

L'ipereosinofilia

ANGELA DE CUNTO¹, CECILIA GERACI¹, ELISA RUBINATO¹, GIORGIO LONGO¹, ANNA LORENZATI², RAFFAELA MAZZONE³, UGO RAMENGI²

¹Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

²Struttura Semplice di Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino

³Struttura Semplice di Ematologia e Coagulazione, Dipartimento di Diagnostica, ASO OIRM - S. Anna, Torino

Attenti! Si parla di eosinofilia >1500: una condizione rara ma non eccezionale, e blandamente minacciosa, spesso una sorpresa di laboratorio, niente a che fare con le solite allergie. Cose che è meglio sapere.

Il riscontro di ipereosinofilia occasionale all'esame emocromocitometrico non è infrequente e spesso, proprio perché non cercato, disturba e rimane di difficile interpretazione. Altre volte è un elemento cercato, una conferma nell'ambito di indagini guidate da uno specifico sospetto diagnostico (malattia con infiltrato eosinofilo organo-specifico; immunodeficienza) e su questo dovranno di conseguenza essere orientati gli accertamenti successivi. Quando l'infiltrato eosinofilo è implicato nella patogenesi della malattia (*Tabella I*) l'eosinofilia è associata ai sintomi d'organo specifici: ad esempio nella malattia di Churg-Strauss i sintomi guida più tipici sono l'asma grave non allergico e una sinusite cronica¹; nella polmonite eosinofila, la dispnea marcata; nella bronchite eosinofila, la tosse cronica senza dispnea; i sintomi gastrointestinali con possibile difetto di crescita nelle enteropatie eosinofile^{2,5}. In altre condizioni l'eosinofilia fa parte di quadri di immunodeficienza (*Tabella II*), e anche in questi casi ci saranno sempre altri sintomi (eczema grave, infezioni suppurative ecc.) che guideranno l'iter diagnostico^{6,7}.

COSA FARE DI FRONTE A UNA IPEREO SINOFILIA?

Se l'eosinofilia è stata riscontrata casualmente in assenza di altri sintomi compatibili, la decisione se, o meno,

HYPEREOSINOPHILIA

(*Medico e Bambino* 2011;30:499-504)

Key words

Hypereosinophilia, Infection, Immunodeficiency, Lymphoproliferative disorders, Diagnosis

Summary

Blood eosinophilia, especially if found fortuitously, often remains poorly understood. This article provides a diagnostic approach to hypereosinophilia, focusing on the context in which these data are found. The diagnostic evaluation of hypereosinophilia with no other symptoms should consider the level of eosinophils and the duration and trend of hypereosinophilia. A count greater than 1,500/ μ l is the proposed cut-off because it is potentially associated with organ damage. Common infections account for most hypereosinophilias and are often transient and difficult to define. Other common causes include parasite infections while lymphoproliferative disorders and hypereosinophilic syndrome genetically determined are rarer. On the other hand, eosinophilia might also be associated with other specific conditions such as immunodeficiency disorders or specific eosinophilic disorders. However, in the latter cases, other specific signs and symptoms, rather than hypereosinophilia alone command diagnostic iter.

approfondire le indagini, deve essere guidata dal valore assoluto degli eosinofili. La soglia di 1500/ μ l è stata proposta in letteratura^{2,3,8} perché al disopra di tali valori aumenta sensibilmente la possibilità che gli eosinofili siano spia di una patologia d'organo (cute, polmoni, cuore, tratto gastrointestinale, sistema nervoso centrale e periferico) (*Figura 1*). Malgrado l'ipotesi allergologica sia la prima che viene in mente, valori di eosinofili superiori a 1500/ μ l difficilmente possono essere spiegati da una malattia allergica². Ad esempio nell'asma, sia allergico che intrinseco, i valori degli eosinofili periferici possono arrivare a un valore massimo di 1000/ μ l⁹ e valori non molto superiori a questi possono essere ritrovati nei casi

di soggetti fortemente atopici con estese lesioni dermatitiche.

Detto questo, la più comune causa di ipereosinofilia a riscontro casuale è quella che può essere osservata (o ipotizzata) come conseguenza di infezioni intercorrenti, che in molti casi restano indefinite e, comunque, transitorie anche se a volte con valori straordinariamente elevati (*Casi 1 e 2*). Sono state associate a eosinofilia marcata sia infezioni fungine (come la ben nota aspergillosi) che infezioni batteriche (tra cui la comune scarlattina o la polmonite pneumococcica), ma soprattutto molte delle più comuni infezioni virali. Non è chiaro quale sia l'esatto meccanismo patogenetico con cui i virus possono stimolare una risposta ipereosinofila.

MALATTIE CON INFILTRATI EOSINOFILI

Malattie	Eosinofili	IgE	Sintomi
Bronchite eosinofila	+	N	Tosse
Esofagite eosinofila	++	↑	Reflusso GE, disfagia
Gastroenterite eosinofila	++	↑	Dolore addominale, vomito
Polmonite eosinofila	++	No ↑	Respiratori
S. di Churg-Strauss	+++	No ↑	Asma, sinusite
Fascite eosinofila	++	↑	Placche eritematose dolenti

Tabella I

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE IMMUNODEFICIENZE ASSOCIATE A EOSINOFILIA

Sindrome di Jobbe	Sindrome di Wiskott-Aldrich	Sindrome di Omenn
<ul style="list-style-type: none"> • Eczema • Ascessi • Polmoniti ricorrenti, pneumatoceci • Candidiasi muco-cutanea • Facies caratteristica • Anomalie dentali (ritardo di eruzione) dei denti permanenti con ritardo della caduta dei decidui • Scoliosi; fratture scheletriche • IgE > 2000 UI/ml • Eosinofilia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eczema • Infezioni ricorrenti, principalmente da <i>Streptococcus pneumoniae</i> (otite, polmonite, meningite, sepsi) • Piastrinopenia con ridotto volume piastrinico • Diminuiti livelli di IgM, elevati livelli di IgA e IgE, ridotta/assente risposta agli antigeni vaccinali • Linfociti T ridotti • Eosinofilia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritrodermia • Arresto di crescita/calò ponderale • Diarrea intrattabile • Ipoproptidemia severa (da perdite) • Infezioni precoci gravi • Linfadenopatia/epatosplenomegalia • Eosinofilia • Linfocitosi, bassi/assenti linfociti B • Elevati livelli di IgE, diminuiti livelli di IgG, IgM, IgA

Tabella II

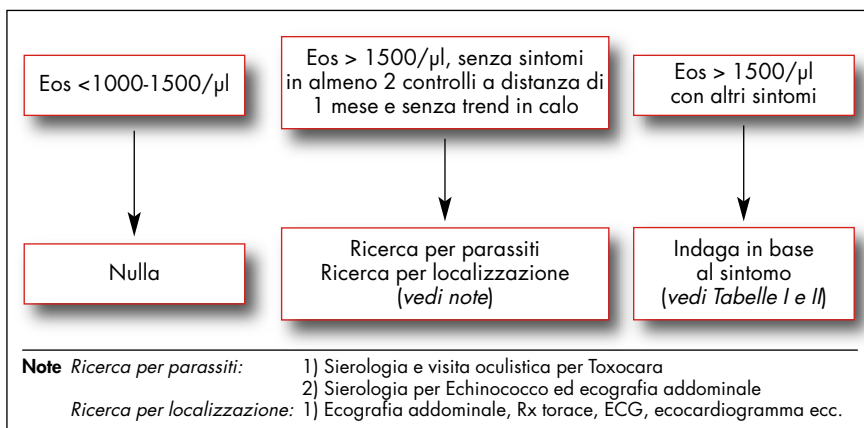


Figura 1. Flow chart diagnostica dell'ipereosinofilia.

Alcuni Autori ipotizzano che l'eosinofilia possa essere dovuta allo stesso stimolo linfoproliferativo¹⁰. In altri casi, come tipicamente nelle infezioni da EBV, l'ipereosinofilia è causata da una espansione policlonale di linfociti Th2 con secondaria eccessiva produzione di IL-5¹¹. In questi casi il valore degli eosinofili si assesta su valori non molto

elevati con trend di spontanea risoluzione in qualche mese. Proprio per questo la decisione se indagare o meno una ipereosinofilia di riscontro casuale deve tener conto, oltre che del valore assoluto degli eosinofili, anche della durata del problema (Figura 1). Una ipereosinofilia è meritevole di essere indagata con indagini di secondo livello

quando persistente in almeno due controlli successivi a distanza mensile, soprattutto se in assenza di trend in calo.

LE PARASSITOSI

Se si eccettua l'ipereosinofilia secondaria a una ipersensibilità a farmaci (immediatamente suggerita dalla storia), la prima ipotesi diagnostica di una ipereosinofilia "casuale", con valori di eosinofili molto elevati (>1500/µl), rimane sempre quella delle parassitosi, e in questi casi anche il valore delle IgE totali è solitamente elevato. Importante però ricordare a questo proposito che le più comuni infestazioni intestinali dei Paesi industrializzati (ossiuri e *Giardia*) non sono associate a ipereosinofilia in quanto il parassita rimane confinato nel lume gastrointestinale e non elicitava alcuna risposta, né tissutale né sistemica. Fanno eccezione le infestazioni più rare, quali quelle da ascariidi, *Tenia* e *Ancylostoma* che possono dare fugaci aumenti degli eosinofili perché il loro ciclo vitale è caratterizzato anche da una iniziale fase ematica^{11,12} (Caso 3). Infatti le larve, una volta schiuse le uova, migrano attraverso la parete intestinale passando nel circolo sistemico per maturare nella forma adulta. Questa fase, che complessivamente richiede dalle 8 alle 12 settimane, è associata a un marcato aumento degli eosinofili periferici¹²⁻¹⁴. In uno studio condotto su cinque volontari esposti all'inoculo di piccole quantità di *Ancylostoma*, è stata evidenziata una eosinofilia marcatissima, con conte tra 1350-3820 elementi per µl, in particolare tra il quarantesimo e sessantesimo giorno dall'inoculo¹⁵.

Per quanto concerne invece le parassitosi non gastrointestinali, le segnalazioni maggiori per le nostre latitudini riguardano le infestazioni da *Toxocara* e *Trichinella*, la cisticercosi e l'echinococcosi. Queste possono presentarsi anche con la sola ipereosinofilia, spesso accompagnata da un consensuale, ma meno marcato aumento delle IgE (valori solitamente inferiori a 1000 UI/ml)^{2,10,16} (Tabella III, Caso 4).

Da tutto questo è facile comprendere

Caso 1

Stefano, 15 anni, viene inviato per il riscontro all'emocromo di una importante ipereosinofilia (eosinofili 5990/ μ l). L'emocromo era stato effettuato perché da circa 10 giorni il ragazzo lamentava astenia, disturbi del sonno e capogiri. Da un mese inoltre presentava prurito agli arti inferiori, con evidenza all'esame obiettivo di lesioni da grattamento. I restanti esami (LDH, PCR, assetto epatico ed elettroliti) erano tutti nella norma.

L'eosinofilia importante, pur in presenza di una storia personale di atopia, peraltro con modesti sintomi allergici (solo una lieve oculorinite primaverile), ci ha indotto ad approfondire le indagini, soprattutto nel sospetto di un linfoma. Viene quindi effettuata una radiografia del torace, che risulta negativa, e un'ecografia dell'addome, che evidenzia una diffusa linfadenopatia mesenterica con linfonodi con diametro massimo 15 mm. Vengono inoltre eseguiti uno striscio periferico, lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie e, successivamente, anche un aspirato midollare, con esito negativo. A questo punto, esclusa l'ipotesi neoplastica, vengono avviate le indagini nel

sospetto di una parassitosi, e Stefano esegue un esame parassitologico delle feci, che risulta negativo (peraltro il ragazzo aveva già fatto un trattamento ex juvantibus con albendazolo) e la sierologia specifica per *Toxocara canis*, *Toxoplasma*, EBV e CMV, anche queste non contributive.

In assenza di una diagnosi eziologica certa, vengono effettuati controlli seriati dell'emocromo, che mostrano una rapida e costante riduzione degli eosinofili periferici (dimezzati già dopo una settimana) fino a normalizzazione dei valori dopo un solo mese. Una definizione eziologica certa dell'ipereosinofilia di Stefano non può essere pertanto fatta, ma la sua rapida risoluzione induce a pensare a una alterazione secondaria a un episodio infettivo, o a una infestazione non identificata (ma trattata con un ex adjuvantibus). Con il senno di poi, un'attesa con ripetizione dell'emocromo, come da "protocollo" (Figura 1), avrebbe potuto evitare tanti accertamenti inutili. Tuttavia Stefano aveva i sintomi di accompagnamento, poi dimostratisi fugaci (così come l'ipereosinofilia). La sua storia è indicativa di quelle che possono essere le problematiche, le ipotesi diagnostiche e le indagini che il riscontro di una ipereosinofilia potrebbe richiedere.

Caso 2

Silvio, 10 anni, si presenta per febbre associata a dolori nucali e sternali. All'esame obiettivo si apprezzano linfadenopatia laterocervicale e micropoliadenopatia inguinale e tonsille ipertrofiche con essudato biancastro.

Gli esami ematochimici evidenziano un'importante leucocitosi con eosinofilia (GB 34.720/ μ l, eosinofili 22.430/ μ l) e un aumento degli indici di flogosi (PCR 14,6 mg/dl con vn 0-10 mg/dl) e di LDH (518 U/l con vn < 500 U/l). Negativa la ricerca dello SBA nel tampone faringeo.

Nell'ipotesi di una eziologia infettiva viene eseguita la sierologia per EBV, CMV, Bartonella, HTLV1-2, *Toxocara*, *Toxoplasma*, *Salmonella*-*Brucella* (Widal-Wright), HAV, HBV, HCV, HIV, che risultano tutte negative. Tutti negativi anche gli esami relativi all'autoimmunità; fattore reumatoide; C3 e C4. Nella norma anche le immunoglobuline (IgG, IgA, IgM).

Nel contempo, si prosegue rapidamente l'iter diagnostico, con l'intento di accertare eventuali cause di eosinofilia secondaria e, per escludere un interessamento d'organo, si esegue anche ecocardiogramma ed elettrocardiogramma, che risultano nella norma.

Nell'ipotesi di una possibile eziologia neoplastica si procede eseguendo un Rx torace, che risulta negativo, e una ecografia dell'addome, che mostra una modesta splenomegalia (diametro max 10,5x5,5 cm) in assenza di alterazioni focali spleniche, epatiche, o pancreatiche. Sempre con questo sospetto vengono eseguiti anche un aspirato e una biopsia osteomidollare, che mostrano una diffusa ipereosinofilia in assenza di cellule blastiche e di alterazioni dell'immunofenotipo, o citogenetiche. Per l'imbarazzante (e preoccupante) valore degli eosinofili

(65% dei GB) e sempre per escludere una neoplasia, viene eseguita anche una PET/TC, che risulta negativa.

L'unico esame che risulta positivo è alla fine la PCR per HHV6 su sangue midollare, mentre negativa anche la ricerca della traslocazione FIP1L1-PGDFRA (target genetico della HES).

Peraltro anche lo striscio periferico evidenziava eosinofili morfologicamente normali, mentre nelle sindromi ipereosinofile hanno generalmente una morfologia anormale (vedi Figura 2).

Nel corso del ricovero ospedaliero, le condizioni generali del paziente migliorano rapidamente in modo spontaneo e il valore massimo assoluto di eosinofili (26.130/ μ l), raggiunto al terzo giorno di ricovero, si riduce progressivamente fino al valore di 3130/ μ l a un mese, per poi normalizzarsi del tutto (330/ μ l) a circa 2 mesi dalla presa in carico, per confermarsi stabilmente nella norma a un controllo finale dopo un anno.

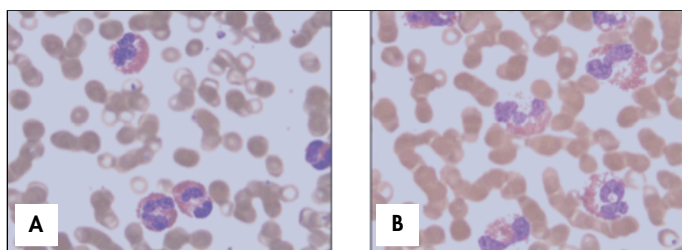


Figura 2. A. Eosinofili di morfologia normale; B. Eosinofili tipici di una sindrome da iper-IgE (granuli ammassati, anomalie del nucleo e frequentemente vacuoli).

re come, nell'iter diagnostico di una ipereosinofilia, l'esame parassitologico delle feci risulta sovente di scarsa utilità diagnostica e la sua negatività non escluda la possibilità di una infestazione: parassita ancora nella fase ematica; parassita non emesso con le feci^{10,13}. Sono utili e fondamentali invece le indagini mirate a studiare la localizzazione negli organi bersaglio, in particolare una visita oculistica con fundus oculi per la ricerca delle lesioni granuloma-

tose da *Toxocara* e l'ecografia addominale associata all'Rx torace per la ricerca delle lesioni da echinococco o da *Toxocara*^{13,14,16}.

Da ricordare, infine, la sierologia specifica che può risultare fondamentale nella conferma diagnostica soprattutto nella toxocariosi, in cui la sensibilità è superiore al 90%, mentre per quanto riguarda l'echinococcosi il rischio di falsi negativi è del 50%^{13,14}. Per la rarità delle richieste la diagnosi sierologica di que-

ste parassitosi è usualmente disponibile in singole strutture laboratoristiche di riferimento regionale.

ALTRE CAUSE DI IPEREO SINOFILIA

Un aumento marcato degli eosinofili, verosimilmente secondario a un disordine dei linfociti T, può accompagnare alcuni disordini linfoproliferativi, come il linfoma di Hodgkin e un

Caso 3

Angela è una bambina di 12 anni inviata per il riscontro di ipereosinofilia non attesa all'emocromo (GB totali 11.800/ μ l, eosinofili 4300/ μ l); l'esame era stato fatto perché la mamma la vedeva stanca e inappetente. L'anamnesi precedente è muta e l'obiettività negativa. Il pediatra chiede un esame parassitologico delle feci, ma invia comunque Angela alla nostra attenzione perché impressionato dal numero degli eosinofili (36% nella formula) e con genitori "sulle spine". Ripetiamo l'emocromo (a distanza di poco più di una settimana dal precedente) ed emerge un numero di eosinofili drasticamente ridotto (eosinofili 820/ μ l). Il dato è sufficiente per tranquillizzare la famiglia (e il pediatra), ma anche per non dover procedere con ulteriori indagini. Qualche giorno dopo riceviamo una telefonata da parte del pediatra della bambina, che ci dà la soluzione: l'esame parassitologico delle feci ha evidenziato la presenza di uova di *Ascaris lumbricoides* (Figura 3). Scopriamo anche che Angela ha un cane in casa. Gli animali domestici sono una comune causa di infestazione, infatti il parassita alberga nell'intestino di molti animali e qui produce le uova che

vengono poi emesse all'esterno con le feci. Le uova dell'ascaride, una volta giunte nell'intestino dell'uomo, si dischiudono e le larve che ne fuoriescono si diffondono in circolo (raggiungendo il polmone e le vie biliari) per ritornare infine nell'intestino dove maturano in vermi adulti. L'ipereosinofilia periferica si riscontra unicamente durante la fase invasiva ematica e tissutale, e può essere anche estremamente fugace, come nella nostra paziente. L'albendazolo (400 mg in unica soluzione) è il trattamento di elezione.

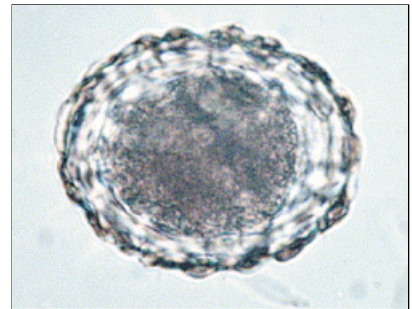


Figura 3. Uova di *Ascaris lumbricoides* (tratto da Lancet 2006;367:1521-32).

Caso 4

Laura, 3 anni, viene valutata perché da 3 mesi lamenta dolori addominali ricorrenti, con crescita sul 10° centile e all'obiettività pallore e un addome un po' globoso. Alla palpazione si apprezzava epatomegalia. All'emocromo emerge un'anemia (Hb 8,8 g/dl) e, inaspettatamente, una eccezionale eosinofilia (15.000/ μ l); i restanti esami mostrano unicamente indici di citolisi "mossi" (AST e ALT 50 UI/l). Vista l'ipereosinofilia e il reperto di epatomegalia, viene eseguita anche una ecografia dell'addome, che evidenzia a livello epatico alcune aree diffuse di ipoecogenicità. Valorizzando il dato anamnestico della provenienza rurale della bambina, della presenza in casa di due cagnolini e, soprattutto, del picacismo che Laura presenta da alcuni mesi (metteva continuamente in bocca la terra), viene sospettata una infestazione da *Toxocara*. Vengono pertanto

approfondite le indagini specifiche con una radiografia e successiva TAC del torace, che mostra alcune lesioni nodulari multifocali a livello polmonare. La sierologia specifica per la toxocarasi conferma il sospetto diagnostico (positività ad alto titolo, 1:240, degli anticorpi specifici). Anche la *Toxocara*, come gli *Ascaridi*, vengono trasmessi dal cane e dal gatto, e le uova, una volta ingerite, si schiudono nell'uomo rilasciando le larve che migrano andando a localizzarsi in vari organi bersaglio (occhio, fegato, polmone) con una reazione granulomatosa. Il trattamento è, come in altre parassitosi, l'albendazolo in singola dose. A distanza di un mese dal trattamento le lesioni epatiche e polmonari si sono risolte, e il valore degli eosinofili si è normalizzato. Infine, l'anamnesi di picacismo e il riscontro di anemia ci hanno indotto a ricercare la celiachia, che è stata confermata (anti-TG e biopsia positivi). Quindi celiachia, anemia, picacismo reattivo o compensatorio, infestazione da *Toxocara*.

PARASSITOSI ASSOCIATE A EOSINOFILIA

	Eosinofilia marcata	Eosinofilia lieve	Eosinofilia assente
Nematodi	<i>Toxocara</i>	Ascaridi <i>Ancylostoma</i>	Ossiuri
Cestodi	Cisticercosi Echinococco	<i>Tenia</i>	
Protozoi		<i>Pneumocistis</i>	<i>Plasmodium malariae</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia</i> <i>Trichomonas</i> <i>Toxoplasma</i> <i>Leishmania</i>

Tabella III

linfoma a cellule T. È più raro invece il riscontro di una ipereosinofilia nella leucemia linfoblastica acuta². In questi casi andranno ovviamente valorizzati gli eventuali sintomi di accompagnamento, mentre, in assenza di altri elementi diagnostici, in particolare per escludere un linfoma di Hodgkin, è importante eseguire un Rx torace per valutare il mediastino e l'ecografia addo-

minale per le possibili localizzazioni in quella sede.

In tutte le altre ipereosinofilie con valori >1500/ μ l persistenti per più di un mese, e anche in assenza di sintomi di accompagnamento, andranno avviati accertamenti volti a escludere un possibile infiltrato d'organo². Gli organi più colpiti sono il cuore, il polmone, la cute, il tratto gastrointestinale e il si-

stema nervoso centrale e periferico^{2,3,8}. Meritevole di indagine è soprattutto la ricerca di infiltrati polmonari (Rx torace) e cardiaci (ECG, ecocardiogramma), che possono essere inizialmente asintomatici, ma anche causa di complicanze acute potenzialmente fatali (insufficienza respiratoria acuta, miocardite, infarto)¹⁷. Nel sospetto di un interessamento gastrointestinale sono necessarie indagini endoscopiche con biopsia, ma queste possono essere limitate ai soli casi sintomatici².

La presenza di danno d'organo è criterio diagnostico essenziale anche nella definizione delle cosiddette sindromi con ipereosinofilia idiopatiche (HES), insieme alla persistenza dell'ipereosinofilia su valori costantemente elevati senza alcuna causa apparente nonostante un accurato iter diagnostico^{3,19-21} (Tabella IV). In questo caso l'aumento degli eosinofili è legato all'espansione di cloni aberranti mieloidi o linfoidi, spesso geneticamente deter-

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SINDROME IPEREOSINOFILA IDIOPATICA (HES)

1. Eosinofilia persistente (> 1500/ μ l in almeno 2 determinazioni) oppure infiltrati eosinofili associati a sintomi ed eosinofilia periferica
2. Esclusione di cause secondarie di eosinofilia

Tabella IV

minata¹⁹. La differenziazione tra le due forme (mieloide e linfoide) è importante soprattutto per indirizzare il trattamento. Le forme mieloproliferative, nella maggior parte dei casi, sono caratterizzate da una delezione del cromosoma 4 che determina la produzione di un gene di fusione F1P1L1-PDG-FRA e si giovano del trattamento con farmaco di sintesi imatinib. Le forme linfoidi invece sono caratterizzate da una espansione degli eosinofili secondaria a una iperproduzione di IL-5. In tal caso l'indagine genetica specifica è negativa mentre è informativa l'analisi del fenotipo dei linfociti T, che può evidenziare la presenza di popolazioni anomale, e la terapia si basa sull'utilizzo in prima battuta dei corticosteroidi².

Infine, per completezza, va ricordato che una eosinofilia periferica, solitamente di grado lieve, può essere riscontrata in alcune malattie sistemiche, o infiammatorie (è il caso, ad esempio, delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino-MICD)⁴, o congenite (come ad esempio nella sindrome surreno-genitale)².

QUANDO PENSARE A UNA IMMUNODEFICIENZA?

Alcune immunodeficienze, come la sindrome da iper-IgE (HES o sindrome di Giobbe), la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), la sindrome di Omenn, la sindrome IPEX (immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia, X-linked), possono essere accompagnate da un aumento degli eosinofili, espressione di disregolazione immunitaria. Anche nei casi in cui il quadro clinico di immunodeficienza non sia pienamente evidente, in presenza di valo-

ri di eosinofili molto elevati (anche maggiori di 50.000/ μ l), una volta esclusa la presenza di una proliferazione neoplastica, occorre tornare a valutare con insistenza l'ipotesi di un difetto immunitario primitivo, e in particolare di una HES (specialmente con mutazione di DOCK8) o di una IPEX. In questi casi il sospetto diagnostico è guidato dalla presenza di altri sintomi, non solo e non necessariamente infettivi, e le alterazioni di laboratorio non sono il solo segno della malattia, ma ne rappresentano un valido supporto diagnostico (Caso 2). Tra le manifestazioni cliniche comuni a tutte e tre queste condizioni è l'eczema, che nella sindrome di Omenn è una eritrodermia (Figura 4) (è una delle diagnosi differenziali da tenere a mente in presenza di un "lattante rosso") ed è sempre molto importante fin dai primi giorni di vita²², diversamente dalla sindrome di Giobbe e dalla WAS, in cui l'esordio della dermatite, di norma, è più tardivo. Anche la tipologia delle infezioni è diversa a seconda delle condizioni: nella sindrome di Giobbe sono solitamente da *Staphylococcus aureus*, caratteristicamente a livello cutaneo e polmonare con formazione di ascessi "freddi" e pneumatoceci. Nella WAS sono invece caratteristiche in una prima fase le infezioni da *Streptococcus pneumoniae* e altri batteri capsulati, mentre con l'aumentare dell'età acquistano importanza altri agenti patogeni quali lo *Pneumocystis carinii* e gli Herpes virus¹⁴.

Ma, ancora, ognuna di queste condizioni è caratterizzata da altre specifiche stimate di accompagnamento.



Figura 4. Eritrodermia nella sindrome di Omenn.

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Valori di eosinofilia > 1500 difficilmente possono trovarsi associati a una patologia atopica IgE-mediata.
- ❑ Una ipereosinofilia transitoria può trovarsi associata a infezioni acute, in particolare a infezioni fungine, ma anche batteriche (scarlattina, polmonite pneumococcica), e anche virali, ad esempio, da EBV. La relativa fugacità del dato, non immediatamente spiegabile se non come una "irregolarità" della risposta immunitaria con espansione transitoria di cloni linfocitari specifici, lascerà poi tranquilli sulla sua natura.
- ❑ Le comuni parassitosi intestinali (*Giardia*, *Ossiuari*) non danno però eosinofilia, tanto meno ipereosinofilia. La danno invece gli ascaridi, le tenie e l'*Ancylostoma*, anche se solo in alcune fasi del loro ciclo vitale. *Toxocara*, *Trichinella*, echinococco, cisticerco, danno di solito eosinofilia < 1500, ma qualche volta possono anche superare questo limite.
- ❑ Una ipersensibilità a farmaci può essere causa di eosinofilia persistente.
- ❑ Più minacciosi sono i segnali dati dalla ipereosinofilia associata a un disordine dei linfociti T (linfoma di Hodgkin, linfoma a cellule T).
- ❑ Tipicamente l'ipereosinofilia si associa a infiltrati eosinofili d'organo: gastrointestinali, come nell'esofagite; polmonari, come nella sindrome di Churg-Strauss; cardiaci.
- ❑ Una ipereosinofilia può accompagnare molte patologie da immunodeficienza: la sindrome di Giobbe, di Wiskott-Aldrich, di Omenn, la sindrome IPEX.
- ❑ C'è infine l'ipereosinofilia idiopatica, dovuta a espansione clonale di eosinofili, stimolata da proliferazione di popolazioni linfocitarie anomale (ipereosinofilia linfoide: cortisone) oppure dovuta a una delezione del cromosoma 4 (ipereosinofilia mieloide: imatinib).
- ❑ Una ipereosinofilia trovata casualmente va dunque ricontrollata e spiegata. La varietà delle cause costringe, se queste non hanno già la loro evidenza, a un'attenta ricerca, guidata fin dove è possibile dal ragionamento clinico, sempre più specialistica, cominciando dalla radiografia del torace e dalla ricerca dei parassiti, fino allo studio delle sottopopolazioni linfocitarie.

Nella sindrome di Giobbe sono prevalenti le caratteristiche fenotipiche del quadro sindromico (facies peculiare con fronte prominente, occhi infossati, filtro nasale piatto, prognatismo, emipertrofia con asimmetria, anomalie dentali, alterazioni scheletriche)⁷.

Nella WAS il sospetto diagnostico è solitamente suggerito dalla diarrea ematica a esordio precoce già nei primi mesi di vita e dalla piastrinopenia con microtrombociti. Infine, sia nella sindrome di Omenn che nella IPEX, l'esordio è precocissimo (neonatale) con importante difetto di crescita e diarrea cronica. Nella Omenn sono solitamente presenti anche le stigmate di una grave immunodeficienza combinata (epatosplenomegalia e linfadenopatia, ipogammaglobulinemia e linfopenia), mentre nella IPEX coesiste una poliendocrinopatia autoimmune (ipotiroidismo, diabete autoimmune, anemia o piastrinopenia immuni)²³.

Mentre l'aumento degli eosinofili può non essere sempre presente, o può non essere marcato (nella sindrome di Omenn è presente nella metà dei casi), è comune a tutte le condizioni l'aumento delle IgE (*Tabella II*), sempre con valori molto elevati (>2000 UI/μl, ma anche oltre i 10.000 UI/μl)^{20,24}, a volte con valori diminuiti di IgM. Le sole IgE non sono tuttavia di per se stesse un marker diagnostico, né specifico, né sensibile nella diagnosi di immunodeficienza, essendo comune a molte altre condizioni²⁴. Alcuni esami immunologici specialistici, come la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie, dei linfociti a recente maturazione timica (RTE) e la misura dei linfociti Th17, permettono di indi-

rizzare meglio il sospetto e avviare successive analisi molecolari mirate. Nelle immunodeficienze l'indagine genetica è spesso fondamentale per la definizione diagnostica.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Angela De Cunto
e-mail: angela.decunto@libero.it

Bibliografia

1. Amaddeo A, Marchetti F, Londero M, Maschio M, Benettoni A, Ventura A. Interessamento cardiaco nella sindrome di Churg-Strauss. *Medico e Bambino* 2011;30:259-61.
2. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
3. Kahn JE, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:863-82.
4. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004;59:15-25.
5. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527-43.
6. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency disease. *Allergy* 2002;57:995-1007.
7. Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-91.
8. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203-23.
9. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820-7.
10. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (Eds). *Allergy Principles and Practice*, 5th Ed. St. Louis Mo: Mosby, 1998.

11. Paul CC, Keller JR, Armpriester JM, Baumann MA. Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes produce interleukin-5. *Blood* 1990;75:1400-3.
12. Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-32.
13. AAP Committee on Infectious Diseases; Larry K (Ed); Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (Eds ass.). *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th Ed, 2009.
14. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson H, Stanton BF (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.
15. Maxwell C, Hussain R, Nutman TB, et al. The clinical and immunologic responses of normal human volunteers to low dose hookworm (*Necator americanus*) infection. *Am J Trop Med Hyg* 1987;37:126-34.
16. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003;362:1295-304.
17. D'Orazio J, Pulliam J. Hypereosinophilic syndrome presenting as acute myocardial infarction in an adolescent. *J Pediatr* 2011;158:685.
18. Khémiri M, Ouederni M, Ben Mansour F, Ben Jaballah N, Barsaoui S. Acute respiratory failure revealing an idiopathic acute eosinophilic pneumonia: report of a pediatric case. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:502-4.
19. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:45-9.
20. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:158-64.
21. Pardanani A, Tefferi A. Primary eosinophilic disorders: a concise review. *Curr Hematol Malign Rep* 2008;3:37-43.
22. Zamuner E, Tommasini A. Sette lattanti rossi: dalla dermatite atopica ai difetti congeniti dell'immunità. *Medico e Bambino* 2003;22:512-6.
23. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1054-62.
24. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:392-5.

