

Η ηωσινοφιλία στην καθημερινή πράξη

Δημήτρης Μήτσιας

Αλλεργιολόγος Παίδων & Ενηλίκων

Επιστημονικός Συνεργάτης Αλλεργιολογικό Τμήμα

Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν εμφανιστεί πολλές διαφορετικές ταξινομήσεις των ηωσινοφιλικών παθήσεων. Αυτές διατρέχουν ευρύτατο φάσμα ειδικοτήτων (παθολογία, παιδιατρική, αιματολογία, ρευματολογία, αλλεργιολογία κ.ά.) και έχουν συμβάλει στη σύγχυση που παρατηρείται σχετικά με ορισμούς και κριτήρια διάγνωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αλληλοεπικάλυψή τους είναι σημαντική αλλά δεν έχει διαμορφωθεί μια παγκόσμια κοινά αποδεκτή ομοφωνία. Εξάλλου, η συνεχής έρευνα στον τομέα έχει οδηγήσει στην αναγνώριση αρκετών νέων μοριακών και ανοσολογικών μηχανισμών που βοηθούν στην καλύτερη ταξινόμηση και κατανόηση των παθήσεων αυτών.

Μέσα στο 2012 δημοσιεύτηκαν δύο πολύ σημαντικά άρθρα που προσεγγίζουν τα ηωσινοφιλικά νοσήματα και συγκεντρώνουν ευρύτατο βαθμό ομοφωνίας. Με βάση αυτά, στο παρόν κείμενο θα επιχειρηθεί μια συστηματική προσέγγιση του παιδιατρικού ασθενούς με ηωσινοφιλία με έμφαση στη διαγνωστική προσπέλαση και ταξινόμηση η οποία και θα καθορίσει τις ειδικές θεραπευτικές επιλογές.

Φυσιολογία ηωσινοφίλων

Το ανώτερο όριο ποσοστού ηωσινοφίλων στην περιφέρεια είναι 3-5% με απόλυτο αριθμό τα 350-500 κύτταρα/ mm^3 . Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα όρια αυτά ρυθμίζονται στενά υπό την επίδραση δικτύου κυτταροκινών όπως οι IL-3, IL-5 και GM-CSF, κύριοι παραγωγοί των οποίων είναι τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα και κύτταρα του στρώματος. Τα ηωσινόφιλα, όπως όλα τα κύτταρα της λευκής σειράς, προέρχονται από πρόδρομα CD34+ αιμοποιητικά κύτταρα. Οι κυτταροκίνες αυτές ρυθμίζουν όχι μόνο ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό αλλά και την ενεργοποίησή τους. Αυτή συνίσταται στη μετανάστευση σε ιστούς/όργανα όπου φυσιολογικά μπορεί να μην ανευρίσκονται και την παραγωγή βιολογικά δραστικών μορίων όπως η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (EPO), η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) και η μείζων βασική πρωτεΐνη (MBP). Σε ένα πρώτο στάδιο επηρεάζεται το μικροπεριβάλλον και η ομοιόσταση του οργάνου, αν όμως η ενεργοποίηση είναι μαζική και χρονικά επίμονη επέρχονται σημαντικές δομικές αλλαγές όπως ίνωση ή/και θρόμβωση και σοβαρή οργανική βλάβη. Στο μυελό των οστών τα ηωσινόφιλα ανέρχονται σε 1-6% και φυσιολογικά βρίσκονται (σε

αριθμούς όχι καθορισμένους και κοινά αποδεκτούς) στα δευτερογενή λεμφικά όργανα (σπλήνα και λεμφαδένες), το θύμο και το γαστρεντερικό βλεννογόνο από το στομάχι μέχρι το παχύ έντερο. Στα υπόλοιπα όργανα φυσιολογικά δεν υπάρχουν ηωσινόφιλα και δεν ανιχνεύονται οι ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες.

Ορισμοί

Η αύξηση των ηωσινοφίλων στην περιφέρεια μπορεί να είναι ήπια (500-1,500 κύτταρα/ mm^3), μέτρια ή εκσεσημασμένη (1,500-5,000 κύτταρα/ mm^3) και βαρεια ή μαζική (>5,000 κύτταρα/ mm^3). Σε κάθε περίπτωση αυτό καλείται **ηωσινοφιλία** και ουσιαστικά υποδηλώνει την αύξηση των ηωσινοφίλων σε μία ορισμένη χρονική στιγμή πάνω από το φυσιολογικό όριο των 500 κυττάρων/ mm^3 .

Ως **υπερηωσινοφιλία** (HE) ορίζεται:

1. η ανίχνευση στο αίμα >1,500 κύτταρων/ mm^3 (δηλαδή τουλάχιστον βαθμός μέτριας ηωσινοφιλίας) σε δύο χρονικές περιπτώσεις με διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός (περιφερική υπερηωσινοφιλία). Επίσης,
2. εν γένει κάθε περίπτωση διήθησης οργάνου στο οποίο δε βρίσκεται φυσιολογικός αριθμός ή ενεργότητα ηωσινοφίλων ονομάζεται υπερηωσινοφιλία (ιστική υπερηωσινοφιλία). Τα κριτήρια σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι σαφώς ορισμένα και αφήνεται στην κρίση του ιατρού ο οποίος αξιολογεί ποιοτικά και ημιποσοτικά χαρακτηριστικά της βιοψίας. Ειδικά για το μυελό των οστών τα ηωσινόφιλα πρέπει να είναι >20% των εμπύρηνων κυττάρων.

Σχετικά με τα παραπάνω τονίζεται ότι αν κατά την παρουσίαση του ασθενούς προκύπτει οργανική βλάβη που αποδίδεται στα ηωσινόφιλα, το κριτήριο του χρονικού διαστήματος μηνός δεν απαιτείται ώστε να μην εμποδιστεί η έγκαιρη έναρξη αγωγής. Στην περίπτωση διήθησης οργάνων, η ανίχνευση προϊόντων ηωσινοφίλων (π.χ. θετικές ειδικές χρώσεις για EPO, ECP ή MBP) αρκεί για να στοιχειοθετηθεί υπερηωσινοφιλία ακόμα και επί μη εύρεσης μεγάλου αριθμού ηωσινοφίλων. Τέλος, μπορεί να υπάρχει ιστική ηωσινοφιλία χωρίς αντίστοιχη περιφερική (στο αίμα) – συνήθως, ωστόσο, αναδεικνύεται τουλάχιστον ηωσινοφιλία (δηλαδή >500 κύτταρα/ mm^3).

Ως **υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο** (HES) ορίζεται κάθε περίπτωση περιφερικής υπερηωσινοφιλίας *συν* οργανική βλάβη/δυσλειτουργία ενός ή περισσότερων οργάνων που αποδίδεται στην παρουσία ηωσινοφίλων.

Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, ενδείξεις επικείμενης σοβαρής οργανικής βλάβης, αίρει την ανάγκη δύο διαδοχικών μετρήσεων και ο ορισμός του συνδρόμου ισχύει ακόμα και με μία μέτρηση. Η οργανική βλάβη/δυσλειτουργία

στοιχειοθετείται από θετική βιοψία (με κριτήρια ως άνω) συν στοιχεία ίνωσης (πνεύμονα, καρδιάς, δέρματος, γαστρεντερικού κ.ά) ή θρόμβωσης (με ή χωρίς θρομβοεμβολισμό) ή δερματικών βλαβών (π.χ. οίδημα, εξελκώσεις, κνησμός, έκζεμα) ή κεντρική/περιφερική νευροπάθεια. Σπανιότερα προσβαλλόμενα όργανα είναι οι νεφροί, το ήπαρ, το πάγκρεας κ.ά.

Τέλος, υπάρχει μια εκτενής λίστα νόσων στις οποίες πάσχει μόνο ένα όργανο και στις οποίες ανιχνεύονται ηωσινόφιλα (**οργανο-ειδικές νόσοι σχετιζόμενες με ηωσινόφιλα**). Αυτές δε χαρακτηρίζονται ως υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο επειδή η οργανική βλάβη/δυσλειτουργία δεν αποδίδεται κυρίως στην παρουσία ηωσινοφίλων.

Από τους ορισμούς στη διάγνωση

Απλουστευτικά, οι όροι υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο και υπερηωσινοφιλία διαφέρουν μόνο στο κατά πόσον υπάρχει ή δεν υπάρχει, αντίστοιχα, οργανική προσβολή. Είναι εξαιρετικά χρήσιμο να ορίζονται με σαφήνεια, ωστόσο δε βοηθάνε ιδιαίτερα στη διαγνωστική προσπέλαση.

Αντίθετα, η αύξηση των ηωσινοφίλων, πρωτίστως για λόγους κατανόησης αλλά και για την περαιτέρω διαγνωστική καθοδήγηση, είναι εξαιρετικά χρήσιμο να διαχωριστεί είτε σε **αντιδραστική**, είτε σε **κλωνική**. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει εκτενής λίστα διαγνώσεων που προκαλούν αυτήν την υπεραντιδραστική ή κλωνική υπερηωσινοφιλία και προκειμένου ο ιατρός να φτάσει στην ορθή διάγνωση χρειάζεται εκτενής και χρονοβόρος πολλές φορές εργαστηριακός έλεγχος. Είναι πολύ σημαντικό επομένως οι όροι υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο και υπερηωσινοφιλία να θεωρούνται παροδικοί όροι εργασίας, μέχρι να γίνει η ορθή ταξινόμηση του ασθενούς σε κάποια από τις αντιδραστικές ή κλωνικές νόσους.

Αντιδραστική (δευτεροπαθής) υπερηωσινοφιλία

Το πρώτο διαγνωστικό βήμα είναι αυτό της εύρεσης πιθανού αιτίου αντιδραστικής υπερηωσινοφιλίας. Αυτά είναι ποικίλα και αφορούν σε πολλές υποειδικότητες. Η αύξηση των ηωσινοφίλων οφείλεται κυρίως σε αυξημένη παραγωγή των κυτταροκινών από τις οποίες εξαρτάται η ομοιόστασή τους, δηλαδή IL-3, GM-CSF και κυρίως IL-5. Δεν είναι δηλαδή προϊόντα ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού ενός αρχικού κυττάρου. Μπορεί να είναι παροδική, επεισοδιακή ή επίμονη. Μεγάλος αριθμός κλινικά εμφανών ή και υποκλινικών ιώσεων μπορεί να εμφανιστούν ως ηωσινοφιλία η οποία όμως στις περισσότερες περιπτώσεις είναι παροδική. Για αυτόν το λόγο, και επί μη εμφανούς ή επείγουσας οργανικής βλάβης, η επανάληψη

της μέτρησης μετά από ένα μήνα είναι κριτήριο υπερηωσινοφιλίας – αν αυτή επιμένει τότε κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση. Τα πιο συχνά αίτια επίμονης ηωσινοφιλίας είναι οι παρασιτώσεις, οι ατοπικές/αλλεργικές νόσοι, αντιδράσεις σε φάρμακα καθώς και ορισμένες αυτοάνοσες νόσοι.

Παρασιτώσεις

Η συχνότητα των παρασιτικών λοιμώξεων τείνει τα τελευταία χρόνια να αυξηθεί και αποτελεί από τα πιο συχνά αίτια ασυμπτωματικής υπερηωσινοφιλίας. Ταξίδια σε ενδημικές περιοχές, πόση νερού μη ελεγμένου, βρώση ωμών λαχανικών και κρεάτων, συχνές επαφές με ζώα-ενδιάμεσους ξενιστές κ.ά. αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Οι ελμινθιάσεις τις περισσότερες φορές δεν προκαλούν ιδιαίτερη νοσηρότητα κάτι που οφείλεται εν μέρει και στην πολύ ιδιαίτερη αλληλεπίδραση που έχει αναπτυχθεί μεταξύ αυτών και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η καθ'υπεροχήν Th2 αντιδραστικότητα ευνοεί την παραγωγή ηωσινοφίλων ο ρόλος των οποίων στην αντιμετώπιση των παρασίτων δεν είναι απόλυτα χαρακτηρισμένος. Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται πως τα ηωσινόφιλα στην περιφέρεια αυξάνουν κατά την αιματική φάση του κύκλου ζωής των παρασίτων ενώ μειώνονται όταν αυτά περιχαράκωνονται στους ιστούς (π.χ. πνεύμονες, έντερο κ.λπ.).

Αυτό αποτελεί και το κύριο πρόβλημα στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών. Οι μικροσκοπικές και παρασιτολογικές εξετάσεις κοπράνων αποσκοπούν στην εύρεση ωαρίων` αυτά δεν εμφανίζονται με σταθερό ρυθμό και επομένως η ευαισθησία της εξέτασης είναι πάρα πολύ μικρή. Απαιτούνται τουλάχιστον τρεις (όσο περισσότερες τόσο καλύτερα) σε διαφορετικές χρονικές στιγμές προκειμένου να αυξηθεί η πιθανότητα θετικής διάγνωσης. Επί κλινικής υποψίας, ο ορολογικός έλεγχος (ανίχνευση αντισωμάτων για εχινόκοκκο, τοξόκαρα, σχιστόσωμα, strongyloides κ.λπ.) είναι ιδιαίτερα χρήσιμος. Οντολογικά, παράσιτα όπως η ασκαρίδα, τα ακάρια της οικιακής σκόνης, η κατσαρίδα και το παράσιτο των ψαριών anisakis (προκαλεί τροφικές αλλεργικές εκδηλώσεις και στους ανθρώπους) είναι παρόμοια και μοιράζονται αντιγονικούς επιτόπους. Θετικά, λοιπόν, δερματικά τεστ νυγμού στα τελευταία αποτελούν έμμεσους δείκτες παρασίτωσης και το τελευταίο διάστημα χρησιμοποιούνται στη Μονάδα μας με ιδιαίτερη επιτυχία. Επιπλέον έλεγχος με ακτινογραφία ή CT θώρακα, CT ή U/S κοιλίας, ΗΚΓ ή U/S καρδιάς καθορίζεται ανάλογα με τα συμπτώματα, το ιστορικό έκθεσης κ.λπ.

Ατοπία/Αλλεργικές νόσοι

Η ατοπική δερματίτιδα και, κυρίως, η αλλεργική ρινίτιδα και το αλλεργικό άσθμα αποτελούν το συχνότερο αίτιο ηωσινοφιλίας. Αυτή όμως, σπάνια φτάνει στα επίπεδα υπερηωσινοφιλίας (δηλαδή $>1,500$ κύτταρα/ mm^3). Το ιστορικό ατοπικής δερματίτιδας, ενδεχομένων τροφικών αλλεργιών και το οικογενειακό ιστορικό σε συνδιασμό με αλλεργιολογικό έλεγχο (δερματικές δοκιμασίες και ανίχνευση ειδικών IgE στον ορό με RAST/CAP) βοηθάνε σημαντικά στη διάγνωση ειδικά σε ηλικίες όπου

η συμπτωματολογία δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο αν οφείλεται σε αμιγώς μεταλοϊμώδες στοιχείο ή αν συνυπάρχει και αλλεργικό υπόστρωμα. Ωστόσο, ο πολύ μεγάλος επιπολασμός των νόσων αυτών σε συνδιασμό με την ήπια ηωσινοφιλία που προκαλούν, καθιστούν αναγκαία τη συνέχιση της διαγνωστικής προσπάθειας σε περίπτωση υπερηωσινοφιλίας καθώς είναι πιθανό να υποκρύπτεται και άλλη νόσος.

Αντιδράσεις σε φάρμακα

Ηωσινοφιλία μπορεί να προκαλέσει η λήψη ουσιαστικά οποιουδήποτε σκευάσματος φαρμακευτικού, ομοιοπαθητικού ή συμπληρώματος διατροφής. Η ηωσινοφιλία σε πολλές περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική όπως για παράδειγμα μετά από λήψη β-λακταμικών αντιβιοτικών ή συμπληρωμάτων διατροφής. Τα συμπτώματα μπορεί να αφορούν σε ένα όργανο στόχο (οργανοειδική) όπως για παράδειγμα νεφρίτιδα από β-λακταμικά, αγγειΐτιδα από τετρακυκλίνες και αλλοπουρινόλη, πνευμονίτιδα από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και μπλεομυκίνη, μυοκαρδίτιδα από ρανιτιδίνη και άλλα πολλά.

Σε περίπτωση συστηματικών συμπτωμάτων ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται το σύνδρομο DRESS (Drug-Related Eosinophilia with Systemic Symptoms) που έχει ως κυριότερα αίτια τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, τις σουλφοναμίδες και την αλλοπουρινόλη. Εκδηλώνεται με δερματικό, κυρίως καθολικό και εξέφυθο, εξάνθημα, πυρετό, περιφερική υπερηωσινοφιλία, αναιμία και λευκοκυττάρωση και προσβολή οργάνων όπως το ήπαρ (αύξηση τρανσαμινασών). Αυτά τα ευρήματα τονίζεται ότι δεν εμφανίζονται όλα μαζί, αλλά χρονικά διαδέχεται το ένα το άλλο και επομένως η αιτιακή συσχέτιση είναι πολλές φορές δύσκολη. Παράλληλα η λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου μπορεί να έχει προηγηθεί μερικές εβδομάδες μέχρι και μήνες και επομένως η λήψη ακριβούς φαρμακευτικού ιστορικού μπορεί να οδηγήσει στη σωστή διάγνωση. Ο μηχανισμός επαγωγής του DRESS δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η αναζωπύρωση ιών όπως ο HHV-6 παίζει σημαντικό ρόλο.

Αυτοάνοσες νόσοι

Από τις αυτοάνοσες νόσους, αυτές που χαρακτηρίζονται από ηωσινοφιλία είναι οι αγγειΐτιδα Wegener και το σύνδρομο (αγγειΐτιδα) Churg-Strauss. Στα πλαίσια της γενικότερης διέγερσης του ανοσοποιητικού σε αυτούς τους ασθενείς παράγονται αυξημένες ποσότητες κυτταροκινών που ευνοούν την ηωσινοφιλοποίηση. Συνήθως δεν είναι ασυμπτωματικές και η ηωσινοφιλία ανευρίσκεται στα πλαίσια της διάγνωσης της νόσου η οποία χαρακτηρίζεται από πυρετό, συστηματικά συμπτώματα όπως αρθραλγίες και καταβολή, συνήθως πνευμονικά και νεφρικά ευρήματα. Εργαστηριακά εκτός των συνηθισμένων ανοσολογικών εξετάσεων, τα αντισώματα έναντι κυτταροπλάσματος των ουδετεροφύλων c-ANCA και p-ANCA είναι ιδιαίτερα βοηθητικά στη διάγνωση. Το σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας είναι εξαιρετικά σπάνιο και χαρακτηρίζεται από δερματικές και νευρολογικές εκδηλώσεις – η επιδημική του μορφή σχετίζεται με την έκθεση σε L-τρουπτοφάνη.

Άλλες αυτοάνοσες νόσοι όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjogren's κ.ά. μπορεί σπάνια σε κάποια φάση της χρόνιας πορείας τους να συνοδεύονται από ηωσινοφιλία.

Οργανοειδικές νόσοι που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία

Οι προηγούμενες κατηγορίες είναι μάλλον συστηματικές νόσοι υπό την έννοια ότι τα συμπτώματα αφορούν σε περισσότερα από ένα συστήματα. Αντιδραστική περιφερική υπερηωσινοφιλία, όμως, σε άλλοτε άλλο βαθμό μπορεί να παρατηρηθεί και σε οργανοειδικές νόσους. Τονίζεται ότι η διάγνωσή τους προϋποθέτει τον αποκλεισμό συστηματικής νόσου στα πλαίσια της οποίας υπάρχει η συγκεκριμένη οργανική προσβολή.

Η συχνότερη ομάδα είναι οι ηωσινοφιλικές προσβολές του γαστρεντερικού συστήματος με τη μορφή της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας και της ηωσινοφιλικής γαστρεντερίτιδας ή κολίτιδας. Πρόκειται για νόσους που τα τελευταία χρόνια αυξάνουν θεαματικά σε συχνότητα στα πλαίσια της γενικότερης αύξησης των αλλεργικών νοσημάτων. Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα εκδηλώνεται ανάλογα με την ηλικία και τη διάρκεια της νόσου με απλή αποστροφή σε συγκεκριμένες τροφές, αναγωγές, καύσος και άλγος στην κατάποση, δυσκαταποσία ή/και ενσφήνωση τροφής. Η διάγνωση είναι κλινικοεργαστηριακή και κεντρικό ρόλο παίζει η βιοψία η οποία αναδεικνύει ηωσινοφιλική διήθηση σε όλο το μήκος του οισοφάγου (υπενθυμίζεται ότι ο οισοφάγος στερείται φυσιολογικά ηωσινοφίλων), ενεργοποίηση αυτών με αποκοκκίωσή και σχηματισμό αποστημάτων. Υποστηρικτικά και για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής γίνεται εκτενής αλλεργιολογικός έλεγχος ο οποίος αποσκοπεί στην αναγνώριση υπεύθυνων τροφών και την απομάκρυνσή τους.

Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα/κολίτιδα είναι σπανιότερη αλλά και αυτή χαρακτηρίζεται από παρουσία αυξημένου αριθμού ενεργοποιημένων ηωσινοφίλων στις βιοψίες. Εδώ, η θέση όπου διηθούν τα ηωσινόφιλα καθορίζει εν πολλοίς και τα συμπτώματα καθώς αν είναι βλεννογονική υπάρχουν κυρίως διάρροιες και αίμα στα κόπρανα, αν είναι στον μυϊκό χιτώνα κοιλιακό άλγος και μετεωρισμός ενώ υποπεριτοναϊκή προσβολή χαρακτηρίζεται πολλές φορές από ασκήτη. Το επίπεδο προσβολής καθορίζει και την παρουσία ηωσινοφίλων στην περιφέρεια η οποία είναι μεγαλύτερη όσο πιο «βαθεία» αυτά βρίσκονται στη βιοψία. Συνήθως η υπερηωσινοφιλία είναι ήπια, λιγότερο μέτρια και σπάνια υψηλή.

Τέλος, ηωσινοφιλία παρατηρείται και σε παιδιά με κοιλιοκάκη και επομένως έλεγχος με αντισώματα IgA και IgG έναντι τρανσγλουταμινάσης και IgA έναντι ενδομυσίου κρίνεται απαραίτητος καθώς η συμπτωματολογία μπορεί να είναι ιδιαίτερα αμβληχρή.

Άλλες οργανοειδικές νόσοι που εκδηλώνονται με υπερηωσινοφιλία είναι οι ηωσινοφιλικές πνευμονίες και η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλωση οπότε απαραίτητος είναι ανάλογα ο έλεγχος με σπιρομέτρηση, CT θώρακα, ή και ορολογικός/αλλεργιολογικός για ασπεργίλωση. Σπανιότερες νόσοι είναι η ηωσινοφιλική περιτοναΐτιδα (χαρακτηριστική δερματική προσβολή), η ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα, η ηωσινοφιλική μηνιγγίτιδα και οι προαναφερθείσες διάμεσες νεφρίτιδες (κύριο αλιτιο τα φάρμακα).

Κλωνική (πρωτοπαθής) υπερηωσινοφιλία

Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση των μυελοειδών νεοπλασιών, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, δημοσιεύτηκε το 2008. Σε αυτήν τη λίστα η «Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία, που δεν οφείλεται σε άλλο νεόπλασμα» είναι μία από τις οκτώ υποκατηγορίες των μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων και υπήρχε και στις προηγούμενες ταξινομήσεις. Επιπλέον όμως, και ως αποτέλεσμα και αναγνώριση της διαρκούς ανακάλυψης νέων μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε κλωνική υπερηωσινοφιλία, δημιουργήθηκε μία νέα κατηγορία, αυτή των «Μυελοειδών και λεμφοειδών νεοπλασμάτων με συνοδό ηωσινοφιλία και διαταραχές του PDGFRA, PDGFRB ή FGFR1». Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκύπτει η κλωνική διαταραχή δεν είναι στους σκοπούς αυτού του κειμένου. Αυτό όμως που έχει σημασία να τονιστεί είναι ότι στην ομάδα αυτή ανήκουν νόσοι στις οποίες ο ηωσινοφιλικός πληθυσμός είναι προϊόν ενός αρχικού κυττάρου το οποίο έχει τεθεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό εξαιτίας συγκεκριμένης γονιδιακής σύνθεσης.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κλωνικής υπερηωσινοφιλίας ποικίλουν αντικατοπτρίζοντας την ετερογένεια της παθοφυσιολογίας. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι γενικευμένη κόπωση και αδυναμία, βήχας, δύσπνοια, μυαλγίες, αγγειοοίδημα, πυρετός, εξάνθημα και ρινίτιδα. Η υπερηωσινοφιλία είναι κατά κύριο λόγο μαζική (σε αναδρομική μελέτη του 2009 μέση τιμή ήταν τα 6,600 κύτταρα/mm³, εύρος τιμών 1,500-400,000 κύτταρα/mm³). Αναιμία και διαταραχές των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία συχνότερα από θρομβοκυττάρωση) είναι συχνά ευρήματα. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες και σε κάθε περίπτωση υποψίας κλωνικής υπερηωσινοφιλίας χρειάζεται έλεγχος ενδεχόμενης καρδιακής προσβολής (ακρόαση για φυσήματα, έλεγχος για υπονύχιες γραμμοειδείς αιμορραγίες, U/S καρδιάς, ΗΚΓ κ.ά.).

Πολύ απλές εξετάσεις, αλλά χρήσιμες για την αρχική προσέγγιση κλωνικής διαταραχής, είναι ο έλεγχος περιφερικού αίματος στο πλακάκι (παρουσία βλαστών, δυσπλαστικών κυττάρων ή μονοκυττάρωσης), η μέτρηση B12, τροπονίνης και τρυπτάσης. Επί θετικής υποψίας, η υπεύθυνη γονιδιακή διαταραχή που προαναφέρθηκε επιχειρείται να αναδειχθεί κυρίως με RT-PCR ή FISH στο

περιφερικό αίμα (ανίχνευση του *FIP1L1-PDGFR*A γονιδίου), ή καρυοτυπικό έλεγχο στις θέσεις 4q12 (άλλα *PDGFR*A-fusion μόρια), 5q31-33 (*PDGFR*B) ή 8p11-13 (*FGFR*1). Ανάλυση μετάλλαξης στο γονίδιο *KIT* (κωδικόνιο 816) γίνεται για τον αποκλεισμό συνύπαρξης συστηματικής μαστοκυττάρωσης που σε μερικές περιπτώσεις συνοδεύεται από ηωσινοφιλία. Στόχος του ειδικού αυτού ελέγχου είναι η ορθή ταξινόμηση της υπερηωσινοφιλίας και η ακόλουθη ειδική θεραπευτική προσέγγιση. Όλες οι παραπάνω περιπτώσεις συναποτελούν το μυελοειδούς τύπου (M-type) νεόπλασμα με ηωσινοφιλία.

Λεμφοειδούς τύπου (L-type) νεόπλασμα με ηωσινοφιλία

Η υπερηωσινοφιλία εξάλλου μπορεί να οφείλεται σε κλωνική επέκταση T-λεμφοκυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες. Η περίπτωση αυτή έχει χαρακτήρες τόσο πρωτοπαθούς (κλωνικότητα των T λεμφοκυττάρων) όσο και δευτεροπαθούς (αντιδραστικότητα των ηωσινοφίλων σε αυξητικούς παράγοντες) νόσου. Η πρωτοπαθής νόσος μπορεί να είναι Hodgkin's λέμφωμα, T-λέμφωμα ή B λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα με συγκεκριμένες γονιδιακές αναδιατάξεις (όπως t(5;14)(q31;q32) που οδηγεί σε αύξηση της IL-3). Υπερπαραγωγή IL-5 επίσης περιγράφεται σε αρκετές περιπτώσεις. Λόγω αυτών, η τελευταία ομοφωνία ταξινομεί το L-type νεόπλασμα στις αντιδραστικές υπερηωσινοφιλίες.

Κλινικά, αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται κυρίως από δερματικά σημεία και συμπτώματα. Σε αρκετές περιπτώσεις αναδεικνύεται αύξηση συγκεκριμένου πληθυσμού T κυττάρων, π.χ. διπλά αρνητικών CD3+CD4-CD8- ή CD3-CD4+ (με κυτταρομετρία ροής), ή μονοκλωνικών T λεμφοκυττάρων (με PCR έλεγχο αναδιάταξης γονιδίων του T υποδοχέα). Ομοφωνία, ωστόσο, σχετικά με τα κριτήρια διάγνωσης λεμφοειδούς τύπου υπερηωσινοφιλίας δεν υπάρχουν. Η αυξημένη ολική IgE και η παραγωγή (εκτός της IL-5) και IL-4/IL-13 υποδηλώνει Th2 φαινότυπο για αυτά τα λεμφοκύτταρα, και πάλι όμως, δεν είναι πάντα σίγουρη η αιτιολογική σχέση τους με την υπερηωσινοφιλία.

Οικογενής υπερηωσινοφιλία

Πρόκειται για διαταραχή που μεταδίδεται με επικρατούντα αυτοσωματικό τύπο και χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία. Οργανική βλάβη υπάρχει σε μερικά από τα μέλη της οικογένειας. Η ηωσινοφιλία μπορεί να εμφανιστεί από τους πρώτους 4 μήνες ζωής και είναι ιδιαίτερα σταθερή. Το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται μεν στην περιοχή 5q31-q33 αλλά δε φαίνεται να σχετίζεται με τα γνωστά γονίδια κωδικοποίησης των IL-3, IL-5, IL-13 ή GM-CSF. Παρά την παρατεταμένη και συνήθως εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία, η κλινική πορεία των

ασθενών είναι καλοήθης γεγονός που αποδίδεται στο ότι τα ηωσινόφιλα δεν είναι ενεργοποιημένα.

Νέα προτεινόμενη ταξινόμηση

Μετά τα παραπάνω, και εξαιτίας αυτών, η ταξινόμηση που προτείνεται τελευταία από ευρύτατο αριθμό ειδικών από όλους τους εμπλεκόμενους τομείς για την HE έχει όπως φαίνεται στον πίνακα 1 και για το HES στον πίνακα 2.

Αναφορικά με τον πίνακα 1 τονίζονται και πάλι τα εξής: πρώτον, οι όροι HE_{US} και HE_{FA} υποδηλώνουν ουσιαστικά άγνοια της υποκείμενης διεργασίας και επομένως επιβάλλεται η παρακολούθηση για την ενδεχόμενη μετάβαση σε μία εκ των HE_R / HE_N. Δεύτερον, ακόμα και αυτές δεν είναι τελικές διαγνώσεις αλλά αποτέλεσμα ομαδοποίησης διαγνώσεων.

Προτεινόμενη ορολογία	Συντόμευση	Παθογένεια/ορισμοί
Κληρονομική (οικογενής) HE	HE _{FA}	Άγνωστη παθογένεια, οικογενής, χωρίς σημεία/συμπτώματα ανοσοανεπάρκειας, χωρίς ενδείξεις HE _N ή HE _R
HE απροσδιόριστης σημασίας	HE _{US}	Χωρίς οικογενειακό ιστορικό, χωρίς ενδείξεις HEN ή HER, χωρίς οργανική βλάβη αποδιδόμενη στην HE
Πρωτοπαθής (κλωνική/νεοπλασματική) HE	HE _N	Υποκείμενο νεόπλασμα αρχέγονων κυττάρων, μυελοκυττάρων ή ηωσινοφίλων (κριτήρια WHO)
Δευτεροπαθής (αντιδραστική) HE	HE _R	Υποκείμενη νόσος, μη κλωνικά ηωσινόφιλα, η HE οφείλεται συνήθως σε κυτταροκίνες

Πίνακας 1. Ταξινόμηση υπερηωσινοφιλίας (HE)

Αναφορικά με τον πίνακα 2, αφού υπενθυμιστεί ότι ως υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο ουσιαστικά ορίζεται η παρουσία υπερηωσινοφιλίας συν οργανική βλάβη που αποδίδεται στα ηωσινόφιλα, τονίζεται και εδώ ότι ο όρος ιδιοπαθές HES (κατ'αναλογία με την HE_{US}) ουσιαστικά οφείλεται στην μη ικανότητα αναγνώρισης της υποκείμενης διεργασίας η οποία (όπως και στις περιπτώσεις των HES_R / HES_N) πρέπει να συνεχίσει να διερευνάται. Η κλωνικότητα τως ηωσινοφίλων είναι συνήθως δύσκολο να δειχθεί.

HES	Τυπικά ευρήματα
Ιδιοπαθές HES	Χωρίς υποκείμενο αίτιο HE, , χωρίς ενδείξεις HEN ή HER, οργανική βλάβη αποδιδόμενη στην HE
Πρωτοπαθές (νεοπλασματικό) HES (HES _N)	Υποκείμενο νεόπλασμα αρχέγονων κυττάρων, μυελοκυττάρων ή ηωσινοφίλων (κριτήρια WHO) και οργανική βλάβη που αποδίδεται στην HE (κλωνικά ηωσινόφιλα)
Δευτεροπαθές (αντιδραστικό) HES (HES _R)	Υποκείμενη νόσος, μη κλωνικά ηωσινόφιλα, η HE οφείλεται συνήθως σε κυτταροκίνες και οργανική βλάβη που αποδίδεται στην HE Υπότυπος: Λεμφοειδές HES (κλωνικά T κύτταρα)
Άλλες οντότητες ή σύνδρομα που συνοδεύονται από HE	Τυπικά ευρήματα
Ειδικά σύνδρομα	Η κλινική εκδήλωση είναι διακριτή και συνοδεύεται από HE η επίδραση της οποίας είναι ασαφής
Άλλες οντότητες	Κυρίως οργανοειδικές νόσοι στις οποίες η επίδραση της HE είναι ασαφής

Πίνακας 2. Ταξινόμηση συνδρόμων και οντοτήτων που συνοδεύονται από HE

Στον πίνακα αυτό περιλαμβάνεται, σε ξεχωριστή κατηγορία, ομάδα συνδρόμων που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία η κλινική σημασία της οποίας είναι αδιευκρίνιστη. Αυτά φαίνονται στον πίνακα 3.

Σύνδρομο Gleich	Υποτροπιάζοντα αγγειοιδήματα, HE, αυξημένη IgM, κλωνικά T κύτταρα
Σύνδρομο Churg-Strauss	Νεκρωτική αγγειίτιδα, πολυσυστηματική (κυρίως πνευμονική) προσβολή, HE. ANCA+ και ANCA - υπότυποι
Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας	Υποτροπιάζουσα μυαλγία και HE συχνά με νευρολογικά και δερματικά συμπτώματα
Σύνδρομο Omenn	HE με συνοδό σοβαρή SCID, συχνά εξάνθημα, οργανομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια. Μεταλλάξεις RAG1 ή RAG2
Σύνδρομο Hyper-IgE	HE με υψηλή IgE. Κληρονομική ανοσοανεπάρκεια, έκζεμα, δυσμορφίες προσώπου. Μεταλλάξεις STAT3 ή DOCK8

Πίνακας 3. Μερικά σύνδρομα που σχετίζονται με HE. SCID: Severe Combined Immune Deficiency, ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies, DOCK8: dedicator of cytokinesis 8, RAG: recombination-activating gene, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3.

Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση των υπερηωσινοφιλικών διαταραχών είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη λόγω κυρίως της δυσκολίας στη διάγνωση και τη σαφή ταξινόμηση στις προαναφερθείσες οντότητες. Εξάλλου, σε πολλές περιπτώσεις, τα ηωσινόφιλα βρίσκονται τυχαία αυξημένα σε αιματολογικούς έλεγχους ρουτίνας χωρίς άλλες κλινικές ενδείξεις ή ευρήματα οργανικής προσβολής.

Υπερηωσινοφιλία

Το πρώτο βήμα στο διαγνωστικό αλγόριθμο, όπως προαναφέρθηκε, είναι ο έλεγχος για υποκείμενη νόσο που προκαλεί – και στην οποία μπορεί να αποδωθεί – η υπερηωσινοφιλία. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην περίπτωση παρασίτωσης όπου χορηγείται αντιπαρασιτική αγωγή ανάλογα με το αίτιο (συνηθέστερα πρόκειται για έλμινθα που απαντάει στη μεβενδαζόλη). Σε πολλές περιπτώσεις τα κλινικά ευρήματα είναι ιδιαίτερα αμβληχρά, η διαγνωστική αξία του εργαστηριακού ελέγχου είναι χαμηλή και το ιστορικό ασαφές. Όλα αυτά, σε συνδιασμό με τη χαμηλή τοξικότητα, καθιστούν, σε περίπτωση αποκλεισμού κάθε άλλης νόσου, την τυφλή χορήγησή της μεβενδαζόλης εύλογη. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε υποψία λοίμωξης από *strongyloides* – πρώτα χορηγείται ιβερμεκτίνη και μετά κορτικοειδές προς αποφυγή συνδρόμου υπερπαρασίτωσης.

Είναι εξαιρετικά δύσκολο να προβλεφθεί η διάρκεια και το μέγεθος της ηωσινοφιλίας που χρειάζεται για να προκληθεί οργανική βλάβη σε συγκεκριμένο ασθενή. Με άλλα λόγια, ο καθορισμός του αν η υπερηωσινοφιλία θα μεταπέσει σε υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο είναι σχεδόν αδύνατος και δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση αγωγής σε ασυμπτωματικό ασθενή με βάση τον αριθμό των ηωσινοφίλων. Αν και κάποιοι θεωρούν τα 1,500-2,000 ηωσινόφιλα

/mm³ όριο για έναρξη αγωγής, η στενή παρακολούθηση με συνεχείς ελέγχους μέχρι την ενδεχόμενη εμφάνιση συμπτωμάτων από κάποιο όργανο φαίνεται πιο συνετή επιλογή.

Μοναδική εξαίρεση στα παραπάνω είναι η περίπτωση στην οποία αναδεικνύεται γονιδιακή βλάβη/κλωνική διαταραχή (δηλαδή HE_N σύμφωνα με τη νεώτερη ταξινόμηση). Σε ασθενείς με την *FIP1L1-PDGFR*A γονιδιακή αναδιάταξη (M-type) η προληπτική θεραπεία με ιματινίβη είναι απόλυτα δικαιολογημένη δεδομένης της βαρύτητας της οργανικής προσβολής (συνήθως καρδιά) και της εξαιρετικής απάντησης στην αγωγή. Η αρχική δόση είναι 400mg ή 100mg την ημέρα ανάλογα αν αναδεικνύεται ή όχι, αντίστοιχα, άλλο μυελοειδές νεόπλασμα.

Η αντιμετώπιση του λεμφοειδούς τύπου υπερηωσινοφιλίας (L-type) διαφέρει – τα κορτικοειδή είναι πρώτης γραμμής θεραπεία. Σε ασθενείς ανθεκτικούς σε αυτήν, ή σε υποτροπή, προστίθεται IFN-α η οποία δε χορηγείται μόνη της εξαιτίας της πιθανότητας ανεξέλεγκτης λεμφοκυτταρικής εκτροπής. Η ιματινίβη είναι λιγότερο αποτελεσματική στα L-type νεοπλάσματα.

Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

Αντίθετα με την υπερηωσινοφιλία, η παρουσία οργανικής βλάβης επιβάλλει τη άμεση έναρξη αγωγής. Αυτή συνίσταται σε κορτικοειδή σε δόση ανάλογη με το όργανο που έχει προσβληθεί ή τη βαρύτητα της νόσου. Συνηθέστερη είναι η αρχική χορήγηση 1mg/kg ισοδύναμου πρεδνιζολόνης την ημέρα για διάστημα τέτοιο ώστε να επέλθει ύφεση (κλινική και αιματολογική) και μετά αργό tapering στη μικρότερη δόση που διατηρεί την ύφεση. Σε περίπτωση υποτροπής η υδροξυουρία και η IFN-α έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε περίπου 30% των ασθενών. Τέλος, προσεγγίσεις όπως αυτές των μονοκλωνικών anti-IL-5 (mepolizumab) και anti-CD52 (alemtuzumab) είναι ακόμα σε ερευνητικό στάδιο και φαίνεται ότι η δράση τους περιορίζεται στο χρονικό διάστημα που αυτά χορηγούνται.

Βιβλιογραφία

- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):903-14.
- 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 Sep;130(3):607-612. Ackerman SJ, Butterfield JH.
- Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. In *Hematology*, 4th ed. Hoffman R, Benz E Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndromes: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319–1325.
- Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1. In: Swerdlow S, Harris NL, Stein H, Jaffe ES, Theile J, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press: Lyon, France; 2008. pp 68–73.
- Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, et al. Chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified. In: Swerdlow S, Harris NL, Stein H, Jaffe ES, Theile J, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press: Lyon, France; 2008. pp 51–53.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2009 Oct 9;114(18):3736-41
- Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol.* 2009 May;145(3):271-85
- Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood.* 2004 Jun 1;103(11):4050-5
- Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):39-44
- Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):45-9
- Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):3-13

- Pardanani A, Patnaik MM, Tefferi A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468–492
- Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: Diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009;94:1188–1193
- Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008;38:709-50
- Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010 Apr;10(4):225-35
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Feb;7(2):142-60
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Oct;105(4):259-273