αιμοδιάλυση
- ακτινοθεραπεία
- απόρριψη μοσχεύματος
- ανοσοανεπάρκειες

μέτρια
(1500-5000/mm)

- παρασιτικές λοιμώξεις
- Άσθμα
- έκζεμα
- υπερευαισθησία σε φάρμακα
- πνευμονικό ηωσινοφιλικό σ.
- νοσήματα συνδετικού ιστού
- Αιματολογικές κακοήθειες
- Συμπαγείς όγκοι
- υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

σοβαρή
(>5000/mm)

- παρασιτικές λοιμώξεις
- ηωσινοφιλική λευχαιμία
- υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο



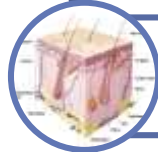
Κλινικές εκδηλώσεις



Νέκρωση του μυοκαρδίου (εβδομάδες), προσβολή των βαλβίδων, θρόμβωση (μήνες) και ίνωση (τελικό στάδιο – ενδοκαρδίτιδα Loeffler) εκδηλώνονται ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία, διάταση, αρρυθμίες και πλευριτική συλλογή.



Θρομβώσεις στον εγκέφαλο – κυρίως αρτηριακές, παροδική ισχαιμία, έμβολα ή τοπικός σχηματισμός θρόμβου. Εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια.



Κνίδωση, αγγειοοίδημα, κνησμός, βλατιδώδεις ή οζώδεις βλάβες, βλενοδερματικά έλκη.



Χρόνιος, μη παραγωγικός βήχας. Υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων. Συμπτώματα από το αναπνευστικό λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας.



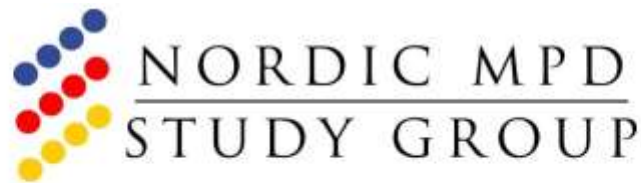
Διάρροια, διαλείπουσα ή επίμονη. Ποικίλη συμπτωματολογία ανάλογα με την εντόπιση στον γαστρεντερικό σωλήνα.



Αρθραλγία (επηρεάζονται κυρίως οι μεγάλες αρθρώσεις), αρθρίτιδα και μυαλγία.. Φαινόμενο Raynaud. Αυτοάνοσες εκδηλώσεις εμφανίζονται κυρίως σε ρευματολογικές παθήσεις με ηωσινοφιλία.

Ταξινόμηση

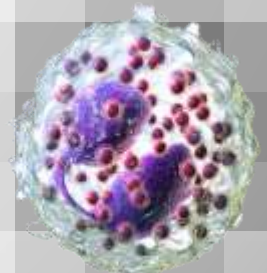
- I. Πρωτοπαθής / κλωνική ηωσινοφιλία
- II. Δευτεροπαθής / αντιδραστική ηωσινοφιλία
- III. Ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES)



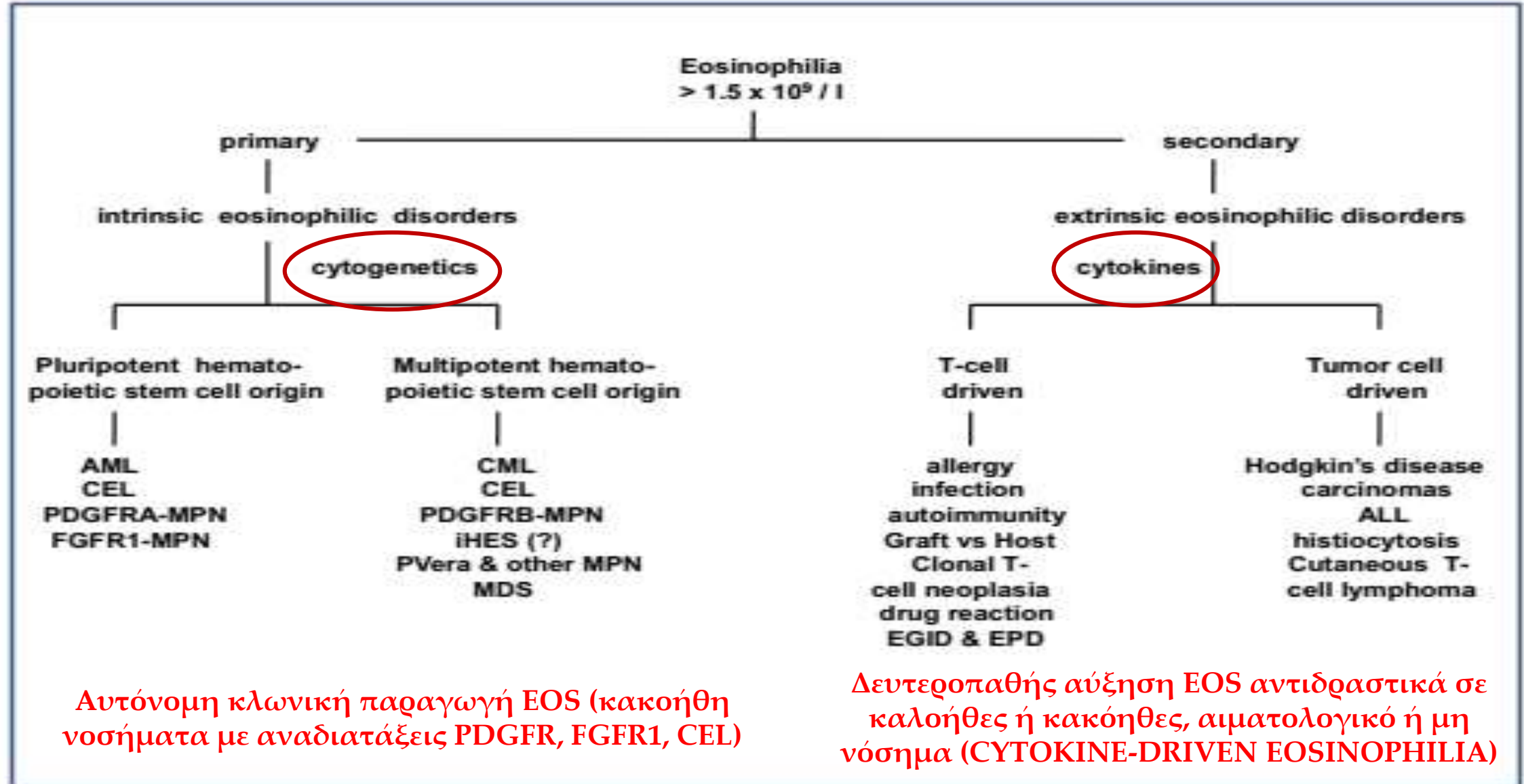
Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia.
2ND version, September 2012

Nordic MDP Study Group, Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia.

2ND version, September 2012



Ηωσινοφιλία



Αυτόνομη κλωνική παραγωγή EOS (κακοήθη νοσήματα με αναδιατάξεις PDGFR, FGFR1, CEL)

Δευτεροπαθής αύξηση EOS αντιδραστικά σε καλοήθες ή κακοήθες, αιματολογικό ή μη νόσημα (CYTOKINE-DRIVEN EOSINOPHILIA)

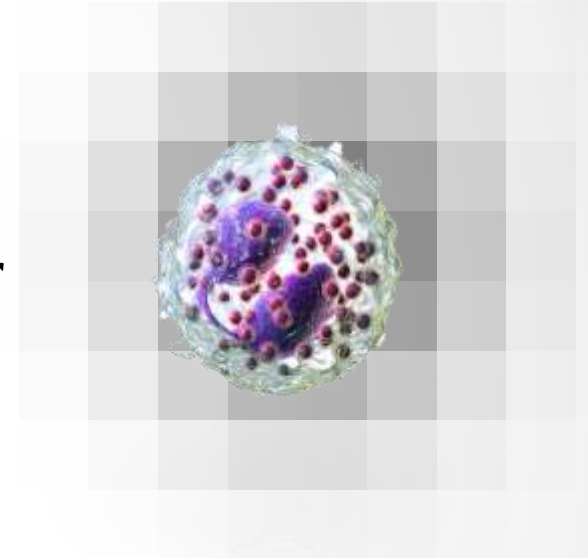
Πρωτοπαθής / κλωνική ηωσινοφιλία

1. Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

2. Χρόνιες Μυελογενείς Διαταραχές

a. Molecularly defined

- BCR/ABL+ chronic myeloid leukaemia
- PDGFRA-rearranged eosinophilic disorder
- PDGFRB-rearranged eosinophilic disorder
- KIT-mutated systemic mastocytosis
- 8p11 syndrome (FGFR1 rearrangements)



b. Clinicopathologically assigned

- Chronic myeloproliferative neoplasms (including chronic eosinophilic leukaemia not otherwise specified (NOS) and mastocytosis)
- Myelodysplastic syndromes
- Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes

Δευτεροπαθής ηωσινοφιλία

- Λοιμώξεις
 - Παράσιτα (φιλαρίαση, ασκαρίαση, τοξοκαρίαση, τριχίνωση)
 - Χρόνιες λοιμώξεις
 - HIV
 - Ανάρρωση από βακτηριακή λοίμωξη
- Αλλεργία
 - Βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπικό έκζεμα, κνίδωση
 - Τροφικές αλλεργίες
- Φάρμακα
 - Αντιβιοτικά, σουλφοναμίδες, αντιρευματικά, αντιεπιληπτικά, αλλοπουρινόλη, σύνδρομο DRESS
- Πνευμονική νόσος
 - Νόσος Loeffler
 - Σύνδρομο Churg-Strauss
 - Ασπεργίλλωση
- Γαστρεντερική νόσος σχετιζόμενη με ηωσινοφιλία
 - Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
 - Γαστρεντερίτιδα, κοιλιοκάκη
 - Κολίτιδα, ΙΦΝΑ
- Κακοήθειες
 - Λεμφώματα
 - Συμπαγείς όγκοι (ιδίως μεταστάσεις)
- Ενδοκρινικά αίτια
 - Νόσος Addison
- Άλλες αιτίες
 - Παθήσεις του συνδετικού ιστού
 - Σαρκοείδωση
 - Χρόνια παγκρεατίτιδα
 - Τοξίνες

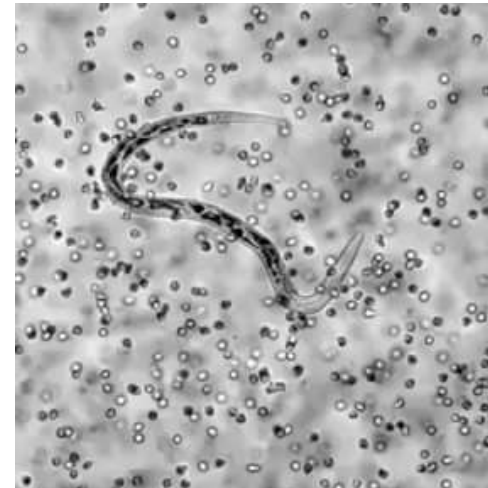
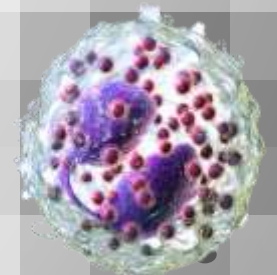


Table 2. Causes of reactive eosinophilia.

1. Infections
 - a. parasites, especially tissue invasive parasites, like filariasis, ascariasis, strongyloidiasis, trichinosis, toxocarisis, schistosomiasis, hookworm (*Achylostoma*, *Necator*)
 - b. chronic infections
 - c. HIV
 - d. recovery from a bacterial infection
2. Allergy
 - a. atopic diseases: bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic eczema, urticaria
 - b. food allergy
3. Drugs

any drug, but especially seen with antibiotics, sulphonamides, antirheumatics, anticonvulsants and allopurinol, DRESS syndrome
4. Lung diseases
 - a. acute and chronic idiopathic eosinophilic pneumonia (Loeffler's disease see page 15)
 - b. Churg-Strauss syndrome (tissue eosinophilia, vasculitis and granulomas, see page 15)
 - c. allergic bronchopulmonary aspergillosis
5. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders
 - a. primary or secondary eosinophilic esophagitis
 - b. primary or secondary gastroenteritis, including celiac disease
 - c. primary or secondary colitis, including inflammatory bowel disease
6. Other causes of autoimmune, inflammatory or toxic origin
 - a. connective tissue diseases (scleroderma, polyarteritis nodosa, LED etc.)
 - b. eosinophilic fasciitis
 - c. Kimura disease (follicular hyperplasia, eosinophilic infiltrates, proliferation of venules)
 - d. sarcoidosis
 - e. chronic pancreatitis
 - f. eosinophilia-myalgia syndrome
 - g. toxic oil syndrome
7. Malignant diseases
 - a. lymphoproliferative diseases where eosinophils are not part of the malignant clone (Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas especially T-cell lymphomas)
 - b. carcinomas (especially metastatic diseases)
8. Clonal expansion of immunophenotypically aberrant T cells without overt lymphoproliferative disease (T-cell hypereosinophilic syndrome i.e. T-HES)
9. Endocrine hypofunctions (i.e. Addison disease)



ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Ασκαριδίαση (λεβίθα, παιδική ηλικία)
 - Τοξοκαρίαση (επαφή με σκύλους, γάτες)
 - Τριχίνωση (ωμό χοιρινό)
 - Σχιστοσωμίαση
 - Εχينوκοκκίαση (ρήξη κύστης)
 - Αγκυλοστομίαση
 - Φασιολίαση
 - Στογγυλοειδίαση (τροπικά κλίματα)
-
- RSV, EBV, CMV, HIV
 - Βρουκέλα, Μπαρτονέλα, Χλαμύδια
 - Οστρακιά, Μυκοβακτηρίδιο Φυματίωσης
 - Αλλεργική πνευμονική ασπεργίλλωση



ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΕΣ
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΙΟΓΕΝΕΙΣ
ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ
ΜΥΚΗΤΙΣΙΑΚΕΣ

Ατοπία / Αλλεργικές Νόσοι (80% αντιδραστικής ήπιας ηωσινοφιλίας)

A. Ατοπία

- ✳ Ατοπική Δερματίτιδα
- ✳ Αλλεργική ρινίτιδα
- ✳ Βρογχικό άσθμα
- ✳ Ουρτικάρια



B. Τροφικές αλλεργίες

Φάρμακα

- Αντιβιοτικά (τετρακυκλίνες, β-λακταμικά)
- Σουλφοναμίδες
- Αντιρευματικά (ΜΣΑΦ)
- Αντιεπιληπτικά
- Αλλοπουρινόλη
- Μπλεομυκίνη
- Ρανιτιδίνη
- Συμπληρώματα
- DRESS Syndrome (εξάνθημα, πυρετός, ηωσινοφιλία, αναιμία, λευκοκυττάρωση, τρανσαμινασαιμία)

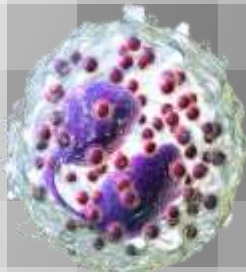


Πνευμονικά Ηωσινοφιλικά Σύνδρομα

- Ηωσινοφιλική πνευμονία
- Σύνδρομο Churg-Strauss (eosinophilia, vasculitis, granulomas)
- Ηωσινοφιλική Βρογχίτιδα
- Σύνδρομο Loeffler's
- Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση

ΓΕΣ Ηωσινοφιλικά Σύνδρομα

- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κολίτιδα
- Κοιλιοκάκη
- ΙΦΝΕ



Classification of eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID).

Primary EGIDs

Primary eosinophilic esophagitis

Primary eosinophilic gastroenteritis

Primary eosinophilic colitis

Allergic proctocolitis of infancy

Secondary Gut Eosinophilias

Gastrointestinal infections:
helminthes, fungi

Hypereosinophilic syndrome (HES)

Systemic disease (e.g. connective
tissue disease, vasculitis,

celiac disease, inflammatory bowel
disease)

Drugs (e.g. naproxen, clozapine,
rifampicin, gold)

Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(5):301–309.

doi:10.1177/1756283X10392443

Ηωσινοφιλία στην παιδική ηλικία - Ταξινόμηση

A1 Πρωτοπαθής

➤ Πνευμονία Löffler / Σύνδρομο Löffler

- Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA)
- Υπερηωσινοφιλικά σύνδρομα

Πρώτος ο **Löffler** το **1932** περιέγραψε τη νόσο που φέρει το όνομα του.

Πρόκειται για σπάνια **ιδιοπαθή νόσο**, καλοήθη και αυτοπεριοριζόμενη.

Χαρακτηρίζεται από:

- *διάσπαρτες παροδικές πνευμονικές διηθήσεις, που ποικίλουν ακτινολογικά σε μέγεθος (συχνότερα διάμεσου τύπου διηθήσεις)*
- *ηωσινοφιλία στο αίμα μέχρι και 70%*

Αίτια:

- **Παρασιτώσεις** κυρίως
 - έλμινθες (toxocara canis, toxocara cati, ascaris lubricoides)
 - εχινόκοκκο
- **Αλλεργικές παθήσεις**
- **Φάρμακα** (ασπιρίνη, πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, ιμιπραμίνη)



Αίτια σχετιζόμενα με αυτοανοσία, φλεγμονή και τοξικότητα

- Αγγειίτιδα Wegener
- Σύνδρομο ηωσινοφιλίας - μυαλγίας
- Νεανική Ιδιοπαθής αρθρίτιδα
- Δερματομυοσίτιδα
- ΣΕΛ
- σ. Sjogren
- Σαρκοείδωση
- Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα

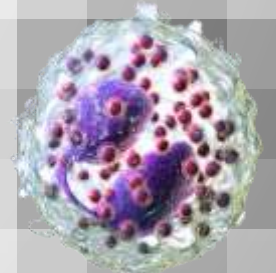
Ανοσοανεπάρκειες

- Wiskott Aldrich
- ΥπερIgE
- ΥπερIgM
- Έλλειψη IgA
- GVHD



Αιματολογικές κακοήθειες Συμπαγείς όγκοι

- Όγκοι συμπαγών οργάνων
- Λεμφώματα Hodgkin & non Hodgkin
- Οξεία Β-λ Λευχαιμία [t(5;14)]
- Τ Λευχαιμία / Λέμφωμα
- Μεταστατικό καρκίνωμα

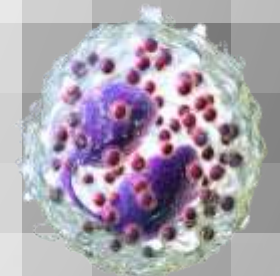


Ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES)

- Επιμένουσα ηωσινοφιλία $>1.500/\text{mm}^3$ στην περιφέρεια για > 6 μήνες
- Αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων στο μυελό των οστών
- Μυελοβλάστες $<20\%$ στο μυελό ή την περιφέρεια

Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού των υπόλοιπων νοσημάτων που προκαλούν πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ηωσινοφιλία!!!

Συμμετοχή οργάνου → Ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
Χωρίς συμμετοχή οργάνου → Ιδιοπαθής υπερηωσινοφιλία



Διερεύνηση ανεξήγητης και επίμονης ηωσινοφιλίας

- **Γενική αίματος** και μορφολογία κυττάρων
- Ολική **IgE**
- Έλεγχος για **παρασιτώσεις** (κόπρανα, ορολογικές εξετάσεις, καλλιέργειες, κ.ά.)
- Οστεομυελική **βιοψία και μυελόγραμμα (βλάστες >20%, 5-19%, CD52, tryptase)**
- Καρυότυπος μυελικού αναρροφήματος
- Μοριακή ανάλυση περιφερικού αίματος για αναδιατάξεις των PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- Τρυπτάση ορού, ερυθροποιητίνη ορού, Vit B12, ανάλυση μεταλλάξεων του JAK2
- Μελέτη των T-λεμφοκυττάρων
- **Απεικονιστικός έλεγχος** (CT, υπέρηχος) κοιλίας και θώρακα – έλεγχος για λέμφωμα ή άλλη η αιματολογική κακοήθεια
- Τροπονίνη ορού και **καρδιολογικός έλεγχος**
- Έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας
- IL-5 ορού

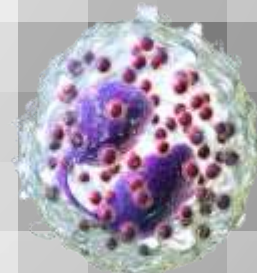
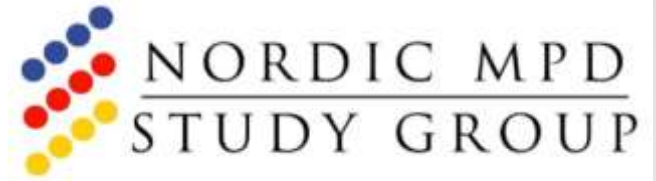


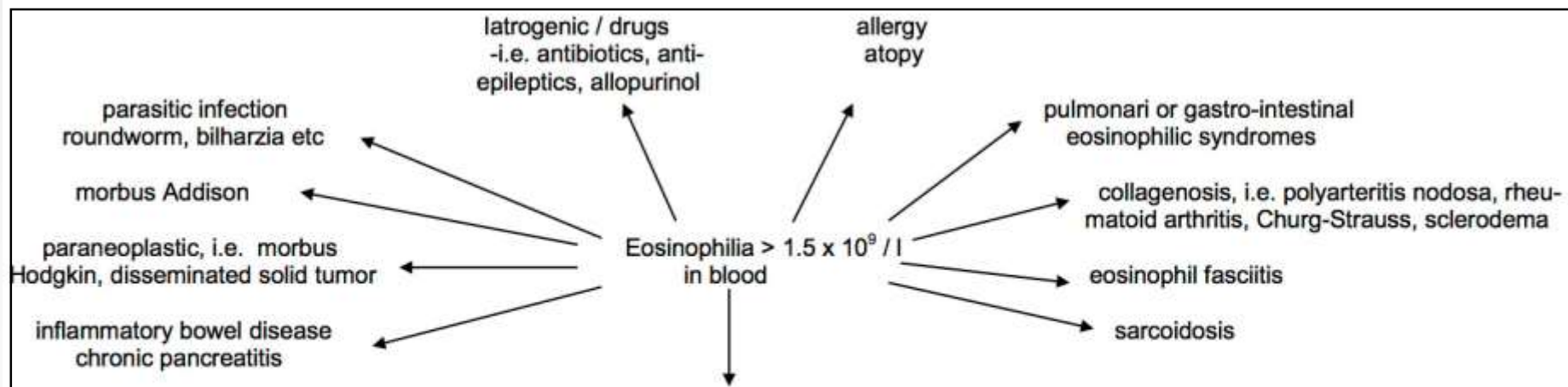
Table 3. Diagnosis of chronic eosinophilic leukaemia (CEL) and idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES), modified from WHO-criteria (2008)

Required: Persistent eosinophilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$ in blood, increased numbers of bone marrow eosinophilia, and myeloblasts $< 20\%$ in blood or marrow.

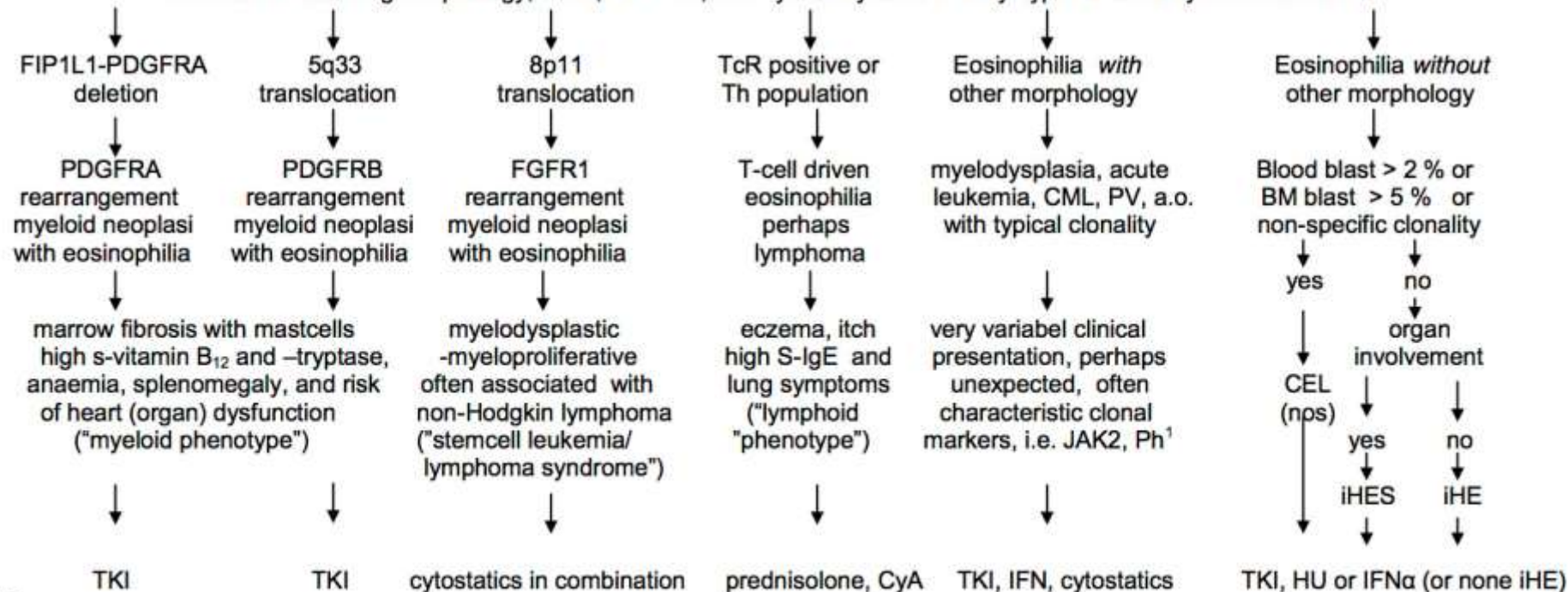
1. Exclude all causes of reactive eosinophilia secondary to:
 - a. Allergy
 - b. Parasitic disease
 - c. Infectious disease
 - d. Pulmonary diseases (hypersensitivity pneumonitis, Loeffler's etc.)
 - e. Collagen vascular disease
2. Exclude all neoplastic disorders with secondary, reactive eosinophilia:
 - a. T cell lymphomas, including mycosis fungoides, Sezary syndrome
 - b. Hodgkin lymphoma
 - c. Acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma
3. Exclude other neoplastic disorders in which eosinophils are part of the neoplastic clone:
 - a. Chronic myelogenous leukaemia (Ph chromosome or *BCR/ABL* fusion gene positive) and other myeloproliferative neoplasms or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms
 - b. Neoplasms with t(5;12)(q31-35;p13) or other rearrangements of *PDGFRB*
 - c. Neoplasms with *FIP1L1-PDGFR* fusion gene or other rearrangements of *PDGFRA*
 - d. Neoplasms with rearrangements of *FGFR1*
 - e. Acute myeloid leukaemia, including those with inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22)
4. Exclude T cell population with aberrant phenotype and abnormal cytokine production
5. If there is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality, or blast cells are more than 2% in the peripheral blood (>2%) or more than 5% in the bone marrow, diagnose chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified (CEL, NOS).*
6. If there is no demonstrable disease that could cause eosinophilia, no abnormal T-cell population, and no evidence of a clonal myeloid disorder, diagnose idiopathic hypereosinophilic syndrome (when organ-involvement) or idiopathic hypereosinophilia (without organ dysfunction)

* The ending NOS excludes clonal eosinophilias with recurrent gene rearrangements.





If none of the differential-diagnosis above is demonstrated following clinical history, clinical examination and diagnostic tests, e.g. microbiological, bloodsamples, tissue biopsies, imaging then measure s-tryptase and perform bone marrow examination including morphology, FISH, RT-PCR, flow cytometry and / or karyotype for clonality and examine for



Θεραπεία ηωσινοφιλίας

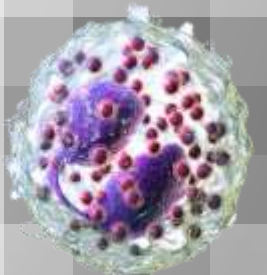
- **Κορτικοστεροειδή** (πρεδνιζόνη)
 - Μηχανισμός δράσης: απόπτωση ηωσινόφιλων, αναστολή χημειοταξίας
 - Σε χρόνια θεραπεία (>1 μήνα) προς αποφυγή οστεοπόρωσης συγχορηγούνται ασβέστιο και βιταμίνη D.
- **Μυελοκατασταλτικά φάρμακα**
 - Υδροξουρία και βινκριστίνη
- **Ανοσορρυθμιστικά φάρμακα**
 - IFN-α, κυκλοσπορίνη (αναστολή της παραγωγής IL-5)
- **Μονοκλωνικά αντισώματα**
 - Reslizumab, mepolizumab, alemtuzumab)
- **Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης**
 - Imatinib
- **Μεταμόσχευση μυελού των οστών**

Προσβολή οργάνου
Μέτρια και σοβαρή
ηωσινοφιλία



Table 9. Present treatment options for eosinophilia due to a clonal haematological disorder, or iHES and iHE.

Medication and administration	Indications	Dose	Comments
Corticosteroids oral, or i.v.	First-line treatment unless FIP1L1-PDGFR α positive	Initial dose ≥ 40 mg prednisone q.d.	Side effects at higher dose or prolonged therapy
Hydroxyurea oral	Second-line treatment	1-3 g / day	Slow onset of action
Cladribine & cytarabine i.v.	Second-line treatment	2-CdA 12 mg /m ² & Ara-C 1 g / m ² / 5 d	Patient-population not characterized by clonality
Vincristine i.v.	Consider for counts $> 100,000/\text{mm}^3$,	1-2 mg i.v.	For rapid reduction of eosinophil count
IFN- α s.c.	Second-line therapy	1-2 mU / m ² q.d.	Slow onset of action
Cyclosporine A oral	Lymphocytic variant	100 mg maintenance / d	Induction therapy includes corticosteroids and hydroxyurea
Anti-CD52 antibody therapy (anti-IL5 antibody if approved, awaits official data)	Second line therapy, incl clonal eosinophilia	Stepwise increase (3 – 10 – 30 mg), maintenance	Immunosuppression and risk of opportunistic infections
Imatinib mesylate oral	First-line treatment for FIP1L1-PDGFR α positive. Consider for other refractory cases	100 - 400 mg q.d.	Together with corticosteroids if cardiac involvement



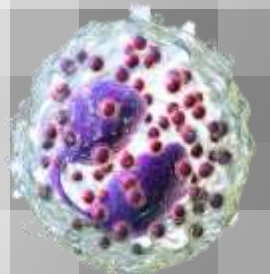


Διαγνωστική προσέγγιση ηωσινοφιλίας

Take home messages!



- Η μέτρια και σοβαρή ηωσινοφιλία ενδέχεται να αποτελεί πρόκληση ή να καταλήγει σε «διαγνωστική Οδύσσεια»
- Ενδέχεται να χρειαστεί η συμβολή πολλών υποειδικοτήτων της Παιδιατρικής στην διαγνωστική της προσέγγιση
- Συνιστάται η παραπομπή του ασθενή σε αιματολογικό Τμήμα σε περίπτωση αποκλεισμού των αιτίων αντιδραστικής ηωσινοφιλίας





Ευχαριστώ πολύ!