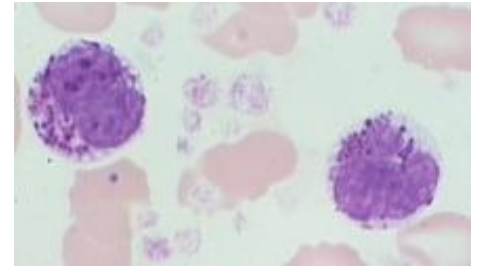


ΕΛΕΓΧΟΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

*Αθηνά Παπαδοπούλου,
παιδιάτρος, παιδοαλλεργιολόγος
Υπευθ. Ιατρείου Άσθματος και Αλλεργιών, Νοσοκομείο ΚΑΤ*

2132086269, athinapap@yahoo.com



Εισαγωγή

Στο περιφερικό αίμα, τα ηωσινόφιλα φυσιολογικά δεν ξεπερνούν το 3% του συνόλου των λευκοκυττάρων (απόλυτο αριθμό $< 350/\text{cm}^3$). Όμως αναγνωρίζονται καταστάσεις όπου η ισορροπία αυτή παραβιάζεται και ο απόλυτος αριθμός ανέρχεται σε:

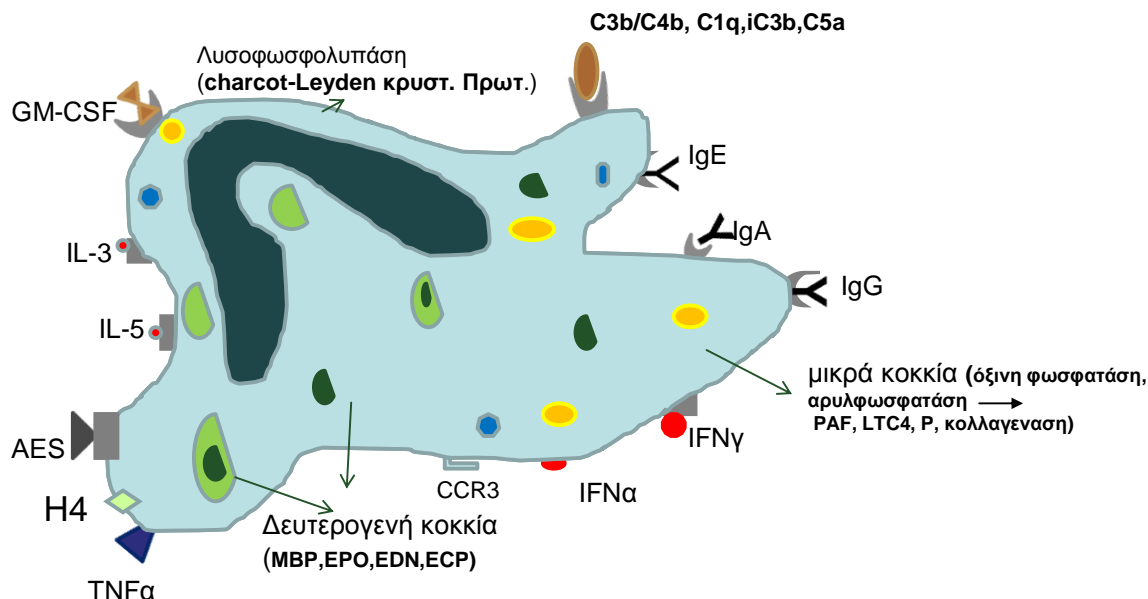
350-1500/cm³ σε ήπια,
1500-5000/cm³ σε μέτρια και
>5000 /cm³ σε σοβαρή ηωσινοφιλία..

Η αύξηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα συνήθως υποδηλώνει και αύξηση σε περιφερικότερους ιστούς όπως ρίνα, πνεύμονες, δέρμα, καρδιά, νευρικό και γαστρεντερικό σύστημα, ανάλογη με την σοβαρότητα της ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα ενώ αντίθετα η απουσία στην κυκλοφορία δεν αποκλείει την παρουσία στους ιστούς. Η μέτρια ή σοβαρού βαθμού ηωσινοφιλία θεωρείται επιβλαβής, μέχρι σήμερα όμως δεν έχει καθοριστεί ουδός στην περιφέρεια που να αντανακλά βλάβη στους ιστούς. Η βλάβη στους ιστούς εξαρτάται από την τοπική απελευθέρωση μεσολαβητών από την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων και αποτελεί δυναμική των ιστών η οποία καθορίζει τελικά την κλινική συμπτωματολογία και τις επιπλοκές.

Είδος Νόσου	Ηωσινοφιλία	
	Περιφερική	ιστών
Λοιμώξεις	ναι	μπορεί
αναπνευστικό	μπορεί	ναι
γαστρεντερικό	μπορεί	ναι
αλλεργίες	μπορεί	ναι
Συστηματική	ναι	ναι
ιατρογενής	ναι	μπορεί
κακοήθειες	μπορεί	μπορεί

Φυσιολογικά, το ηωσινόφιλο αφού ωριμάσει από το πρόδρομο αιμοποιητικό κύτταρό στο μυελό των οστών γλιστρά στο περιφερικό αίμα και μεταναστεύει γρήγορα (μέσα σε μερικές ώρες) στους υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων κυρίως του γαστρεντερικού βλεννογόνου (αλλά και των λεμφαδένων, θύμου, μήτρας και μαστών) όπου ενεργοποιείται, αποκοκκιώνεται και απόπτειται. Αποτελεί κύτταρο της δεύτερης άμυνας του οργανισμού και η αύξηση του σηματοδοτεί κυρίως την παρουσία **αλλεργικών νοσημάτων, παρασιτικών λοιμώξεων ή κακοήθειας**. Στις χώρες του τρίτου κόσμου κυρίαρχη θέση στην διαφορική διάγνωση έχουν τα παράσιτα ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες η ατοπία.

Μορφολογία και δραστηριότητα Ηωσινοφίλου



Το ηωσινόφιλο παρουσιάζει ομοιότητες με τα άλλα κοκκιοκύτταρα και χαρακτηρίζεται από

α) κυτταρική μεμβράνη με υποδοχείς για τις ανοσοσφαιρίνες, τους παράγοντες του συμπληρώματος, τις ιντερφερόνες α και γ , το TNF- α , τις ιντερλευκίνες 3 και 5 και τον αυξητικό παράγοντα GM-CSF

β) δίλοβο πυρήνας, και

γ) τριών ειδών κοκκία στο κυτταρόπλασμα. τα μικρά, τα πρωτογενή και τα δευτερογενή κοκκία. Τα δευτερογενή κοκκία αποτελούν το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της αντιφλεγμονώδης αλλά συγχρόνως τοξικής δράσης των ηωσινοφίλων. Οι βασικές πρωτεΐνες των κοκκίων αυτών οι οποίες και χρωματίζονται από την χρώση ηωσίνη είναι η μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), η ηωσινοφιλική νευροτοξίνη (EDN) και η ηωσινοφιλική περοξειδάση (EPO).

Η δράση τους θεωρείται ευεργετική σε μη παρασιτικές (CMV, EBV, βρουκέλα, νόσος δείγματος γαλής, μυκόπλασμα πνευμονίας, μυκοβακτηρίδια) και παρασιτικές λοιμώξεις ενώ αντίθετα επιζήμια σε άσθμα, ηωσινοφιλικές γαστρεντεροπάθειες, ηωσινοφιλικά πνευμονικά σύνδρομα ή υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (YHS).

Οι συνήθεις ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (ρινοϊοί, RSV, ιός της γρίπης) δεν χαρακτηρίζονται από ηωσινοφιλική φλεγμονή, η παρουσία όμως ηωσινοφιλίας προδιαθέτει την επιμονή του συριγμού ή την ανάπτυξη ατοπίας.

Μηχανισμοί ηωσινοφιλίας

Τα ηωσινόφιλα είναι κινητά κύτταρα, μπορούν δηλαδή να μετακινηθούν ανταποκρινόμενα σε ερεθίσματα χημειοκίνησης (μη ειδικά) ή χημειοταξίας (ειδικά). Η λειτουργική τους ικανότητα εξαρτάται τόσο από την ελεύθερη κυκλοφορία τους στο περιφερικό αίμα όσο και από την δυνατότητα πρόσδεσης στα ιστικά μόρια προσκόλλησης.

Η αύξηση των ηωσινοφίλων οφείλεται κυρίως σε τρεις μηχανισμούς:

α) αυξημένη παραγωγή αυτών.

Σε πειράματα σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε υπερπαραγωγή της IL 5 (γνωστή ως ο κύριος παράγοντας διαφοροποίησης των ηωσινοφίλων) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και στους πνεύμονες μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο. Αντίστοιχα, η μεμονωμένη αύξηση των ηωσινοφίλων χωρίς σύστοιχη αύξηση των άλλων αιμοποιητικών σειρών συνοδεύεται από σύγχρονη υπερπαραγωγή της IL-5 σαν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των T βοηθητικών κυττάρων σε ατοπικούς ασθενείς και σε παρασιτικές λοιμώξεις ή παρουσίας T κυτταρικού κλώνου σε κακοήθειες.

β) αυξημένη χημειοπρόσκληση.

Οι φλεγμαίνοντες ιστοί χαρακτηρίζονται από την παραγωγή χημικών βιολογικών μορίων τα οποία ελκύνουν την συσσώρευση και προσκόλληση των ηωσινοφίλων και άλλων κοκκιοκυττάρων. Αντίθετα οι πρόσφατα περιγραφείσες χημειοκίνες εοταξίνη 1 και 2, (η δράση των οποίων ενισχύεται πάλι από την παρουσία της IL-5) συσχετίζονται ειδικά με την συσσώρευση ηωσινοφίλων. Σε ποντίκια στα οποία αφαιρέθηκε το γονίδιο της εοταξίνης 1 παρατηρήθηκε αδυναμία μετανάστευσης ηωσινοφίλων. Ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην ενορχήστρωση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής παραμένει αβέβαιος όμως φαίνεται να συμμετέχουν στην παραγωγή προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών οι οποίοι ενεργοποιούν τις χημειοκίνες των ηωσινοφίλων. Η απουσία αυτών, δεν αποκλείει την ηωσινοφιλία, όπως αντίθετα παρατηρείται σε μη ενεργοποίηση των T βοηθητικών κύτταρων και μη παραγωγή IL-5.

γ) μειωμένη απόπτωση.

Οι παράγοντες που ευοδώνουν την ωρίμανση των ηωσινοφίλων (IL- 3 ,IL- 5 ,GM-CSF) είναι υπεύθυνοι για την παράταση της ζωής αυτών. Οι ιστοί διαθέτουν μηχανισμό αυτό-ρύθμισης ο οποίος αναιρείται με την παρουσία των κιτοκινών αυτών και η ζωή των ηωσινοφίλων μπορεί να παραταθεί μέχρι και 14 μέρες. Τα ηωσινόφιλα είναι υπεύθυνα για την όψιμη φάση μιας αλλεργικής αντίδρασης και για την χρονιότητα της φλεγμονής.

Προσέγγιση παιδιού με ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα

Η παρουσία ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα απαιτεί άμεση διαφορική διάγνωση αφού μπορεί να κυμαίνεται από ήπια αυτοπεριοριζόμενη σε σοβαρή επαπειλούμενη διαταραχή . Συνήθεις αιτιολογικοί παράγοντες είναι οι ελμινθικές παρασιτικές λοιμώξεις, η ατοπία και η υπερευαισθησία σε φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αντιβιοτικά) ενώ σπάνια η παρουσία κακοήθειας του T λεμφικού ιστού. Η κατάταξη σε πιθανές αιτίες διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, την καταγωγή και τον τόπο διαμονής. Παγκοσμίως, ο συνηθέστερος αιτιολογικός παράγοντας είναι οι παρασιτικές λοιμώξεις, στις δυτικές όμως βιομηχανικές κοινωνίες κυριαρχεί η ατοπία. Η ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα οδηγεί στην διάγνωση της **δευτερογενούς ηωσινοφιλίας** ενώ η αδυναμία καθορισμού αιτιολογίας ιδιαίτερα αν η ηωσινοφιλία είναι επιμένουσα και σοβαρή οδηγεί στη διάγνωση του Υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου (ΥΗΣ) (**πρωτογενής ηωσινοφιλία**).

Η προσέγγισή παιδιού με ηωσινοφιλία απαιτεί απάντηση σε τρία ερωτήματα:

- 1. ποιος ο βαθμός της ηωσινοφιλίας;**
- 2. ποια είναι η κλινική προβολή;**
- 3. συνυπάρχει ηωσινοφιλία ιστών;**

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού προς αναζήτηση ατοπίας, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, τυχόν ταξιδιού σε περιοχές επιδημικές παρασιτικών

λοιμώξεων, χρήση φαρμάκων ή παρουσία συστηματικών κλινικών εκδηλώσεων (υποδηλώνοντας ανοσολογική διαταραχή ή κακοήθεια) καθορίζει την κατεύθυνση της διαγνωστική διερεύνησης. Το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα, το έκζεμα, οι ηωσινοφιλικές γαστρεντεροπάθειες και οι ανοσοανεπάρκειες (σ. Omenn, υπέρ- IgE σ., εκζεματοειδής δερματίτιδα) συνήθως παρουσιάζουν ήπια ηωσινοφιλία ενώ η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, παρασιτικές λοιμώξεις, νεοπλάσματα και φαρμακευτική υπερευαισθησία μέτρια ή σοβαρή (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ηωσινοφιλικές διαταραχές στα παιδιά ανάλογα με τον βαθμό της ηωσινοφιλίας	
Ήπια (351-1500/ml)	Αλλεργική ρινίτιδα Άσθμα Έκζεμα Υπερευαισθησία σε φάρμακα Παρασιτικές λοιμώξεις Νεοπλάσματα Ηωσινοφιλικές γαστρεντεροπάθειες – ΓΟΠ Λοιμώξεις Χρόνια αιμοδιάλυση Ακτινοθεραπεία Απόρριψη μοσχεύματος ανοσοανεπάρκειες
Μέτρια (1501-5000/ml)	Παρασιτικές λοιμώξεις Άσθμα Υπερευαισθησία σε φάρμακα Πνευμονικό ηωσινοφιλικό σύνδρομο Νοσήματα του συνδετικού ιστού Νεοπλάσματα ΥΗΣ
ΣΟΒΑΡΗ (>5000/ml)	Παρασιτικές λοιμώξεις ΥΗΣ Ηωσινοφιλική λευχαιμία

Πίνακας 2. Μη παρασιτικές λοιμώξεις με ηωσινοφιλία

Ασπέργιλλωση
Βρουκέλλωση
Νόσος νύγματος γαλής
Χλαμυδιακή πνευμονία βρεφών
Κοκκιδιομυκητιάση (οξεία φάση)
Λοιμώδης μονοπυρήνωση
Κυτταρομεγαλοίος
Μυκοβακτηριακές λοιμώξεις
Οστρακιά

Πίνακας 3. Πνευμονικά Ηωσινοφιλικά σύνδρομα

Ηωσινοφιλική πνευμονία
Σύνδρομο Churg-Strauss
Ηωσινοφιλική βρογχίτιδα
Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλωση βρογχικά κοκκίωματα, κοκκίωμα
Langerhans σύνδρομο Loffler's
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
Ιδιοπαθής πνευμονική ινώση
Συμμετοχή σε συστηματικά νοσήματα (παρασιτικές λοιμώξεις, νεοπλάσματα, ΥΗΣ,
φαρμακευτική υπερευαισθησία, νοσήματα του συνδετικού ιστού,)

Υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου (ΥΗΣ)

Το ΥΗΣ αποτελεί ένα πολύ-οργανικό νόσημα που προσβάλλει τα δέρμα, καρδιά, πνεύμονες, γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα, ήπαρ, σπλήνα και χαρακτηρίζεται από πολλαπλά μικροαγγειακά θρομβωτικά επεισόδια Διαγιγνώσκεται σε επιμένουσα ηωσινοφιλία > 1500/ml όταν δεν διαπιστώνεται υποκείμενη νόσο. Με τα νέα κριτήρια, νοσήματα όπως χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, ηωσινοφιλικές γαστρεντεροπάθειες ή το σ. Churg-Strauss, που παλαιότερα θεωρούνταν ξεχωριστές οντότητες, σήμερα συμπεριλαμβάνονται στο ΥΗΣ ενώ δεν απαιτείται η παρουσία ιστικής βλάβης για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η σοβαρότητα του νοσήματος είναι διάφορη με μερικούς ασθενείς να έχουν ήπια ηωσινοφιλία και μόνο δερματικές βλάβες ενώ άλλοι ταχέως εξελισσόμενη νόσο με σοβαρή καρδιολογική προσβολή ή θρομβωτικά επεισόδια που απαιτούν άμεση θεραπευτική παρέμβαση.

Αναγνωρίζονται δύο μορφές του συνδρόμου:

α) η μυελουπερπλαστική (Μ-ΥΗΣ)

που χαρακτηρίζεται από υπερβιταμίνωση Β12, αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης και παρουσία μυελοειδών πρόδρομων μορφών στη κυκλοφορία. Η μορφή αυτή οφείλεται σε μετάλλαξη του πρόδρομου αιμοποιητικού κυττάρου είτε με έλλειμμα στο χρωμόσωμα 4q12 με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του FIPILIPDGFRΑ υποδοχέα της fusion protein (F/P) και της δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης είτε με μετάθεση στο χρωμόσωμα 5q33 με αύξηση του υποδοχέα FIPILIPDGFRB

β) λεμφοκυτταρική (Α-ΥΗΣ)

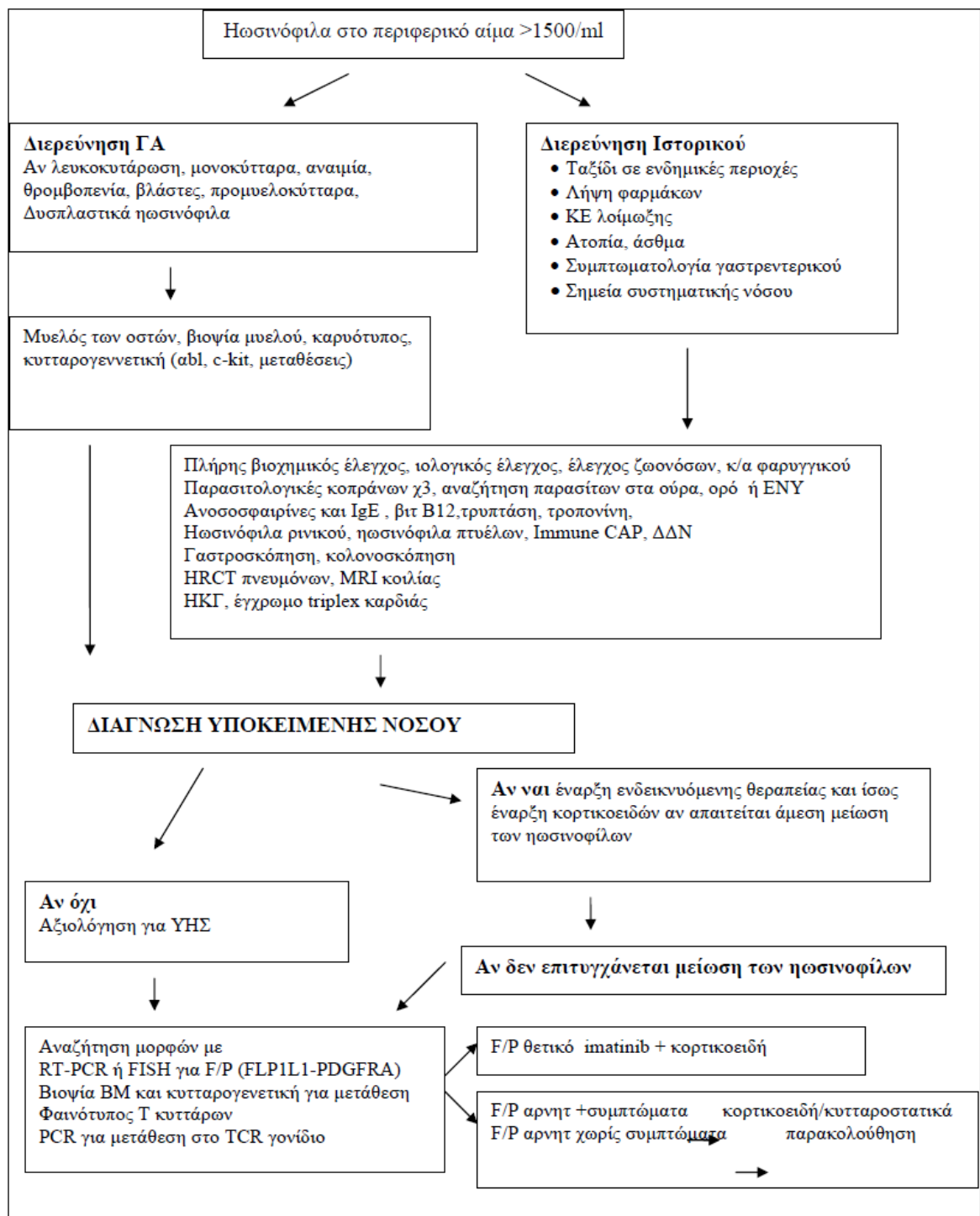
που οφείλεται σε απορύθμιση του T κλώνου και υπερπαραγωγή IL-5, αυξημένα επίπεδα IgE και υπεργαμμασφαιριναιμία

γ) οικογενής ηωσινοφιλία,

η ηπιότερη μορφή του ΥΗΣ, στην οποία τα ηωσινόφιλα αν και παρόν, φαίνονται μη ενεργοποιημένα και η κλινική εικόνα είναι καλοήθης. Οι δύο πρώτες μορφές αναγνωρίζονται μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων ΥΗΣ και προδιαθέτουν σε οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία ή T-λέμφωμα.

Το ΥΗΣ στα παιδιά παρουσιάζει μικρή διαφορά στο φύλο (στους ενήλικες συνήθως προσβάλλει άρρενες) και κυρίως εκδηλώνεται με κόπωση, αρθραλγίες και εξάνθημα ενώ συνήθως συσχετίζεται με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και μετάθεση στο abl ογκογονίδιο.

Παρουσιάζεται απλός αλγόριθμος ελέγχου της ηωσινοφιλίας και βασικά βήματα στην θεραπευτική προσέγγιση.



Αφού προηγηθεί επιβεβαίωση του βαθμού και της επιμονής της ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα (πολλές φορές η ανίχνευση της γίνεται τυχαία σε ασυμπτωματικά παιδιά ή είναι παροδική και οφείλεται σε μη παρασιτική λοίμωξη) αρχικά γίνεται διερεύνηση για αλλεργία, παράσιτα ή λήψη φαρμάκων. Αν ο αρχικός έλεγχος δεν αναδείξει δευτεροπαθή αιτιολογία και αν απουσιάζουν ενδείξεις ιστικής βλάβης τότε η οικογενής ή παροδική ηωσινοφιλία είναι πιθανή και απαιτείται μόνο στενή παρακολούθηση. Σε σοβαρή όμως επιμένουσα ηωσινοφιλία ο έλεγχος θα πρέπει να είναι πλήρης, αναζητώντας χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ελέγχοντας την δραστηριότητα του υποδοχέα της F/P και των T λεμφοκυττάρων. Παρόλο που στα παιδιά η ανεύρεση τέτοιων βλαβών είναι σπάνια, η παρουσία τους είναι καθοριστική για την θεραπεία.

Επίλογος

Αν και το ηωσινόφιλο αποτελεί κύτταρο απορίας, η ηωσινοφιλία είναι συχνό εύρημα στην παιδιατρική πρακτική. Ο καθορισμός της σοβαρότητας αυτής, η αναζήτηση αιτιολογικού παράγοντα και ο περιορισμός της πριν εγκατασταθούν ιστικές βλάβες είναι βασικά βήματα θεραπευτικής παρέμβασης.

Βιβλιογραφία

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998 May 28;338(22):1592-600.
2. Mahmudi-Azer S, Odemuyiwa SO, Moqbel R. Intelligent granules: are eosinophil crystalloid granules inimitable? *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):28-30.
3. Zeng D, Cao Y, Song Q, Cao C, Liu X, Xu Y, Xiong W. Effects of antisense interleukin-5 gene transferred by recombinant adeno-associated virus to allergic rats. *Respirology*. 2010 Jan;15(1):132-40.
4. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):16-25; quiz 26-7.
5. Priftis KN, Papadopoulou A, Liatsis E, Katsikas D, Nicolaidou P, Kanariou M. Serum eosinophil cationic protein and CD23 in acute RSV bronchiolitis. *Med Sci Monit*. 2005 Oct;11(10):CR493-7.
6. Kim CK, Kim SW, Kim YK, Kang H, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchoalveolar lavage eosinophil cationic protein and interleukin-8 levels in acute asthma and acute bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*. 2005 May;35(5):591-7.
7. Marguet C, Bocquel N, Benichou J, Basuyau JP, Hellot MF, Couderc L, Mallet E, Macé B. Neutrophil but not eosinophil inflammation is related to the severity of a first acute epidemic bronchiolitis in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Mar;19(2):157-65.
8. Neves JS, Weller PF. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology. *Curr Opin Immunol*. 2009 Dec;21(6):694-9
9. Wagelie-Steffen A, Aceves SS. Eosinophilic disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006 Nov;6(6):475-82.
10. Fisher BT, Chiller TM, Prasad PA, Beveridge M, Walsh TJ, Zaoutis TE. Hospitalizations for coccidioidomycosis at forty-one children's hospitals in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Mar;29(3):243-7.
11. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):39-44.
12. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, Rosenwasser LJ, Roufosse F, Gleich GJ, Klion AD. Refining the definition of

- hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):45-9.
13. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc*. 2010 Feb;85(2):158-64. Epub 2010 Jan 6.
 14. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med*. 2009;60:293-306.
 15. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) differs from adult HES. *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):134-6.
 16. Rives S, Alcorta I, Toll T, Tuset E, Estella J, Cross NC. Idiopathic hypereosinophilic syndrome in children: report of a 7-year-old boy with FIP1L1-PDGFR α rearrangement. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Dec;27(12):663-5.
 17. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, McMaster ML, Brown MR, Horne MD, Karp B, Robinson M, Sachdev V, Tucker E, Turner M, Nutman TB. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood*. 2004;103:4050-4055.