

Bendrojo hematologinio tyrimo leukocitų pokyčių rodiklių interpretacija: eozinofilija ir eozinopenija

Benas Matuzevičius¹, Gabrielė Jonauskaitė¹, Rėda Matuzevičienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Centre of Laboratory Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

El. paštas: benas.matuzevicius@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Bendrasis hematologinis tyrimas (BHT) yra svarbus diagnostikos įrankis kiekvienam gydytojui. Eozinofilai yra imuninės sistemos ląstelės, atsakingos už fiziologinę gynybą nuo helmintinių infekcijų ir patologines hiperjautrumo reakcijas sergant alerginėmis, autoimuninėmis ir uždegiminėmis ligomis, taip pat už eozinofilinį organų pažeidimą ir dalyvavimą neoplaziniuose procesuose. Eozinofilai sudaro mažą dalį periferinio kraujo leukocitų, todėl jų kiekio padidėjimas, nustatomas BHT, visada kelia įtariamą. Efektyvi eozinofilijos interpretacija, derinama su kitais

BHT duomenimis, gali padėti įtarti ligą, įvertinti ligos eigą, diferencijuoti ją nuo kitų ligų. Žinios apie eozinofilijos ir eozinopenijos etiologiją ir vadovavimasis diagnostikos algoritmais gali lemti sklandesnę diagnostiką ir gydymo procesą.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę ir pateikti pagrindines eozinofilų kiekio pokyčių priežastis bei sudaryti diagnostikos algoritmus, padėsiančius diferencijuoti skirtingas ligas, sukeliančias eozinofiliją arba eozinopeniją.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis laisvos paieškos metodu ir duomenų bazėmis *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate*, *Cureus*, įvedus reikšminius žodžius: *eosinophilia*, *eosinopenia*, *etiology*, *diagnosis*, *pathology*. Atrinkta 60 studijų, aktualių tyrimo tikslo sąlygoms patenkinti, neapsiribojant laiku ar išankstiniu atrankos protokolu.

Išvados. Remiantis atlikta literatūros analize sudarytas diagnostikos algoritmas, BHT nustatius eozinofiliją, padės gydytojui tinkamai identifikuoti būklę, didinančią eozinofilų kiekį periferiniame kraujyje. Svarbu atsižvelgti į kiekvieno paciento anamnezės, klinikinio ištyrimo duomenis prieš jį siunčiant atlikti specializuotų tyrimų ar konsultuoti gydytojams specialistams. Diagnostikos algoritmai skatina rinktis efektyvius ir ekonomiškus ligų diagnostikos, jų dinamikos vertinimo ir gydymo planavimo metodus, taip mažinant nereikalingų tyrimų žalą ir pagreitinant ligų diagnostiką.

Reikšminiai žodžiai: kraujo tyrimai, bendrasis hematologinis tyrimas, eozinofilija, eozinopenija, algoritmas.

ĮVADAS

Eozinofilai – granulocitai, kuriems būdingas dviskiltis branduolys ir stambios granulės citoplazmoje. Šių ląstelių specifinėse granulėse gausu šarminių katijoninių baltymų (pvz.: didysis šarminis baltymas 1 (angl. *Major Basic Protein 1*, MBP-1), eozinofilinis katijoninis baltymas (angl. *Eosinophil Cationic Protein*, ECP), eozinofilų kilmės neurotoksinas (angl. *Eosinophil-derived Neurotoxin*, EDN), eozinofilinė peroksidazė (angl. *Eosinophil Peroxidase*, EPO)) [1]. Šie baltymai lemia eozinofilų afiniškumą rūgštims – eozinofilų granulės kraujo tepinėlyje rūgštiniu dažu eozinu nusidažo raudonai oranžine spalva, taikant *Romanowsky–Giemsa* dažymo metodą. Eozinofilai priklauso nespecifiniam įgimtam imunitetui, jų pagrindinė funkcija – helmintų ir parazitų naikinimas bei alerginės reakcijos. Helmintai ir parazitai naikunami

eozinofilams degranuliuojant, citotoksiniams granulinių baltymams patekus į užląstelinį tarpą ir suardžius minėtų organizmų ląsteles. Alerginiai mechanizmai taip pat prisideda prie antiparazitinio imuniteto, susidarant IgE klasės antikūnams prieš parazitų antigenus. Šie antikūnai prisijungia prie eozinofilų membranoje ekspresuojamų FcεRI receptorių ir sukelia eozinofilų degranuliaciją [2]. Visgi, remiantis naujausiais mokslo duomenimis, eozinofilai turi ženkliai daugiau funkcijų. Kaip ir neutrofilai, patogeno aktyvuoti eozinofilai gali suformuoti užląstelinius spąstus (angl. *Eosinophil Extracellular Traps*, EETs), tačiau, priešingai neutrofilų užląsteliniams spąstams, tam nebūtina eozinofilų lizė. EETs efektyviai naikina bakterijas ir grybus, tačiau jie aptinkami ne tik infekcinių, bet ir alerginių ir autoimuninių ligų atvejais. Eozinofilų sekretuojamos medžiagos taip pat

atlieka tam tikras funkcijas. Šarminiai katijoniniai baltymai atlieka tiesioginį vaidmenį vykstant antibakteriniam (citoli- zė sukuriant poras membranoje) ir antivirusiniam (ribonu- kleazinis aktyvumas) imuniniam atsakui, taip pat gali pa- žeisti epitelines ląsteles, iš kurių išsiskyrusios su pažeidimu susijusios molekulinės medžiagos (angl. *Damage Associated Molecular Patterns*, DAMPs) palaiko lokalų uždegimą. Eo- zinoofilų išskiriami citokinai ir chemokinai pritraukia kitus eozinofilus ir kitų rūšių leukocitus (ypač T helperių 1 ir 2 (Th1, Th2) subpopuliacijų limfocitus), užtikrina glaudų ryšį su mastocitais esant alerginėms reakcijoms, helminti- niams ir parazitinėms infekcijoms [3]. Tiriami eozinoofilų citokinų ir paviršinių receptorių profiliai, vyraujantys skirtingų patologinių procesų metu. Tam tikri citoki- nai (interleukinas 5, IL-5) skatina eozinopoezę ir eozi- nofilų kaupimąsi riebaliniame audinyje. Teigiama, kad eozinofilai reguliuoja riebalinio audinio metabolizmą, indukuodami baltųjų adipocitų virsmą rusvaisiais (angl. *beige*) adipocitais, naudojančiais daugiau triacilglicero- lių atsargų termogenezei, o tuo atveityje bus galima pasi- naudoti gydant nutukimą [4].

Eozinofilai sudaro labai mažą leukocitų dalį kraujyje. Jų kiekis dažniausiai nustatomas bendroju hematologiniu ty- rimu su automatizuota leukograma (BHT). BHT pateikia- mas absoliutus eozinoofilų kiekis tūrio vienetu (litre) (EOS#) ir procentinė eozinoofilų dalis iš visų cirkuliuojančių leukocitų (EOS%). Eozinofilija – EOS# padidėjimas virš viršutinės pa- matinių verčių intervalo ribos. Eozinopenija – EOS# sumažė- jimas žemiau apatinės pamatinių verčių intervalo ribos. Pa- matinių verčių intervalo ribos gali skirtis, priklausomai nuo šalies epidemiologinių duomenų, laboratorijoje naudojamos įrangos. Suaugusiųjų EOS# pamatinių verčių intervalas daž- niausiai yra nuo $0,0 \times 10^9/l$ iki $0,5 \times 10^9/l$ [5]. Procentinė eozinoofilų dalis yra absoliutaus eozinoofilų kiekio santykis su absoliučiu leukocitų kiekiu: $\text{EOS\#} / \text{WBC\#} \times 100\% = \text{EOS\%}$. Šis rodiklis parodo santykinį eozinoofilų kiekio pokytį, ta- čiau neleidžia diagnozuoti eozinofilijos ar eozinopenijos. Sveiko suaugusio paciento procentinės eozinoofilų dalies pamatinių verčių intervalas yra nuo 0 % iki 5 %. Pediatri- niai EOS# ir EOS% pamatiniai intervalai turi aukštesnę viršutinę ribą ir skiriasi pagal amžiaus grupę [6]. Eozino- filų kiekį gali keisti įvairūs fiziologiniai veiksniai, iš ku- rių pagrindinis – diurninė ir naktinė eozinoofilų variacija, sutampanti su gliukokortikosteroidinių hormonų ciklu, kai ryte nustatoma didžiausia EOS# vertė [7], tačiau dėl fiziologinių pokyčių EOS# dažniausiai neišeina už pama- tinių verčių intervalo ribų. Svarbu atkreipti dėmesį, kad kliniškai reikšminga yra tik eozinofilija. Eozinopenija dažniausiai nėra vertinama analizuojant BHT rezultatus, nes neturi pakankamos diagnostinės vertės.

Straipsnyje aptariamos pagrindinės eozinofilijos bei eo- zinopenijos priežastys, jų diferencinė diagnostika remiantis hematologinio analizatoriaus pateiktais BHT rezultatais. Pagal nustatytus eozinoofilų kiekio bei papildomų rodiklių pokyčius BHT rezultatas leidžia pasirinkti tinkamą dia- gnostikos kryptį, refleksiškai laboratorijoje arba gydytojo užsakymu paskirti citomorfologinį kraujo tepinėlio tyrimą

(CKT), kuriuo morfologiškai įvertinamos visų kraujodaros kamienų (eritropoezės, leukopoezės ir megakariopoezės) ląstelės ir suskaičiuojama citomorfologinė leukograma. BHT, atliekamas su laboratorijoje inicijuotu CKT, vadina- mas refleksiniu BHT (RBHT), o BHT, atliekamas su gydy- tojo paskirtu CKT, vadinamas užsakomuoju BHT (UBHT). BHT taip pat padeda suplanuoti tolesnius paciento tyrimus bei gali būti naudojamas paciento būklės dinamikai vertinti.

Darbo tikslas – bendrojo hematologinio tyrimo rezul- tatų interpretacija, papildomų tyrimų taikymas ir diferen- cinių diagnostinių algoritmų sudarymas esant eozinoofilų kiekio pokyčiams.

EOZINOFILIJA

Eozinoofilų kiekis kraujyje dažniausiai padidėja alerginių ligų, parazitinių ir helmintinių infekcijų atveju. Mažesnę, bet reikšmingą priežasčių dalį sudaro onkologinės ligos, autoimu- ninės ligos, infekcijos ir kiti hipereozinofiliniai sutrikimai. Eozi- nofilija pagal absoliutų eozinoofilų kiekį kraujyje gali būti skirsto- ma į lengvą: EOS# $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/l$, vidutinę: EOS# $1,5\text{--}5,0 \times 10^9/l$ ir sunkią: EOS# $>5,0 \times 10^9/l$. Jei EOS# $>1,5 \times 10^9/l$ – tai vadinama hipereozinofilija (HE), o jei HE išlieka bent 4 savaites – persis- tuojančia eozinofilija [5]. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2022 m. eozinoofilų sutrikimų klasifikaciją (1 lentelė), hipereozinofiliniai sutrikimai skirstomi į: HE, audinių HE, hipereozinofilinį sindromą (HES) ir ribotą audinių / organų HES [8].

1 lentelė. Hipereozinofilijos ir hipereozinofilinio sindromo klasifikacinė terminologija

Table 1. Classification terminology of hypereosinophilia and hypereosinophilic syndrome

Terminas	Kriterijai
Hipereozinofilija (HE)	1. EOS# $>1,5 \times 10^9/l$ dviejuose BHT ≥ 2 savaičių intervalu ir/ar 2. Audinių HE.
Audinių HE	Vienas ar daugiau iš šių kriterijų: 1. Eozinoofilų procentinė dalis sudaro $>20\%$ branduolėtų kaulų čiulpų ląstelių. 2. Patologo išvada, kad audinio infil- tracija eozinofilais yra didelė. 3. Eozinoofilų granulių baltymų san- kaupos audinyje.
Hipereozinofilinis sindro- mas (HES)	Visi kriterijai teigiami: 1. HE. 2. Organų pažeidimas ir/ar disfunkci- ja dėl audinių HE. 3. Atmestos kitos organų pažeidimo ir/ar disfunkcijos priežastys.
Ribotas audinių / organų HES	Nustatyta tik audinių HE ir tenkinami antras ir trečias HES kriterijai.

Adaptuota pagal: Table 1. Definition of Hypereosinophilia (HE) and of the Hypereosinophilic Syndrome (HES). Valent P, Klion AD, Roufosse F, Si- mon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023; 78(1): 47–59.

Šiame straipsnyje apsiribojama tik HE ir HES sukeliančiomis priežastimis, kadangi tik į šių sutrikimų diagnostinius kriterijus įtraukiama BHT kraujyje nustatoma eozinofilija. Ją gali sukelti pirminės ir antrinės priežastys.

Pirminė eozinofilija

Tai yra tokia eozinofilija, kurią sukelia hipereozinopoezė kaulų čiulpuose, sutrikus eozinofilų gamybos reguliacijai.

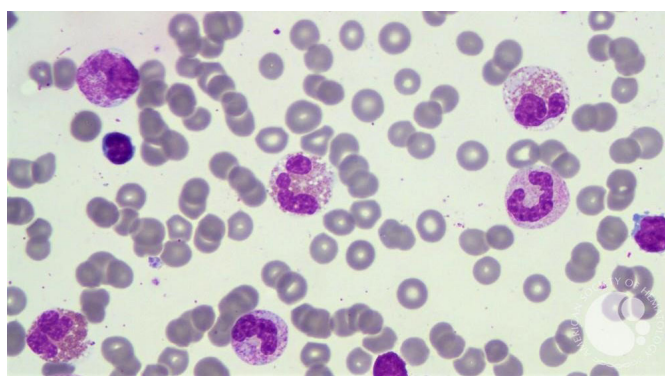
1. Paveldima (šeiminė) eozinofilija. Griežtai šeiminė eozinofilija – autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė liga. Tiksliai mutacija, sukelianti eozinofilų kiekio padidėjimą kraujyje, nėra nustatyta, tačiau literatūroje atkreipiamas dėmesys į 5 chromosomos 5q31–5q33 lokusą, koduojantį eozinofilų proliferaciją ir aktyvaciją skatinančius citokinus. Būdingiausias ligos bruožas – besimptomė nuo pat gimimo persistuojanti eozinofilija ir teigiama šeiminė anamnezė. Retais atvejais šeiminė HE gali progresuoti į HES, kai dėl eozinofilų aktyvacijos pažeidžiami organai. Šio progresavimo priežastys nėra aiškios, tačiau literatūroje aprašyta teigiama koreliacija su eozinofilijos kraujyje trukme, matuota pacientų amžiumi [8, 9]. Paveldima eozinofilija būdinga ir kitoms genetinėms ligoms, kurioms esant kraujyje nustatomas EOS# padidėjimas (tam tikri paveldimi imunodeficitai, genetinės autoimuninės ligos, įgimti neutrofilų kiekio sutrikimai) [10].

2. Nežinomos reikšmės eozinofilija. Ši diagnozė nustatoma atmetus visas galimas pirmines ir antrines eozinofilijos priežastis ir BHT nustatčius EOS# padidėjimą virš viršutinės pamatinių verčių intervalo ribos. Pacientai, turintys nežinomos reikšmės eozinofiliją, turi būti stebimi dėl galimo būklės progresavimo į HES ir tikimybės, kad laikui bėgant ar atlikus papildomus tyrimus išryškės tikroji eozinofilijos priežastis [11]. Jei yra nustatyta nežinomos reikšmės HE, besitęsianti bent 6 mėnesius, ir įrodomas organų ar audinių pažeidimas, susijęs su šia HE, tuomet diagnozuojamas idiopatinis HES [12]. Idiopatinis HES gali pažeisti įvairius organus, plačiau aptartus kalbant apie tikslinių organų HES.

3. Kloninė (neoplazinė) eozinofilija. Platus hematologinių neoplazijų spektras gali pasireikšti nekontroliuojama eozinofilų gamyba kaulų čiulpuose, tačiau tik tam tikri navikai sukelia pirminę eozinofiliją. Šią ligų grupę būtina įtraukti į diferencinę diagnostiką, kadangi iki 22 % visų eozinofilijos atvejų sudaro hematologinės ligos, pasižyminčios ne tik lėtine, bet ir ūmine eiga ir dideliu mirtingumu [13]. Su hipereozinofilija susijusių neoplazijų klasifikacijos pagrindą sudaro molekulinės genetikos, imunofenotipo žymenys ir histopatologiniai bruožai, atspindimi PSO, Tarptautinio sutarimo (angl. *International Consensus Classification*, ICC) ir Tarptautinės kooperacinės eozinofilų sutrikimų darbo grupės (angl. *International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders*, ICOG-EO) klasifikacijose. Pagrindinės eozinofilinės neoplazijos:

– **Mieloidinės / limfoidinės neoplazijos su eozinofilija ir specifiniais genetiniais pakitimais.** Šiai grupei priklauso *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*, *FLT3*, *ETV6-ABL1* ir tirozinkinazių genų persitvarkymo sukeltos kraujo neoplazijos. Tai yra 2022 m. PSO klasifikacijos

grupė, apimanti retas piktybines kraujo ligas, pasireiškiančias eozinofilija ir specifinėmis mutacijomis, nustatomomis molekulinės genetikos metodais. BHT rodo, kad *PDGFRA* ir *PCMI-JAK2* genų pertvarka dažniausiai pasireiškia ryškia eozinofilija, o *PDGFRB* ir *FGFR1* pertvarkos atvejai gali pasireikšti eozinofilijos ir monocitozės ar eozinofilijos ir neutrofilijos deriniais [5]. *FLT3* ir *ETV6-ABL1* patologiniai variantai yra labai reti. *FLT3* patologiniai sulietiniai genai dažniausiai pasireiškia lėtinės eozinofilinės leukemijos fenotipu su ryškia eozinofilija, o *ETV6-ABL1* – lėtiniu mieloidiniu / limfoidiniu fenotipu, vaikų populiacijoje vyraujant ūminei limfoidinei leukemijai ir eozinofilijai [14]. Atlikus CKT dažniausiai matomi brandūs eozinofilai su granuliu kiekiu, branduolio segmentacijos pokyčiais ir citoplazmos vakuolizacija – tai sunkiai atskiriama nuo reakcinės eozinofilijos, ką galima pastebėti 1 paveiksle [15].



1 pav. Brandūs aktyvuoti eozinofilai su reakciniais pokyčiais sergant mieloidine / limfoidine neoplazija su *FIP1L1-PDGFR* sulietiniu genu

Fig. 1. Mature activated eosinophilia with reactive changes in myeloid/lymphoid neoplasia with *FIP1L1-PDGFR* rearrangement

Originali šio paveikslo publikacija ASH paveikslų banke: Ke Xu, MD. Chronic eosinophilic leukemia with *FIP1L1-PDGFR*. ASH Image Bank. 2020; #00063277. © the American Society of Hematology

– **Lėtinė eozinofilinė leukemija.** Ši mieloproliferacinė neoplazija yra labai reta. Kasmetinis sergamumas ~0,4 atvejo iš 1 000 000 asmenų [16]. Pagal 2022 m. PSO kriterijus, ši neoplazija vadinama kitaip neapibrėžta lėtine eozinofiline leukemija (angl. *Chronic Eosinophilic Leukemia, Not Otherwise Specified*, CEL, NOS). Diagnozuojama BHT nustatčius HE, CKT radus ≥ 2 %, bet ≤ 20 % blastų (kaulų čiulpų tepinėlyje >5 %, bet <20 % blastų) ir nenustačius kitos kamieninių ląstelių, mieloidinės ar limfoidinės neoplazijos. Morfologiškai CKT gali būti matomi, tačiau į diagnostinius kriterijus neįeinantys eozinofilų branduolio segmentacijos, granulų pokyčiai (hipogrūdėtumas, mažos, nebrandžios granulės) [17].

– **Ūminė eozinofilinė leukemija.** Dabartinėse 2022 m. PSO ir ICC klasifikacijose neįtraukta kaip atskira liga tarp eozinofilinių neoplazijų. Šiuo metu ji laikoma ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) potipiu. 2012 m. ICOG-EO klasifikacijoje siūlomi histopatologiniai kriterijai, apibrėžiantys ūminę eozinofilinę leukemiją, tačiau dėl ligos retumo ir kliniškai reikšmingesnio ŪML blastų poveikio pacientui šios diagnozės prasmė lieka neapibrėžta [18].

– **Kitos neoplazijos.** Rečiau pirminę eozinofiliją taip pat sukelia specifiniai ŪML potipiai (*CBFB-MYH11* ir *RUNX1-RUNX1T1* sulietiniais genais), mielodisplazinės / mieloproliferacinės ir mielodisplazinės neoplazijos.

Klinikiniai pirminę eozinofiliją sukeliančių neoplazijų požymiai ir simptomai nėra specifiniai ir jų spektras labai platus. Šių neoplazijų vystymasis dažniausiai yra lėtinis

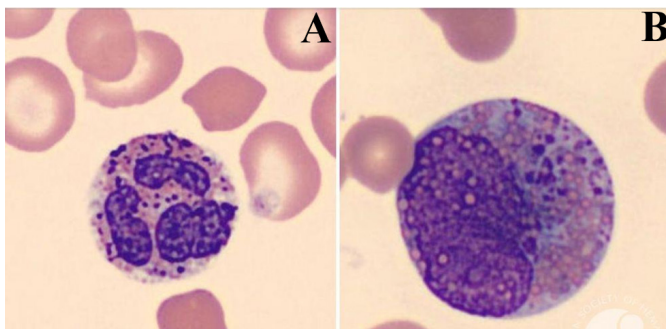
procesas, trunkantis mėnesiais ir metais. Dėl piktybinės kloninės eozinofilų infiltracijos gali būti pažeidžiamos įvairios organų sistemos, kurių diferenciacijai svarbu ne tik klinikiniai ir anamnezės duomenys (būdingiausi – konstitucinis sindromas, hepatosplenomegalija, limfadenopatija), tačiau ir konkrečių organų sistemų laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai (2 lentelė) [19, 20].

2 lentelė. Neoplazijų, sukeliančių pirminę eozinofiliją, pasireiškimas ir pradinė diagnostika
Table 2. Manifestation and initial diagnostic procedures of primary neoplastic eosinophilia

Organų sistema	Būdingi simptomai ir požymiai	Diagnostiniai tyrimai
Sisteminiai	Konstitucinis sindromas: nuovargis, temperatūra, naktinis prakaitavimas, greitas svorio kritimas ir kacheksija	BHT, ENG, CRB, CKT; elektrolitų tyrimai; kita – tikslinti pagal įtariamą organų sistemos pažeidimą
Kvėpavimo sistema	Neproduktyvus kosulys, dusulio priepuoliai – astma, obstrukcinis sindromas, kvėpavimo nepakankamumas, hipoksemija, lėtinis rinosinusitas	Krūtinės ląstos rentgenograma; krūtinės ląstos KT; plaučių funkciniai tyrimai; nosies sekreto citologinis tyrimas; bronchoskopija su BAL; endobronchinė plaučių biopsija
Oda	Niežintis bėrimas, dilgėlinė, makulopapulinis bėrimas, egzema, tinimai dėl angioedemos	Odos biopsija
Kardiovaskulinė sistema	Venų trombozė, miokardo, epikardo ir endokardo pažeidimas, ritmo sutrikimai	Serumo troponinai T ir I; EKG; širdies UG tyrimas; širdies MRT; endomiokardo biopsija
Nervų sistema	Polineuropatija, encefalopatija, insultas, delyras, demencija, koma	Galvos MRT, KT; nervų laidumo tyrimai; retai – nervo biopsija
Virškinimo sistema	Pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas, viduriavimas, ankstyvas sotumas, hepatomegalija	Biocheminiai kepenų, kasos fermentų aktyvumo tyrimai; endoskopija ir įtariamų pažeistų audinių biopsijos
Hematolimfoidinė sistema	Splenomegalija, limfadenopatija, savaiminės mėlynės, kraujavimas	Pilvo UG tyrimas; pilvo KT; pilvo MRT
Urogenitalinė sistema	Šlapinimosi sutrikimai, skausmas, inkstų nepakankamumas	Kreatinino koncentracija serume; šlapimo nuosėdų mikroskopija; inksto biopsija
Kaulų sistema	Skausmas dėl metastazių į kaulus / pirminių neoplazijų kaulų čiulpuose	Rentgenograma; KT; MRT; branduolinės medicinos tyrimai

BHT – bendrasis hematologinis tyrimas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C reaktyvusis baltymas, CKT – citomorfologinis kraujo tyrimas, KT – kompiuterinė tomografija, BAL – bronchoalveolinis lavažas, EKG – elektrokardiograma, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas, UG – ultragarsas. Adaptuota pagal: Table 1. Detection of Eosinophilic End-Organ Dysfunction. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations. Immunol Allergy Clin North Am. 2015 Aug; 35(3): 403–11.

Įtariant pirminę eozinofiliją, svarbus pradinės diagnostikos tyrimas yra CKT, kuris laboratorijoje inicijuojamas refleksiskai arba atliekamas paskyrus UBHT. Šiuo tyrimu galima nustatyti displaziškus eozinofilus su eozinofilinėmis ir bazofilinėmis granulėmis – Arlekino ląsteles (angl. *Harlequin Cells*), būdingas specifiniams ŪML ir lėtinės mieloidinės leukemijos (LML) potipiems (2 pav.) [21].



2 pav. Arlekino ląstelė (A) ir normalus metamielocitinis eozinofilas (B)

Fig. 2. Harlequin Cell (A) and normal metamyelocytic eosinophil (B)

Originali šio paveikslą publikacija ASH paveikslų banke: Luiz Arthur Leite, PhD. Harlequin cells. ASH Image Bank. 2023; #00064668. © the American Society of Hematology.

Antrinė eozinofilija

Tai yra reakcinė eozinofilija, sukelta hipereozinopoezės kaulų čiulpuose dėl pirminės priežasties.

1. Infekcijos. Įtariant infekcinę BHT nustatytos eozinofilijos priežastį, radinį būtina derinti su klinikiniais ir tyrimų duomenimis. Kadangi pagrindiniai infekciniai eozinofilijos sukėlėjai yra helmintai, būtina atsižvelgti į epidemiologinę anamnezę: keliones, paciento socioekonominės sąlygas, kontaktą su užterštu maistu ar vandeniu, vabzdžių įkandimus, nesaugius lytinius santykius, gretutinius simptomus ir eozinofilijos laipsnį [22]. Fizinio ištirimo metu nustatomi nespecifiniai požymiai: limfadenopatija, hepatosplenomegalija, gleivinės pažeidimai, odos nekrozė, viduriavimas ir kiti virškinimo sistemos sutrikimai. Hemodinamikos nestabilumas, dusulys, sąmonės pakitimai, kaklo rigidiškumas, meninginiai, židininiai neurologiniai simptomai gali rodyti, kad reikalinga skubi intervencija dėl įtariamo eozinofilinio meningito [23]. Tolešnis ištirimas priklauso nuo įtariamos infekcijos rūšies: dažniausiai užsakomi biocheminiai tyrimai, kraujo serologinis, išmatų serologinis, mikroskopinis, molekuliniai genetiniai tyrimai ieškant parazitų antigenų, kiaušinėlių ar lervų; imami raumenų, kepenų biopsijos ar mikroskopuojama žarnyno gleivinė.

– **Helmintinės infekcijos.** Šių infekcijų metu eozinofilai atlieka tiesioginį gynybinį vaidmenį. Dažniausiai ūminę eozinofiliją sukelia *Schistosoma*, *Trichinella* spp. ir *Echinococcus granulosus*, o lėtinę – *Strongyloides stercoralis*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* spp. Šistosomiazė dažniausiai pasireiškia keliautojams, grįžusiems iš Afrikos. Opisthorchiazė užsikrečiama keliaujant po Pietryčių Azijos ir buvusios Sovietų sąjungos šalis, paragonimiazė galima užsikrėsti keliaujant po Pietryčių Azijos, Centrinės ir Vakarų Afrikos bei Pietų Amerikos regionus. Trichineliozė, echinokokozė ir strongiloidiazė paplitusios visame pasaulyje ir dažniau pasireiškia nuolatiniams šių šalių gyventojams, tačiau galima užsikrėsti ir keliaujant [23]. Trichineliozės atveju eozinofilija gali išlikti ir iki 6 mėnesių, kartu esant ir kepenų funkcijos sutrikimui, raumenų skausmui, karščiavimui ir edemoms. Sergant echinokokoze, eozinofilija nėra pastovus radinys – pasireiškia tik plyšus cistai, audiniuose ir kraujyje parazitui tiesiogiai kontaktuojant su eozinofilais ir juos aktyvuojant. Strongiloidiazė dažniausiai nesukelia simptomų ir parazitas gali išlikti žmogaus organizme dešimtmečius. Šiai ligai taip pat gali būti būdinga eozinofilija.

– **Kitos infekcijos.** Tam tikros grybų, pirmuonių, bakterijų ir virusų rūšys yra siejamos su eozinofilija periferiniame kraujyje. Imunosupresijos būklės asmenims pavojinga *Coccidioides* spp. infekcija, galinti pasireikšti eozinofiliniu meningitu, hidrocefalija ir smegenų parenchimos pažeidimais. Periferinė eozinofilija pasireiškia 19–75 % asmenų, sergančių *Coccidioides* spp. sukeltu eozinofiliniu meningitu [23]. *Aspergillus* spp. gali sukelti eozinofiliją alerginiais mechanizmais (žr. sk. „Alerginės ligos“). Imunosupresiją sukeliantis žmogaus imunodeficitą virusas (ŽIV) gali sudaryti sąlygas oportunistinei *Coccidioides* spp. infekcijai ar sukelti eozinofilinį folikulitą, antinksčių nepakankamumą [24]. Svarbus ir žmogaus T limfocitų virusas 1 (ŽTLV1), sukeliantis T limfocitinę limfomą, kurios sekretuojami citokinai sukelia periferinę ir audinių eozinofiliją [25]. Bakterinės ir pirmuonių infekcijos ypač retai sukelia eozinofiliją, išskyrus *Mycobacterium* spp. (retai pasireiškia *M. tuberculosis*, *M. leprae*), *Cystispora belli* ir *Sarcocystis* spp. [22].

2. Alerginės ligos. Nors eozinofilai yra pagrindinė alerginių ligų patogenezės grandis, tik 13 % atvejų kartu su BHT nustatyta eozinofilija diagnozuojama alergija [13]. Nustačius eozinofiliją BHT, visų pirma reikia atmesti hematologines neoplazijas ir infekcijas kaip pavojingiausias ir dažniausias priežastis. Diagnozuojant alergiją naudojami specifiniai tyrimai, skiriami gydytojo alergologo. Dažniausiai eozinofilija nustatoma kvėpavimo sistemos ir odos alerginių ligų atvejais.

– **Atopinis dermatitas (AD).** Tai yra polietiologinė lėtinė uždegiminė odos liga, kurios viena svarbiausių patogenezės grandžių yra 2 tipo uždegiminis atsakas dėl epidermio barjero disfunkcijos [26]. Dėl šio uždegimo produkuojamų citokinų ir kitų faktorių atopinį dermatitą lydi kitos alerginės ligos, pvz. astma ir alerginis rinitas. Dėl Th2 ląstelių vykdomos citokino IL-5 hiperekspresijos didėja eozinofilų proliferacija ir apie 47 % sergančių AD ligonių BHT nustatoma eozinofilija [27]. Taip pat įrodyta, kad eozinofilijos laipsnis koreliuoja su atopinio dermatito sunkumu [28].

Pagrindiniai ligos klinikiniai požymiai yra sausa, niežtinti ir paraudusi oda lenkiamuosiuose galūnių paviršiuose suaugusiems, o kūdikiams – veido ir tiesiamuosiuose paviršiuose.

– **Alerginis kontaktinis dermatitas (AKD).** Ši liga išsivysto dėl IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos, sukeltos pakartotinio kontakto su alergenu, pagrindinį vaidmenį atliekant Langerhanso ląstelių – T limfocitų – eozinofilų ašiai. AKD būdingas staiga ar pamažu atsiradęs niežtintis eriteminis pleiskanojantis bėrimas, kartais lydimas pūslelių. Jis ryškiausias kontakto vietose. Nors nėra dažna eozinofilijos priežastis, apie 33 % AKD ligonių gali pasireikšti vidutinio laipsnio eozinofilija [29], dažniausiai esant lakiems ar sąlyti su dideliu odos plotu turintiems alergenams. Diagnozė patvirtinama odos lopo tyrimu, skiriamu gydytojo alergologo.

– **Alerginis rinitas (AR).** Šios ligos atveju vyrauja nosies gleivinės uždegimas, palaikomas ankstyvos I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos į alergeną, susijusios su ankstyvais rinorėjos, niežulio ir čiaudulio simptomais, vėliau prisidedant T limfocitų, eozinofilų migracijai į nosies gleivinę, sukeliančiai jos remodeliavimą, pasireiškiantį nosies obstrukcija [30]. Šio uždegimo mediatoriai skatina eozinofilų proliferaciją kaulų čiulpuose, todėl BHT gali būti nustatomas padidėjęs, tačiau viršutinės pamatinio intervalo ribos neperžengiantis #EOS, koreliuojantis su sunkesniais AR simptomais, didesne astmos ir alerginio konjunktyvito proporcija ($\text{EOS\#} > 0,3 \times 10^9/\text{l}$) [30]. Eozinofilija dažnesnė esant ilgai trunkančiam AR, kuris gali komplikuotis lėtiniu alerginiu rinosinusu (LAR) ir nosies polipoze (NP). LAR ir NP glaudžiai susiję su bronchine astma (BA): literatūros duomenimis, 33–54 % BA atvejų KT tyrimais diagnozuojama ančių patologija, o sergant sunkia BA – net 84–100 % [31]. Nors eozinofilijos diagnostikoje pasirinktinis BHT rodiklis yra EOS#, lėtinio alerginio rinosinusito atveju EOS% gali būti tikslesnis diagnostikos rodiklis. Izoliuotai EOS% jautrumas yra 57 %, o specifiskumas 87 %, tačiau derinant EOS% su specifiniais radiologiniais ančių indeksais, jautrumas gali padidėti iki 73 % [32].

– **Astma.** Bronchinė astma (BA) yra lėtinė uždegiminė obstrukcinė polietiologinė apatinių kvėpavimo takų liga, pasireiškianti priepuoliniu ekspiraciniu dusuliu, švokštimu ir kosuliu. Pacientai gali skųstis krūtinės veržimu. Be to, kliniškai svarbu patikslinti, ar pacientas serga dažnai BA lydinčiomis ligomis: LAR, NP ir AD. Ligos patofiziologija yra įvairialypė, tačiau beveik visuose BA fenotipuose pagrindiniai ligos mediatoriai yra mastocitai, eozinofilai ir IgE atsakas į alergeną, sukeliantys bronchospazmą ir gleivinės remodeliaciją [33]. Pagrindinis fenotipas, susijęs su eozinofilija – 2 tipo BA, kurios endotipai skirstomi į ankstyvos pradžios atopinę, vėlyvos pradžios eozinofilinę astmą ir aspirino paūmintą respiracinę ligą (angl. *Aspirin-exacerbated Respiratory Disease*, AERD) [33]. Eozinofilija yra vienas iš šio fenotipo diagnostikos kriterijų. Antro tipo BA, sukelta žinomo alergeno su nustatyta eozinofilija, pasireiškia apie 25 % suaugusiųjų BA atvejų ir sudaro apie 50 % sunkaus laipsnio BA atvejų [34].

– **Alergijos grybeliams.** Tam tikri infekcijos sukėlėjai gali sukelti alergines reakcijas. Patogeninis *Aspergillus* spp. grybelis sukelia alerginę bronchopulmoninę aspergiliozę (ABPA), dažniausiai paplitusią tarp sunkaus laipsnio astma

(12 %) ir cistine fibroze (9 %) sergančių asmenų [35]. Eozinofilija yra svarbus diagnostinis ir gydymo eigą keičiantis kriterijus, tačiau nepakankamas naudoti pavieniui dėl nepakankamo specifiškumo diferencijuojant ABPA nuo BA. Nustatius *Aspergillus* spp. sensitizaciją odos dūrio mėginiais, rekomenduojama ieškoti specifinių IgE, atlikti krūtinės ląstos KT specifiniu plonų pjūvių ABPA protokolu [35].

3. Imuninės reguliacijos sutrikimai. Į šią grupę įtraukiami autoimuninės, genetinės ir kol kas nežinomos kilmės imuniniai ir uždegiminiai sutrikimai, neįtraukiant alerginių ligų.

– **Eozinofilinė granulomatozė su poliangitu (EGPA).** Tai reta (pasaulinis paplitimas 2–38,0 atvejai iš 1 mln. gyventojų), tačiau daugelį organų pažeidžianti ir svarbi eozinofilijos atžvilgiu sisteminė uždegiminė liga. Kaip rodo ir ligos pavadinimas, eozinofilija (tiek audinių, tiek kraujyje) ir vaskulitas yra pagrindinės patogeneizės grandys. Ši liga pažeidžia mažas ir vidutinio dydžio kraujagysles ir yra viena iš antineutrofilinių citoplazminių antikūnų (angl. *Anti-neutrophilic Cytoplasmic Antibodies*, ANCA) teigiamų vaskulitų, nors ANCA nustatomi tik apie 40 % atvejų [36]. Dažniausiai vaskulitas ir eozinofilų infiltracija pasireiškia plaučiuose 2 tipo BA fenotipu, vėlyvos pradžios suaugusiųjų BA endotipu su LAR ir NP. Kiti EGPA dažnai pažeidžiami organai: periferiniai nervai (75–80 % atvejų), virškinimo sistema (iki 60 %), oda (iki 67 %), širdis ir inkstai (atitinkamai 26 % ir 25 %) [36]. BHT nustatoma eozinofilija yra vienas diagnostinių šio vaskulito kriterijų – EOS% >10 % arba EOS# >1,0 × 10⁹/l, tačiau šių pacientų vidutinis EOS# būna 7,5 × 10⁹/l, literatūroje taip pat aprašoma atvejų, kai EOS# nustatomas iki 50,0 × 10⁹/l [37].

– **Sisteminė sklerozė (SS).** Ši lėtinė liga, kurią sukelia sudėtinga mikrovaskulopatijos, autoimuninio uždegiminio ir fibrozinio patogeninių mechanizmų sąveika, 10–18 % atvejų pasireiškia periferine eozinofilija [38]. SS klasifikuojama į tris klinikinius potipius: ribota odos, difuzinė odos ir be odos pokyčių (lot. *sine scleroderma*). SS pažeidžia įvairius organus, tačiau pagrindinis kriterijus yra odos induracija, ypač atkreipiant dėmesį į pirštų ir proksimaliau metakarpofalanginių sąnarių esančią odą. Patologinė eozinofilijos reikšmė SS nėra gerai žinoma, literatūroje aprašoma, kad eozinofilija susijusi su difuzine odos forma, su SS susijusia nespecifine intersticine pneumonija, mažesne CRB koncentracija, lengvesne ligos eiga ir >2 metų trunkančia liga [39].

– **Hiper IgE sindromai.** Tai yra pirminių imunodeficitų grupė, sukeliami patologinių variantų *STAT3*, *DOCK8*, *ZNF341*, *IL6ST*, *IL6R*, *PGM63*, *CARD11*, *SPINK5* ir *CAR-MIL2* genuose [40]. Nors kiekviena mutacija turi klinikinės raiškos ypatumų, svarbiausi požymiai yra egzeminis ar pustulopapulinis odos bėrimas, pasikartojantys „šaltieji“ odos abscesai, virusinės odos infekcijos, dažniausiai stafilokokinės plaučių infekcijos, padidėjęs bendras IgE kiekis kraujyje ir eozinofilija (būdinga >90 % atvejų). Net ir turint omeny infekcinį komponentą, būklė sunkiai diferencijuojama nuo atopinio dermatito, tačiau ligos pradžia naujagimystėje ir neimunologinės apraiškos, pvz. specifiniai veido bruožai, dantų, skeleto ir jungiamojo audinio displazija, ir Nacionalinio sveikatos instituto (angl. *National Institute of Health*, NIH) klausimyno įvertis gali padėti diferencijuoti šias ligas [31].

– **Omenn sindromas (OS).** Tai yra sunkaus sudėtinio imunodeficio (angl. *Severe Combine Immunodeficiency*, SCID) forma, pasireiškianti jau ankstyvoje kūdikystėje. OS paveldimas autosominiu recesyviniu būdu, susijęs su patologiniais genų variantais, sutrikdančiais RAG genų funkciją. Tai lemia autoreaktyvių T limfocitų susidarymą ir B limfocitų vystymosi sutrikimus (MIM: 603554). Ši liga yra ypač reta, manoma, kad ja serga <1 iš 1 mln. gyventojų (ORPHA:39041). OS kliniškai ir laboratoriskai skiriasi nuo kitų SCID variantų limfadenopatija, išplitusiu eriteminiu bėrimu, primenančiu transplantato prieš šeimininką ligos bėrimą, padidėjusia bendro IgE koncentracija ir eozinofilija, sukelia Th2 kloninės ekspansijos ir jų sekretuojamų citokinų (pvz. IL-5) [41].

– **Su imunoglobulinu G4 susijusi liga.** Tai yra uždegiminė, sisteminė fibrozė sukelianti liga, pasireiškianti būdingais navikinius auglius primenančiais įvairių organų pažeidimais. Dažniausiai pažeidžiamos seilių ir ašarų liaukos, akiduobės audiniai, tulžies latakai ir retroperitoninės struktūros [42]. Šios ligos patogeneizėje dalyvauja eozinofilai – jų aptikimas audinio biopsiatuose įtrauktas į ligos diagnostikos kriterijus ir aprašoma, kad eozinofilija kraujyje nustatoma 38 % sergančiųjų ir 9 % sveikų kontrolinių asmenų [42]. Tikslios eozinofilų patogeninės funkcijos nėra žinomos, tačiau tvirtinama, kad eozinofilai gali prisidėti prie patogeneizės pateikdami antigenus T limfocitams, o jų sekretuojamos medžiagos gali skatinti plazmocitų išgyvenamumą, audinių remodeliaciją, fibrozę ir į uždegimo vietą pritraukti kitus leukocitus [42].

– **Organų atmetimas.** Eozinofilija gali būti vienas iš transplantuotų organų atmetimo biožymenų. Literatūroje daugiausia aprašomas plaučių alotransplantato atmetimas. Ūminio atmetimo atveju tiek EOS#, tiek EOS% padidėjimas buvo susijęs su ūminiu transplantato atmetimu, ypač su vidutinio sunkumo ir sunkiu, yra duomenų, kad eozinofilija nepriklausomai didina mirties ir lėtinės plaučių alotransplantato disfunkcijos riziką [43]. Šiuo metu tiriami molekuliniai mechanizmai ir eozinofilų patogeniniai veiksniai, sukeliantys šią ligą.

Eozinofilai taip pat dalyvauja vykstant kitų organų transplantatų atmetimui. Seniai įrodyta, kad eozinofilija dažnai pasireiškia išsivystant tiek ūminei, tiek lėtinei transplantato prieš šeimininką ligai po alogeninės kraujotakos kamieninių ląstelių transplantacijos. Šiuo metu atliekami tyrimai, analizuojantys eozinofiliją kaip ligos progresavimo stebėsenos rodiklį, bei nagrinėjamas eozinofilų skirstymas į fenotipus. Eozinofilija taip pat gali pasireikšti po kepenų ir inkstų transplantacijos, taip pat aprašoma ir po širdies transplantato atmetimo vaikų populiacijoje [44].

4. Su hematologinėmis neoplazijomis susijusi antrinė eozinofilija. Dėl glaudaus limfocitų ir eozinofilų funkcinio ryšio tam tikros hematologinės neoplazijos gali sukelti paraneoplazinę reakcinę eozinofiliją, sekretuodamos per didelius kiekius eozinopoetinių citokinų.

– **Limfoproliferacinės neoplazijos.** Klasikinės Hodžkinio limfomos 1–15 % atvejų pasireiškia lengva eozinofilija, tačiau tikslus mechanizmas nėra žinomas [19]. Eozinofilija taip pat nustatoma esant tam tikrų tipų brandžių T limfocitų neoplazijoms. Iki 25 % atvejų eozinofilija pasireiškia

sergant *Mycosis fungoides*, 77 % – *Sézary* sindromu. Šios ligos yra skirtingos odos T limfocitų limfomos formos, aptariamoms prie dermatologinių ligų, susijusių su eozinofilija. 50 % atvejų eozinofilija pasireiškia sergant angioimunoblastinio tipo mazgine folikulinių T helperių limfocitų limfoma ir 20 % suaugusiųjų T limfocitų leukemija / limfoma [19]. Taip pat ypač retai tam tikri T ir B limfoblastinės leukemijos / limfomos variantai gali pasireikšti kartu su eozinofilija dėl limfocitų citokinų poveikio.

– **Limfocitinis hipereozinofilinio sindromo variantas (LHES).** Nors šios ligos priskyrimas prie hematologinių neoplazijų gali būti kritikuojamas, tačiau, autorių nuomone, dėl unikalios ligos patofiziologijos tinkamas. Kaip ir limfoproliferacinių neoplazijų atveju, sukelia reakcinė eozinofilija dėl patologiškai pakitusių limfocitų klonų, sekretuojančio per didelį eozinopoetinių citokinų kiekį. BHT nustatoma eozinofilija gali siekti $5,3 \times 10^9/l$, taip pat yra duomenų, kad CKT gali būti nustatomos Arlekino ląstelės (displaziški eozinofilai), nors eozinofilija yra reakcinė [21]. Minėti pakitę kloniniai limfocitai turi specifinį imunofenotipą (dažniausiai CD3-/CD4⁺) [31] ir laikomi gerybinės eigos, tačiau yra apie 20 % rizika, kad jie paciento gyvenimo eigoje transformuosis į T limfocitinę limfomą. LHES sudaro 18 % visų hipereozinofilinių sindromų. Pagrindiniai simptomai yra odos pažeidimai ir bėrimai, niežulys (apie 26 %), pagrindinės pažeidžiamų organų grupės – oda, kaulų čiulpai ir limfmazgiai.

– **Sisteminė mastocitozė.** Literatūroje plačiai aprašomas mastocitų ir eozinofilų kofunkcionavimas įvairių ligų ir fiziologinių procesų patogenezėje [3]. Mastocitų sutrikimai taip pat gali pasireikšti kartu su BHT nustatoma eozinofilija. Nors tiksliai eozinofilijos patogenezė šių hematologinių neoplazijų kontekste nėra aiški, manoma, kad ji yra reakcinė, tačiau neturinti pataloginės reikšmės [19]. Sisteminė mastocitozė sergantiems asmenims periferinė eozinofilija nustatoma nuo 15 % iki 28 % atvejų; ligos pagrindiniai simptomai ir požymiai susiję su mastocitų poveikiu, tačiau ne su eozinofilų sukelta organų pažeida: epizodinė anafilaksija, virškinimo sutrikimai, pilvo skausmas, opos, hepatosplenomegalija, pigmentinė dilgėlinė, limfadenopatija.

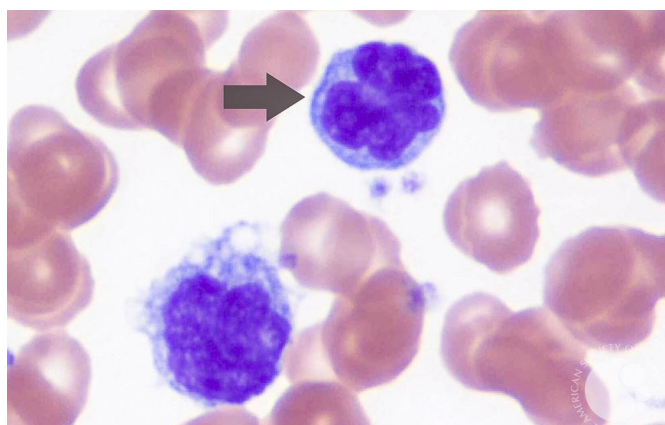
5. Su solidiniais navikais susijusi antrinė eozinofilija. Panašiai kaip ir limfomų atvejais, solidiniai navikai taip pat gali sukelti paraneoplazinę eozinofiliją, kuri pasireiškia apie 1 % pacientų. Literatūroje nėra daug duomenų apie šią eozinofilijos tipą, pagrindiniai dėsningumai kol kas pateikti tik atvejų aprašymuose. Dažniausiai eozinofiliją sukelia tiek smulkialąstelinis, tik nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, taip pat aprašyta ir renoceliulinės karcinomos ir melanomos sukelta eozinofilija [45]. Manoma, kad eozinofilų kiekį didina IL-3, IL-5 ir granulocitų-monocitų koloniją stimuliuojančio faktoriaus (angl. *Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor*, GM-CSF) citokinai, tačiau tikslūs mechanizmai dar nėra nustatyti [31].

6. Tikslinių organų HES. Kartais HES gali specifiskai pasireikšti vieno organo, kelių organų ar sisteminiu pažeidimu ir atsekti pirminę priežastį galima tik pradžioje identifikavus pažeistą organą. Eozinofilinio uždegimo įrodymui dažnai pakanka nustatyti audinių eozinofilinę infiltraciją, randamą atlikus biopsiją ar nustatomą organus skalaujančiuose kūno

skysčiuose ir organizmo ertmių nuoplovose, neįskaitant kraujo (pvz. nosies sekrete, bronchoalveoliniame lavaže, cerebrospinaliniame skystyje, šlapime ir t. t.). Tam, kad būtų galima susiaurinti diferencinės diagnostikos spektrą, pravartu žinoti eozinofilijos požymius, atsirandančius eozinofilams infiltruojant atskirus organus. Dažniausiai organus pažeidžia antrinė, reakcinė eozinofilija, sukelia įvairių straipsnyje aptartų priežasčių, tačiau šioje dalyje bus aptariami dažniausiai idiopatiniai izoliuoti vieno organo HES. Pagal pasireiškimo dažnį ir svarbą aptartos dvi pagrindinės pažeidimų, pasireiškiančių kraujo ir audinių eozinofilija, grupės.

– **Dermatologinės ligos, susijusios su eozinofilija.** Eozinofiliją sukelia didelė įvairovė odos ligų, iš kurių kelios jau buvo aptartos šiame straipsnyje. Šioje dalyje papildyta ir pridėta keletas ligų.

Odos T limfocitų limfoma klasifikuojama kaip hematologinė neoplazija, priklausanti ekstranodolinei ne-Hodžkino limfomų grupei, pagrindinis klinikinis pasireiškimas ir pirminė pataloginio T limfocitų klonų išsivystymo lokalizacija yra oda [46]. Ligos formos klasifikuojamos pagal sunkumą į *Mycosis fungoides* ir *Sézary* sindromą, tačiau gali būti ir kitų formų. *Mycosis fungoides* yra ribota odos forma, skirstoma į dėmės (dažniausiai rausvai rusvos pleiskanojančios, matomos sėdmenyse ar šlaunyse), plokštelės (iškilios, aiškių ribų, gali būti pasagos formos) ir auglio stadijas (rausvai violetinės spalvos papulės / mazgeliai). Dėmės ir plokštelės stadijos sunkiai diferencijuojamos nuo reakcinių procesų ir diagnostika gali užtrukti nuo 3 iki 10 metų [46]. *Sézary* sindromas yra sunki leukeminė odos T limfocitų limfomos forma, pasireiškianti eritrodermija, gydymui atspariu niežuliu, akies voko ektropionu ir palmo plantarine keratoderma. Visos odos T limfocitų limfomos formos gali būti kartu su periferine eozinofilija, kuri dažniau pasireiškia esant *Sézary* sindromui ir yra blogos prognozės rodiklis. Svarbu paminėti, kad šią patologiją galima įtarti jau atlikus CKT ir nustačius *Sézary* ląsteles – atipinius limfocitus specifinių formų branduoliais (3 pav.).



3 pav. Atipiniai limfocitai su cerebriforminiais branduoliais (*Sézary* ląstelės)

Fig. 3. Atypical lymphocytes with cerebriform nuclei (*Sézary* cells)

Originali šio paveikslo publikacija ASH paveikslų banke: Timothy C Carll, MD; Girish Venkataraman, MD, MBBS. *Sézary* cell. ASH Image Bank. 2018; #00061378. © the American Society of Hematology.

Manoma, kad pagrindinis eozinofilijos mechanizmas susijęs su patologiniu Th2 populiacijos klonu (iš kurio formuojasi specifinės *Sézary* ląstelės), sekretuojančiu IL-4, IL-5 ir IL-13, skatinančius eozinopoezę [46].

Iš kitų odos ligų, dažniausiai su eozinofilija susiduriama konsultuojant pacientus, sergančius retomis uždegiminėmis / autoimuninėmis odos ligomis. Jų patogenezės mechanizmai nėra iki galo aiškūs, tačiau esminės grandys priskiriamos lėtiniam uždegimui. **Eozinofilinis celiulitas** (*Well* sindromas) pasireiškia lokalizuotomis difuzinėmis ar eriteminėmis plokštelėmis su deginimu ar niežuliu, išnykstančiomis vidutiniškai per 5 savaites, būdingu liepsnos figūrų radiniu odos biopate ir iki 67 % atvejų nustatoma eozinofilija [31]. **Epizodinės angioedemos su eozinofilija** (*Gleich* sindromas) simptomai pasireiškia cikliška, kas 3–4 savaites: dilgėlinės bėrimas, angioedema, karščiavimas ir periferinė eozinofilija [31]. Šią ligą svarbu diferencijuoti nuo eozinofilinių leukemijų, kurioms gali būti būdinga ciklinė eozinofilija. Pastarasis laboratorinis radinys gali būti nustatomas ir autoimuninių odos ligų atvejais: 50 % **pūsulinio pemfigoido** atvejų ir 13,3 % **pūsulinės** atvejų, ypač siejamų su retu *pemphigus vegetans* variantu [29]. Dar viena reta liga, **eozinofilinis pūslinis folikulitas**, pasireiškia lėtiniu recidyvinio aseptiniu pustulopapuliniu bėrimu ir aseptiniu folikulitu, kurių dažniausia lokalizacija yra veidas, liemuo ir galūnės. Nustatyta, kad bėrimą ir folikulitą sukelia eozinofilų infiltracija [29].

– **Eozinofiliniai visceritai**. Eozinofilų infiltracija taip pat gali pažeisti vidaus organus.

Širdies pažeidimas dažniausiai pasireiškia **eozinofiliniu miokarditu**. Kliniškai pasireiškia dusuliu, ūminiu krūtinės skausmu ir spaudimo pojūčiu širdies plote, sunkiais atvejais – kardiogeniniu šoku. Dalis pacientų turi alerginių ligų anamnezę (pvz. BA, AR), pagrindinės eozinofilinio miokardito priežastys – infekcijos, autoimuninės ligos ir toksinai. Eozinofilija BHT yra vienas iš pagrindinių diagnostinių kriterijų kartu su elektro- ir echokardiografiniais pakitimais, kreatininezės MB frakcijos ir troponino T kiekio padidėjimu. Diagnozė patvirtinama atlikus endomiokardo biopsiją [47].

Plaučiuose eozinofilų infiltracija randama esant **eozinofilinei pneumonijai** ir eozinofiliniam **lėtinės obstrukcinės plaučių ligos** (LOPL) fenotipui. Eozinofilinė pneumonija (EP) gali būti tiek ūminė, tiek lėtinė. Ūminė EP yra reta liga, dažniausiai sukelia rūkymo, pasireiškianti nespecifiniais neproduktyvaus kosulio ir dusulio simptomais, rečiau lydimą sisteminių karščiavimo, silpnumo, mialgijos simptomų. Pirmajame diagnostiniame BHT dažniausiai aptinkama neutrofilija, tačiau po kelių dienų ją pakeičia eozinofilija [48]. Lėtinė EP sudaro iki 3 % plaučių intersticinių ligų, taip pat pasireiškianti dusuliu ir kosuliu, tačiau besivystančiais ne dienomis, o savaitėmis ir mėnesiais. Šiems pacientams ir iki 75 % turinčių BA ryškesni sisteminiai simptomai. Eozinofilija EP atveju būna ypač didelė, EOS# siekia $6,0 \times 10^9/l$. Diagnozei patvirtinti biopsija dažniausiai neatliekama, užtenka lėtiškumo įrodymo (simptomų trukmė >2 sav.), eozinofilijos ir radiologiškai patvirtinto plaučių pažeidimo [49]. Be minėtų plaučių ligų, 20–40 % LOPL pacientų nustatomas eozinofilinis fenotipas, dažniausiai nepasireiškiantis periferine eozinofilija.

Virškinimo sistemos pažeidimas dažniausiai pasireiškia eozinofiliniais skrandžio, stemplės ir žarnų pažeidimais. Dažniausia etiologija apima infekcijas, autoimunines ligas, padidėjusio jautrumo reakcijas ir idiopatinį pasireiškimą. **Eozinofilinis gastritas** dažniausiai pasireiškia gastroenterito sindromu: pykinimu ir vėmimu dėl baltymų netekimo enteropatijos. Periferinė eozinofilija būdinga nuo 10 % iki 80 % pacientų ir dažniausiai susijusi su pirmine patologija [50]. **Eozinofilinis ezofagitas** yra kur kas dažnesnis už gastritą; pacientai paprastai skundžiasi rijimo sutrikimais. Eozinofilija nustatoma kas antram pacientui, todėl šią ligą svarbu numatyti diferencinėje eozinofilinių virškinimo sutrikimų diagnostikoje [51]. To paties negalima pasakyti apie **eozinofilinį kolitą** dėl ligos retumo. Literatūroje pateikiami tik atvejų aprašymai, todėl tikslios eozinofilijos pasireiškimo statistikos pateikti neįmanoma. Be to, eozinofilinio kolito diagnozei būtina nustatyti tiek kraujo, tiek storosios žarnos eozinofiliją, derinant su lėtinio recidyvinio kraujingo ar nekraujingo viduriavimo ir svorio netekimo simptomais, kolonoskopijos ir storosios žarnos gleivinės biopsijos rezultatais [52]. Ypač retai eozinofilai gali pažeisti ir virškinimo sistemos liaukas, sukeldami **eozinofilinį hepatitą** ir **pankreatitą**, tačiau šių ligų diagnostika yra sudėtinga dėl panašumo su eozinofiliniais infiltratais, randamais turint autoimuninių, vėžinių ir kitų etiologijų pažeidimų.

Eozinofilinis uždegimas taip pat gali pažeisti sausgysles ir raumenis. **Eozinofilinis fascitas** (s. difuzinis fascitas su eozinofilija; s. *Shulman* sindromas) yra reta patologija (literatūroje aprašyta tik apie 300 atvejų), tipiniu atveju pasireiškianti abipuse simetriška dilbių ir blauzdų galūnių odos eritema ir edema, vėliau išsivystant kontraktūroms ir specifiniams „apelsino žievės“ (raukšlėta odos induracija) ir „vagos“ (odos įdubimas palei kraujagyslių eigą) požymiams. Eozinofilija kraujyje neįtraukiama į ligos diagnostikos kriterijus dėl nepastovaus ir trumpalaikio pasireiškimo [53]. Ši liga sunkiai diferencijuojama nuo dar vienos retos būklės – **eozinofilijos-mialgijos sindromo**. Net ir sausgyslių biopsijos vaizdas gali būti identiškas, tačiau eozinofilijos-mialgijos sindromui būdingas stipresnis raumenų skausmas, periferinė neuropatija ir kiti eozinofiliniai visceritai. Etiologija siejama su aminorūgšties L-triptofano papildų vartojimu, todėl apie tai svarbu paklausti renkant anamnezę. Eozinofilija šiuo atveju yra būtinas diagnostikos kriterijus [54].

Eozinofilinis miozitas pagal raumenų pažeidimo išplitimą gali būti klasifikuojamas į tris potipius: židininį, difuzinį ir perimiozitą. Kraujo eozinofilija pasireiškia ne visiems tipams, sisteminių apžvalgų ir metaanalizių duomenimis – nuo 17 % iki 85 % atvejų. Dažniausi simptomai yra raumenų skausmas ir silpnumas, difuzinio miozito atveju pasireiškiant ir sisteminiams simptomams, o perimiozito – odos pažeidimui [55]. Naujausių sisteminių apžvalgų duomenys rodo, kad tarp eozinofilinių miozito ir fascito gali egzistuoti tęstinumas: difuzinis miozitas palaipsniui pereiti į eozinofilinį fascitą, didžiausiai kraujo eozinofilijai pasireiškiant eozinofilinio miofascito stadijoje [55].

Nervų sistemos pažeidimas gali išsivystyti sergant įvairiomis hipereozinofiliją sukeliančiomis ligomis. Periferinės

nervų sistemos pažeidimas dažnai pasireiškia jau aprašytos EGPA atveju, dažniausiai **dauginiu mononeuritu**, tačiau patogenezės pagrindą sudaro mažų kraujagyslių vaskulitas, sukeliantis išeminį nervų pažeidimą. Tikrasis eozinofilinis pažeidimas aprašomas labai retai ir tiksliai patogenezė nėra aiški, tačiau tiriant idiopatinį HES dažniau nustatoma **polineuropatija** su kraujo eozinofilija. Taip pat yra histopatologinių duomenų, kad eozinofilai geba infiltruoti endoneuriumą ir sukelti nervų pažeidimą degranuliuodami ar tiesiogiai sukeldami nervų maitinančių endoneurinių kraujagyslių okliuziją [56].

Eozinofiliniai centrinės nervų sistemos pažeidimai yra reti, tačiau pasireiškia gyvybei pavojingais **eozinofiliniu meningitu, encefalitu ir meningoencefalitu**. Nors etiologija gali būti įvairi, šios ligos beveik išimtinai sukeliamos helmintinės neuroinfekcijos, dažniausiai *Angiostrongylus cantonensis*. Priklausomai nuo sukėlėjo, periferinė eozinofilija pasireiškia nuo 5 % iki 90 % atvejų, o sindromo diagnozė patvirtinama cerebrospinaliniame skystyje nustatčius eozinofiliją [23]. Pagrindiniai simptomai: galvos skausmas, sąmonės sutrikimai, traukuliai, hemiparezė, o karščiavimas nustatomas rečiau nei bakterinių ar virusinių meningoencefalitų atvejais. MRT dažniausiai randami masės pokyčiai, gali pasireikšti ir hidrocefalija baltosios medžiagos hiperintensiniais židiniaiis T2 sekoje. Šioms ligoms aktuali epidemiologinė anamnezė, ypač atkreipiant dėmesį į termiškai ir higieniškai neapdoroto maisto vartojimą [23].

Galiausiai, eozinofilija gali būti vienas radinių, nurodančių endokrininę patologiją. Nustačius BHT eozinofiliją ir įtariant endokrinopatiją, svarbu pirmiausia patikrinti pogumburio – hipofizės – antinksčių ašį dėl sukeliamo atitinkamai tretinio, antrinio ir pirminio **antinksčių nepakankamumo**. Eozinofilija atsiranda dėl nepakankamo gliukokortikosteroidinių hormonų eozinopoezę ir eozinofilų išėjimą iš kaulų čiulpų slopinančio poveikio, kadangi esant bet kokios etiologijos antinksčių žievės nepakankamumui, šie hormonai negaminami. Literatūroje aprašomi pavieniai atvejai, kai EOS# gali siekti $3,1 \times 10^9/l$ [57].

7. Jatrogeninė eozinofilija. Tiek farmakologinės, tiek intervencinės ir diagnostinės manipuliacijos gali sukelti reakcinę eozinofiliją.

– **Su vaistais susijusi eozinofilija.** Įvairūs vaistai gali sukelti eozinofiliją. Patologiniai mechanizmai skirtingi, priklauso nuo vaistų klasės ir kartais nėra iki galo aiškūs. Vaistai eozinofiliją gali sukelti tiesiogiai, pvz. IL-2 terapija, skiriama melanomai ir renoceliulinei karcinomai gydyti, ir netiesiogiai, aktyvuodami padidėjusio jautrumo reakcijas [58]. Dažniausiai pagrindinis mechanizmas yra uždelsta IV tipo padidėjusio jautrumo reakcija į vaistus ir pagrindinė gyvybei pavojinga liga – **eozinofilinė reakcija į vaistus su sisteminiais simptomais** (DRESS). Ši liga pasireiškia aukštesniu nei 38,5 °C karščiavimu, 80 % atvejų išsivystančia hipereozinofilija (EOS# $>1,5 \times 10^9/l$) limfadenopatija, ūmiai išsivystančiu polimorfiniu makulopapuliniu bėrimu, kuris paveikia visą odą, išskyrus gleivines, delnus ir padus. Būklė pavojinga dėl vidaus organų pažeidimo, pasireiškiančio iki 91 % pacientų [59]. Dažniausiai pažeidžiamos kepenys ir inkstai. Ne visa

eozinofilija, atsiradusi po vaistų vartojimo, yra DRESS, nes tam tikrais atvejais diagnostikos kriterijų gali neužtekti ir nebūti odos pažeidimo. Pagrindinės vaistų grupės, susijusios su eozinofilija, yra antibiotikai ir vaistai nuo epilepsijos. Dažniausiai su eozinofilija siejami vaistai nurodyti 3 lentelėje.

3 lentelė. Eozinofiliją ir DRESS sukeliantys vaistai
Table 3. Eosinophilia and DRESS-inducing drugs

Vaistų klasė	Vaistų pavyzdžiai
Antibiotikai	Vankomicinas, minociklinas, piperacilinas-tazobaktamas, antituberkulioziniai antibiotikai, penicilinai, cefalosporinai
Vaistai nuo epilepsijos	Karbamazepinas, fenitoinas, lamotriginas, okskarbazepinas, fenobarbitalis
Šlapimo rūgšties koncentraciją mažinantys	Alopurinolis, feboksostatas
Sulfonamidai	Sulfasalazinas, dapsonas, trimetoprimas-sulfametoksazolis, sulfadiazinas
Antivirusiniai	Nevirapinas, abakaviras, efavirenzas, bocepreviras, telapreviras
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Diklofenakas, celekoksibas, ibuprofenas
Antipsichotikai	Fluoksetinas, olanzapinas
Antikoagulantai	Rivaroksabanas
Imunomoduliuojantys	Hidroksichlorokvinas
Monokloniniai antikūnai	Anakinra, kanakinumabas, tocilizumabas, imatinibas, sorafenibas, vismodegibas, vemurafenibas

Paryškinti vaistai ar vaistų klasė laikomi turintys didelę riziką sukelti DRESS.

Adaptuota pagal: Table 1. Most frequent and newly reported culprit drugs in DRESS. Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, Benanti G, Bagnasco D, Nannipieri S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms*. 2023 Jan 30; 11(2): 346.

Svarbu aptarti ir dar vieną vaistą, dėl kurio unikalaus mechanizmo išsivysto specifinė liga, klasifikuojama kaip atskiras nozologinis vienetas – **aspirino paūminta respiracinė liga** (AERD), kuri buvo paminėta aptariant BA endotipus. Aspirinas skatina limfocitus sintetinti interferoną gama (IFN-γ), kuris aktyvuoja eozinopoezę per genų raiškos padidinimo, IL-4, eozinofilų brendimo skatinimą ir ciklooksigenazės 1 (COX-1) fermento slopinimą, dėl kurio, sumažėjus prostaglandino E2, nebeslopinama eozinopoezė. Dėl to padaugėja EOS#. Pavartojus aspirino ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kliniškai gali pasireikšti LAR, NP ir BA paūmėjimai dėl suaktyvėjusios cisteinil-leukotrienų sintezės eozinofiluose [31].

– **Su radiacija susijusi eozinofilija.** Radiodiagnostinės ir radioterapinės procedūros gali sukelti eozinofiliją kraujyje. Nors tikslus mechanizmas nėra aiškus, pastebėta, kad po navikų apšvitos padaugėja EOS#. Tvirtinama, kad šie eozinofilai buvo susikaupę naviko mikroadaplinkoje kartu su CD8⁺ T limfocitais ir po radiacijos poveikio tiesiogiai

išsiskyrė į kraują. Tai leidžia įtarti aptikta eozinofilų skaičiaus navike koreliacija su BHT EOS# [31]. Šis mechanizmas pastebėtas dubens navikų, nosiaryklės karcinomos ir nesmulkialastelinio plaučių vėžio atvejais [31]. Radiacijos sukelta eozinofilija gali rodyti ir pažeidimą, dažniausiai po krūtinės radioterapijos atsirandantį **radiacinį pneumonitą**. Pacientai skundžiasi kosuliu, dusuliu ir karščiavimu radioterapijos metu, gali būti nustatoma eozinofilija BHT [31]. Radiacija taip pat gali sukelti jau aptartą lėtinę eozinofilinę pneumoniją.

EOZINOPENIJA

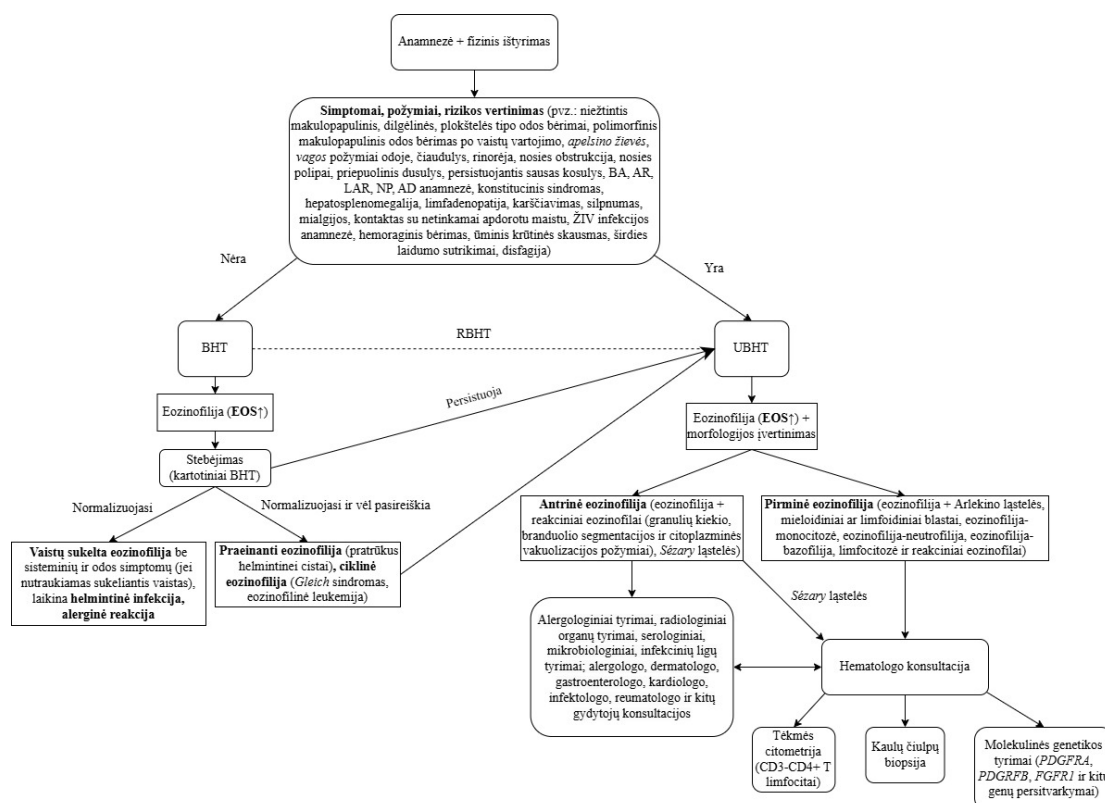
Eozinofilų kiekio sumažėjimas kraujyje dažniausiai laikomas kliniškai nereikšmingu. Priklausomai nuo hematologinio analizatoriaus ir pamatinių verčių intervalo, eozinopenija laikomos EOS# vertės, žemesnės nei apatinė pamatinių verčių intervalo riba, kuri gali būti $0,09 \times 10^9/l$, $0,01 \times 10^9/l$ ar $0,0 \times 10^9/l$. Literatūroje aprašoma, kad eozinopenija gali būti nepalankios klinikinės baigties prognozės biologinis žymuo sergant sunkia COVID-19 pneumonija [60], taip pat pūlingų infekcijų sukelia eozinopenija gali maskuoti jau esamą eozinofilinio uždegimo sukeltą ligą. Šis mechanizmas nebus atspindimas BHT, nes šiuo atveju eozinopenija bus tik santykinė, o ne absoliuti – EOS# pateks į pamatinio intervalo ribas. Šiuo metu trūksta išsamių tyrimų apie eozinopenijos klinikinę reikšmę ir jos praktinį pritaikymą.

IŠVADOS

Eozinofilų kiekio pokyčiai yra susiję su didele įvairove ligų, kurios gali būti tiek labai panašios, tiek labai skirtingos. Sunkiausia užduotis – išsiaiškinti eozinofilų kiekio pokyčio priežastį, kuri gali būti ne tik normali paros variacija, bet ir kaulų čiulpų onkologinė liga. Daug informacijos gydytojui suteikia BHT ir CKT, kurie padeda priimti tinkamus sprendimus skiriant diagnostikai naudingiausius ir ekonomiškai palankiausius tyrimus konsultuojantis su gydytojais specialistais pagal atitinkamus ne tik kraujo rodiklius, bet ir anamnezės, fizinio paciento ištirimo bei instrumentinių tyrimų duomenis.

Remiantis šios literatūros analizės duomenimis sudarytas ir pateiktas diagnostikos algoritmas (4 pav.), apibrėžiantis apibendrintą taktiką, BHT nustačius eozinofiliją. Įtariant eozinofiliją pagal simptomus, ypač piktybinę kraujo neoplaziją, rekomenduotina paskirti UBHT, kuris iš karto padės atmesti reakcinę ar kraujo neoplazinę eozinofiliją. Jei atliekant BHT eozinofilija nustatoma atsitiktinai ir kartojant BHT patenka į normos ribas – tikėtina, kad buvo praeinanti alerginė reakcija, pvz. išgydytas sezoninis AR, nutrauktas alergiją ar eozinofiliją sukeliančio vaisto vartojimas. Taip pat gali būti laikinos, dažniausiai helmintinės, infekcijos padarinys. Jei kartoninių BHT metu eozinofilija vėl pasireiškia ar išlieka – svarbu identifikuoti jos priežastį.

Dėl nepakankamų eozinopenijos klinikinės reikšmės įrodymų BHT nustatytos eozinopenijos taktikos algoritmas nepateikiamas.



BA – bronchinė astma, AR – alerginis rinitas, LAR – lėtinis alerginis rinosinusitas, NP – nosies polipozė, AD – atopinis dermatitas, ŽIV – žmogaus imunodeficit virusas BHT – bendrasis hematologinis tyrimas su automatizuota leukograma, UBHT – užsakomasis bendrasis hematologinis tyrimas, RBHT – refleksinis bendrasis hematologinis tyrimas, CKT – citomorfologinis kraujo tyrimas, EOS – absoliutus eozinofilų skaičius.

4 pav. Diagnostinis algoritmas bendroju hematologiniu tyrimu nustačius eozinofiliją
Fig. 4. Diagnostic Algorithm when Eosinophilia is detected in the Complete Blood Count

Gauta: 2024 12 16 Priimta spaudai: 2025 02 03

Summary

INTERPRETATION OF CHANGES IN LEUKOCYTE PARAMETERS IN COMPLETE BLOOD COUNT: EOSINOPHILIA AND EOSINOPENIA

Benas Matuzevičius, Gabrielė Jonauskaitė, Rėda Matuzevičienė

Introduction. The complete blood count (CBC) is an essential diagnostic tool for every physician. Eosinophils are immune cells responsible for defense against helminthic infections and hypersensitivity reactions in allergic, autoimmune and inflammatory diseases as well as eosinophilic organ damage and neoplastic processes. Eosinophils constitute a small fraction of peripheral blood leukocytes; therefore, an increase in their count is a cause for concern. Effective interpretation of eosinophilia, combined with additional CBC data, can help suspect diseases, assess their progression, and differentiate with other conditions. Knowledge of the etiology of eosinophilia and eosinopenia and adherence to

diagnostic algorithms can facilitate a smoother diagnostic and treatment process.

Aim of the study. To conduct a literature analysis, present the main causes of eosinophil count changes and develop diagnostic algorithms to differentiate various diseases causing eosinophilia or eosinopenia.

Material and Methods. A literature review was conducted using a free search method across several databases, including *PubMed*, *ScienceDirect*, *ResearchGate* and *Cureus*, using the keywords: *eosinophilia*, *eosinopenia*, *etiology*, *diagnosis*, *pathology*. A total of 60 studies were selected to meet research objectives without time restrictions or pre-established inclusion protocols.

Conclusions. Based on the literature review, a diagnostic algorithm was developed helping the physician correctly identify conditions presenting with eosinophil count changes. The importance of patient's medical history and clinical examination data before further testing and specialist-referral was emphasized. Diagnostic algorithms encourage efficient and cost-effective methods for disease diagnosis, progression evaluation, and treatment planning, thereby reducing unnecessary testing and expediting disease diagnosis.

Keywords: blood tests, complete blood count, eosinophilia, eosinopenia, algorithm.

LITERATŪRA

1. Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 85–93.
2. Bannert C, Bidmon-Fliegenschnee B, Stary G, Hotzy F, Stift J, Nurko S, et al. Fc-Epsilon-RI, the High Affinity IgE-Receptor, Is Robustly Expressed in the Upper Gastrointestinal Tract and Modulated by Mucosal Inflammation. *PLoS One* 2012; 7: e42066.
3. Simon HU, Yousefi S, Germic N, Arnold IC, Haczku A, Karaulov AV, et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 11–23.
4. Knights AJ, Vohralik EJ, Houweling PJ, Stout ES, Norton LJ, Alexopoulos SJ, et al. Eosinophil function in adipose tissue is regulated by Krüppel-like factor 3 (KLF3). *Nat Commun* 2020; 11: 1–12.
5. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97: 129–48.
6. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *European Respiratory Journal*; 55. Epub ahead of print 14 May 2020. DOI: 10.1183/13993003.01874-2019.
7. Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 529.

8. Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy* 2023; 78: 47–59.
9. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, Lou McMaster M, Brown MR, Horne M, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood* 2004; 103: 4050–55.
10. Stella S, Massimino M, Manzella L, Pennisi MS, Tirrò E, Romano C, et al. Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 486.
11. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015; 126: 1069–77.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200–28.
13. Leverone N, Tran S, Barry J, Akuthota P. Diagnoses associated with peripheral blood eosinophilia: A 5-year review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127: 597–8.
14. Zaliova M, Moorman AV, Cazzaniga G, Stanulla M, Harvey RC, Roberts KG, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica* 2016; 101: 1082.
15. Pozdnyakova O, Orazi A, Kelemen K, King R, Reichard KK, Craig FE, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms Associated With Eosinophilia and Rearrangements of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or With PCM1-JAK2. *Am J Clin Pathol* 2021; 155: 160–78.

16. Gotlib J, Shomali W, Reiter A. Chronic Eosinophilic Leukemia: Diagnosis and Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21: S27–S29.
17. Tzankov A, Reichard KK, Hasserjian RP, Arber DA, Orazi A, Wang SA. Updates on eosinophilic disorders. *Virchows Archiv* 2023; 482: 85–97.
18. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 607.
19. Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Borrero JJ, Bernal R, Prats-Martín C. Hematological Neoplasms with Eosinophilia. *Cancers* 2024; 16: 337.
20. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 403.
21. Vahedi A, Madani T, Gharib B, Poopak B. 'Harlequin cells' in lymphocyte-variant hypereosinophilia. *EJ Haem* 2022; 3: 1390.
22. Kuang FL. Approach to the patient with eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020; 104: 1.
23. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 493.
24. Nassoro DD, Mkhoe ML, Sabi I, Meremo AJ, PS, Mwakyula IH. Adrenal Insufficiency: A Forgotten Diagnosis in HIV/AIDS Patients in Developing Countries. *Int J Endocrinol* 2019; 2019: 2342857.
25. Song M, Piazuolo MB, Camargo MC. HTLV-1 infection and health outcomes. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 406–7.
26. Haddad EB, Cyr SL, Arima K, McDonald RA, Levit NA, Nestle FO. Current and Emerging Strategies to Inhibit Type 2 Inflammation in Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12: 1501.
27. Noh G, Jin H, Lee J, Noh J, Lee WM, Lee S. Eosinophilia as a predictor of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*; 31. Epub ahead of print March 2010. DOI: 10.2500/AAP.2010.31.3312.
28. Pandey S, Jha S, Pokharel NR, Kadel A. Atopic Dermatitis and its Severity Correlation With Absolute Eosinophil Counts. *Journal of Nepalgunj Medical College* 2018; 16: 18–23.
29. Radonjic-Hoesli S, Brüggemann MC, Feldmeyer L, Simon HU, Simon D. Eosinophils in skin diseases. *Semin Immunopathol* 2021; 43: 393–409.
30. Xu X, Li J, Zhang X, Xi L, Gao Y, Li X, et al. Blood and local eosinophil levels in chronic rhinitis: Observations during seasonal allergen exposure and non-exposure. *World Allergy Organ J*; 17. Epub ahead of print 1 July 2024. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100930.
31. Weaver MD, Glass B, Aplanalp C, Patel G, Mazhil J, Wang I, et al. Review of Peripheral Blood Eosinophilia: Workup and Differential Diagnosis. *Hematology* 2024; 5: 81–108.
32. Li F, Wang S, Cha X, Li T, Xie Y, Wang W, et al. Blood Eosinophil Percentage and Improved Sinus CT Score as Diagnostic Tools for ECRS. *OTO Open* 2024; 8: e106.
33. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56: 219.
34. Maison N, Omony J, Illi S, Thiele D, Skevaki C, Dittich AM, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur Respir J*; 60. Epub ahead of print 29 September 2022. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
35. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*; 63. Epub ahead of print 4 April 2024. DOI: 10.1183/13993003.00061-2024.
36. Chakraborty RK, Aeddula NR. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/> (accessed 5 December 2024).
37. Baldwin C, Wolter NE, Pagnoux C. Ear, nose, and throat involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Advances in Cellular and Molecular Otolaryngology* 2015; 3: 27181.
38. Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Maleewong P, Maleewong W, Jumnainsong A, Pongkulkiat P, et al. Prevalence of peripheral eosinophilia and clinical associations in systemic sclerosis patients. *Am J Med Sci* 2022; 363: 519–25.
39. Punjasamanvong S, Muangchan C. Persistent eosinophilia and associated organ involvement in Thai patients with systemic sclerosis: Data from the Siriraj scleroderma cohort. *Arch Rheumatol* 2021; 36: 527–37.
40. Hyper IgE syndrome | Immune Deficiency Foundation, <https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/types-of-pi/hyper-ige-syndrome> (accessed 5 December 2024).
41. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: Inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1082–6.
42. Ming B, Zhong J, Dong L. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 1038–44.
43. Aguado Ibáñez S, Pérez Aguilar M, Royuela Vicente A, López García-Gallo C, Díaz Nuevo G, Salas Antón C, et al. Peripheral blood eosinophilia as a marker of acute cellular rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 501–7.
44. Lynch CA, Guo Y, Mei Z, Kreisel D, Gelman AE, Jacobsen EA, et al. Solving the Conundrum of Eosinophils in Alloimmunity. *Transplantation* 2021; 106: 1538.
45. Geng N, Hu W, Ge H, Xie S, Ding C. Tumor-associated eosinophilia in a patient with EGFR-positive, MET-amplified lung adenocarcinoma refractory to targeted therapy: a case report and review of literature. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 4988–96.
46. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 98: 193.
47. Zhong Z, Yang Z, Peng Y, Wang L, Yuan X. Diagnosis and treatment of eosinophilic myocarditis. *J Transl Autoimmun* 2021; 4: 100118.

48. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 728–36.
49. Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 397.
50. Li K, Ruan G, Liu S, Xu T, Guan K, Li J, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2023; 136: 899.
51. Muftah M, Barshop K, Redd WD, Goldin AH, Lo WK, Chan WW. Baseline Peripheral Eosinophil Count Independently Predicts Proton Pump Inhibitor Response in Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2024; 58: 242–6.
52. Cardoso P, Elias C, Medas R, Cardoso L, Peixoto A, Macedo G, et al. Eosinophilic Colitis, an Uncommon Cause of Diarrhea: Case Report and Literature Review. *GE Port J Gastroenterol* 2023; 30: 57–61.
53. Mazilu D, Boltașiu LA, Mardale DA, Bijă MS, Ismail S, Zafir V, et al. Eosinophilic Fasciitis: Current and Remaining Challenges. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 1982.
54. Yadav M, Kumar S, Jhobta A, Makhaik S. A Case of Eosinophilia Myalgia Syndrome: Imaging Features of a Unique and Rare Entity. *Ann Indian Acad Neurol* 2022; 25: 553.
55. Fermon C, Lessard LER, Fenouil T, Meyer A, Faruch-Bilfeld M, Robert M, et al. Revisiting idiopathic eosinophilic myositis: towards a clinical-pathological continuum from the muscle to the fascia and skin. *Rheumatology* 2023; 62: 2220–9.
56. 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.
57. Hsu CC, Lin H Da, Huang CY, Chiang YL. Unusual manifestations of adrenal insufficiency: A case report of hypopituitarism and Well's syndrome after apoplexy of a silent pituitary gonadotropic adenoma. *Medicine (United States)* 2022; 101: E29274.
58. Van Haelst Pisani C, Kovach JS, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ, Silver JE, et al. Administration of interleukin-2 (IL-2) results in increased plasma concentrations of IL-5 and eosinophilia in patients with cancer. *Blood* 1991; 78: 1538–44.
59. Alotaibi M. Drug-Induced Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Review. *Cureus* 2023; 15: e35701.
60. Cazzaniga M, Fumagalli LAM, D'angelo L, Cerino M, Bonfanti G, Fumagalli RM, et al. Eosinopenia is a reliable marker of severe disease and unfavourable outcome in patients with COVID-19 pneumonia. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14047.