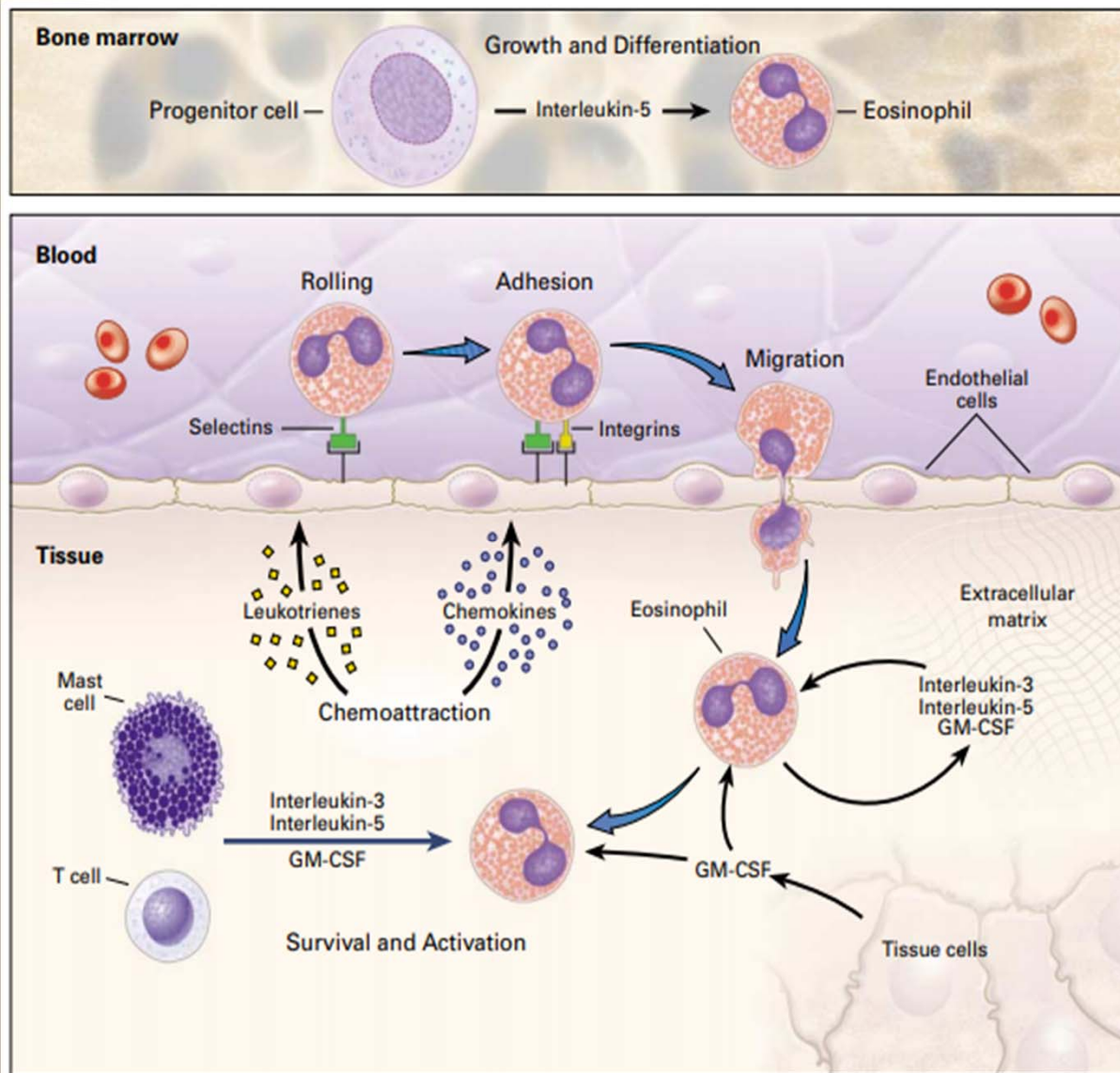


Διαφορική Διάγνωση Ηωσινοφιλίας



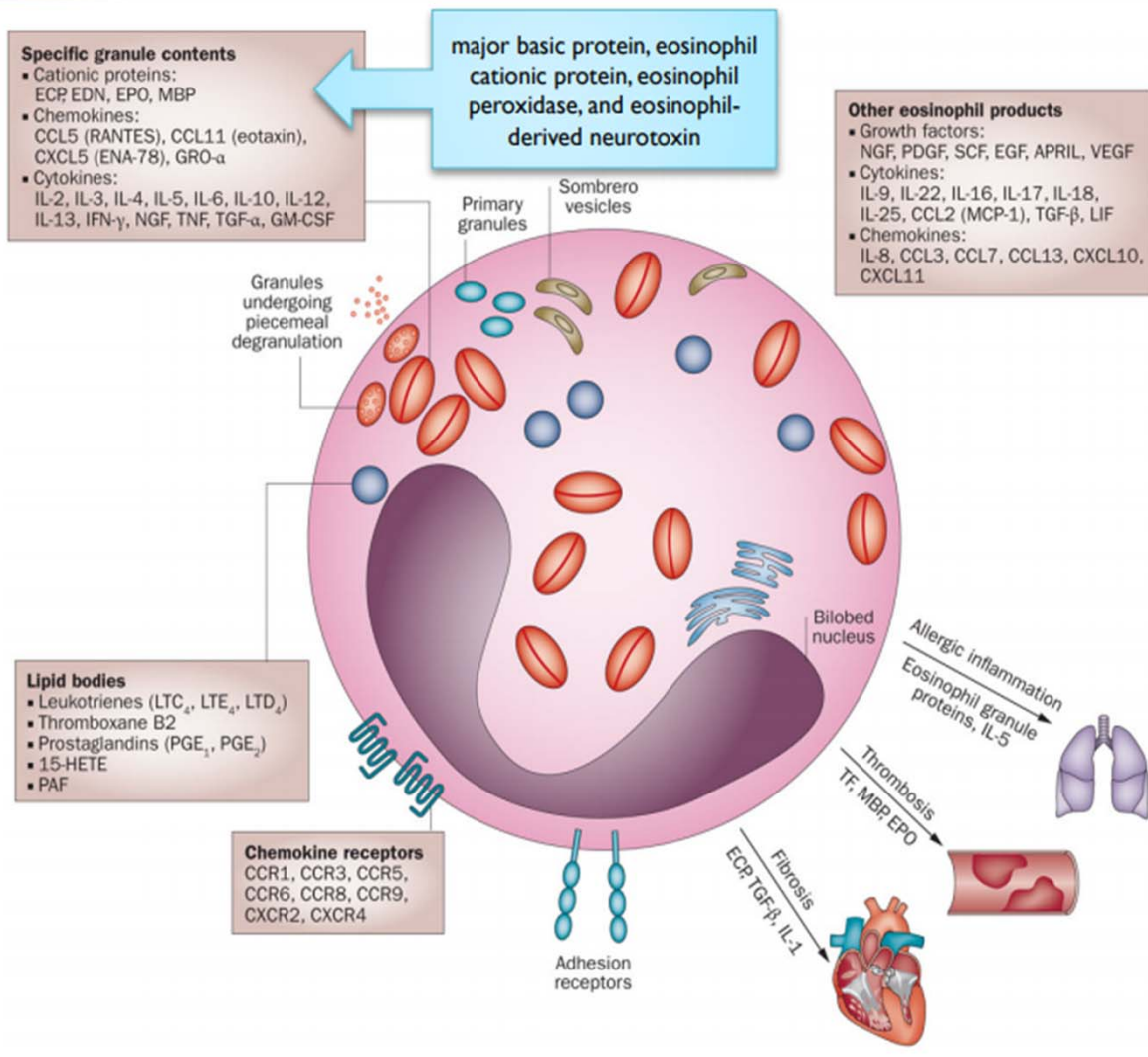
Δημητράκη Ευαγγελία-Κυριακή
Ειδικευόμενη Αιματολογίας
Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός

Βασικά χαρακτηριστικά



- ❖ Κυρίως κύτταρα ιστών:
 - Μυελός οστών
 - Θύμος
 - Λεμφαδένες
 - Γ/Σ (εκτός οισοφάγο)
 - Μαστικούς αδένες
 - Μήτρα
- ❖ Διακύμανση κατά την διάρκεια της ημέρας και σε διαφορετικές μέρες
- ❖ Ηωσινοφιλοποίηση: 4,5 ημέρες
- ❖ 8-18 ώρες στο αίμα
- ❖ 10-12 μέρες στους ιστούς όπου και καταστρέφονται με απόπτωση

Πώς καταστρέφουν τους ιστούς



❖ Απελευθέρωση τοξικών προϊόντων από τα κοκκία τους:

- MBP
- EO derived neurotoxin
- EO peroxidase
- EDP

❖ Απελευθέρωση λιπιδικών μεσολαβητών:

- Sulfidopetide LT
- PAF

❖ Απελευθέρωση κυτταροκινών:

- GM-CSF
- TGF α , β
- IL

Ινώση, θρόμβωση, νευροπάθεια, δερματικές εκδηλώσεις, μη ειδικό πυρετό, μυαλγία

ΟΡΙΣΜΟΙ



$$\text{AEC (EO/}\mu\text{l)} = \text{WBC/}\mu\text{l} \times \% \text{EO}$$

$$\Phi\text{T} : <500/\mu\text{l}$$

∞ Ήπια Ηωσινοφιλία = 500 – 1500/μl

∞ Μέτρια Ηωσινοφιλία = 1500 – 5000/μl

∞ Σοβαρή Ηωσινοφιλία > 5000/μl

ΟΡΙΣΜΟΙ

❖ Ηωσινοφιλία (ΗΦ)

- 500-1500 Εο/μl

❖ Υπερηωσινοφιλία

- >1500 Εο/μl σε 2 εξετάσεις (απόσταση > 1Μ) και/ή ιστική ΗΦ:
 - ΒΜ: τα Εο >20% των εμπύρηνων κυττάρων
 - Εκτεταμένη διήθηση ιστού από Εο (παθολογοανατομικά)
 - Αυξημένη εναπόθεση των πρωτεϊνών των κοκκίων των Εο

❖ Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο

- Υπερηωσινοφιλία
- Βλάβη/δυσλειτουργία οργάνου/ων που αποδίδονται σε διήθηση από Εο
- Αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτιών

Εο και αριθμοί!



- ❖ *Ο βαθμός της ΗΦ δεν μπορεί να προβλέψει διήθηση/βλάβη των ιστών ή να οδηγήσει στην αιτία, εκτός από ακραίες τιμές:*
 - *Ηπια: αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα*
 - *Εκσεσημασμένη (>20.000/μl): φάρμακα, 1^ο παθές νόσημα μυελού*

- ❖ *Η βλάβη των ιστών είναι πιο πιθανή αν $Eo \geq 1500/\mu l$.*

Κατηγοριοποίηση



- ∞ Πρωτοπαθής ή κλωνικές διαταραχές μυελού των οστών
- ∞ Δευτεροπαθής ή αντιδραστικές διαταραχές
- ∞ Ιδιοπαθές υπερ-ηωσινοφιλικό σύνδρομο (IYΣ)

Δευτεροπαθής ή αντιδραστικές καταστάσεις

<p>Λοιμώξεις (Eo \geq3000/μl)</p>	<p><u>Παράσιτα:</u> Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides (Loeffler's syndrome), Toxocara, Angylostoma, Trichinella, Schistosoma</p>
	<p><u>Μυκητες:</u> coccidiomycosis, ABPA, histoplasmosis, cryptococcosis <u>Ιοί:</u> HIV, HTLV -I, -II</p>
<p>Αλλεργικές καταστάσεις (ήπια Eo)</p>	<p>Άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα/παραρρινοκολπίτιδα, ατοπική δερματίτιδα, κνίδωση</p>
<p>Αυτοάνοσα νοσήματα</p>	<p>N.συνδετικού ιστού-αγγειίτιδες: EGPA(Churg Strauss), Wegener's s Dermatomyositis, RA, Scleroderma, Sjogren's, SLE, Bechet</p>
<p>Φάρμακα</p>	<p>Penicillins, cephalosporins, tetracyclines, sulfa-drugs NSAIDS, aspirin Anti epileptics, allopurinol DRESS</p>

DRESS syndrome



- ∞ *Sulfa drugs, anti-epileptics, allopurinol, cyclosporine, nevirapine*
- ∞ Μπορεί να γίνει απειλητικό για τη ζωή
- ∞ Έκθεση στο φάρμακο μέχρι τα συμπτώματα: 2-6 W
- ∞ Συμπτώματα-σημεία:
 - Πυρετός(38-40C), κακουχία, εξάνθημα, οίδημα προσώπου λεμφαδενοπάθεια
 - Συμμετοχή εσωτερικών οργάνων: ήπαρ, νεφροί, πνεύμονες
 - Λευκοκυττάρωση με ΗΦ και/ή άτυπη λεμφοκυττάρωση
 - Τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν ακόμα και χρόνια μετά τη διακοπή του φαρμάκου

DRESS syndrome



Δευτεροπαθής ή αντιδραστικές καταστάσεις

Νεοπλάσματα	Αιματολογικά: Hodgkin's L (15%), NHL(5%) T-Lymphoblastic Lymphoma Adult T-leukemia/lymphoma Sezary s, pre-B ALL Langerhan's Hist.	Συμπαγής όγκοι: Αδενο Ca: Γ/Σ, πνεύμονες Πλακώδη Ca
Ανεπάρκεια επινεφριδίων	Απώλεια ενδογενούς κορτιζόλης	TB, αποκλιμάκωση στεροειδών , αιμορραγία, έμφρακτο
Λιγότερα συχνά	ΙΦΝΕ, σαρκοείδωση, GvHD Πεμφιγα, dermatitis herpetiformis 1ο παθής ανοσοανεπάρκειες (hyper-IgE s, Omenn s)	Εμβόλη λίπους, Εκθεση σε ακτινοβολία L-tryptophan (EMS s), toxic oil s

Πρωτοπαθή αίτια ηωσινοφιλίας



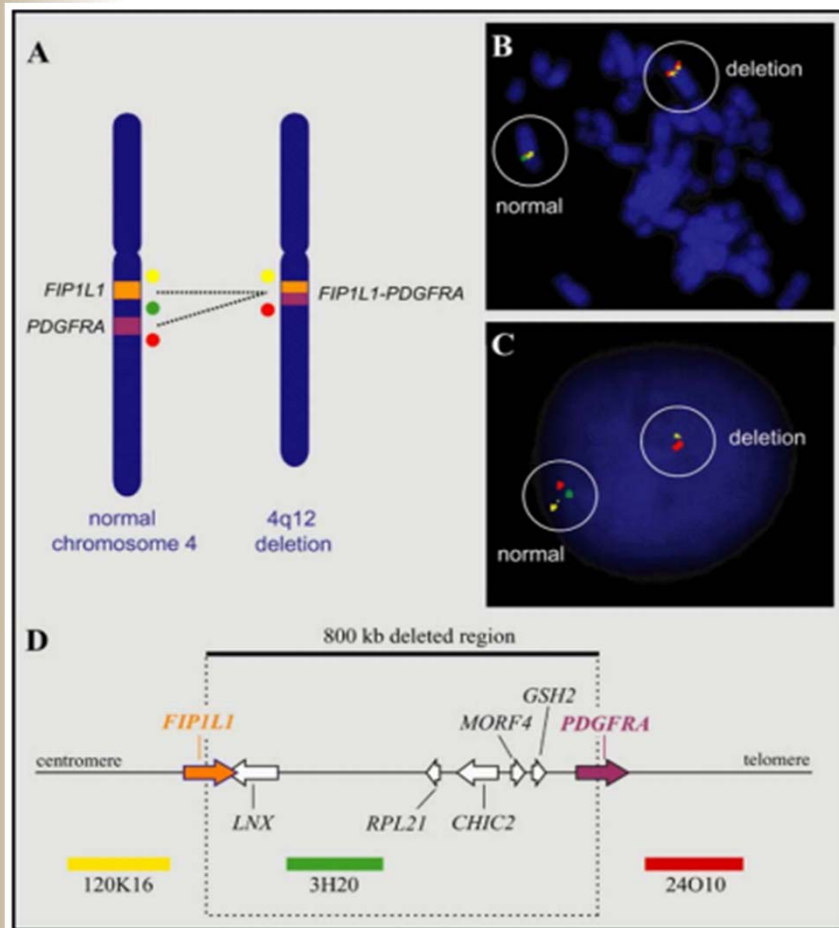
- ⌘ Οξεία Εο λευχαιμία (M2 AML with Εο, M4-Εο with inv(16), t(16;16))
- ⌘ Χρόνια Εο λευχαιμία (CEL-NOS)
- ⌘ Νεοπλάσματα μυελικής/λεμφικής σειράς με Εο και αντιμεταθέσεις των PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ή με PCM1-JAK2
- ⌘ MYN που σχετίζονται με μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την JAK2 πρωτεϊνική κινάση (PV, ET, PF) με Εο
- ⌘ ΧΜΛ with Εο
- ⌘ ΜΔΣ, ΜΔΣ/ΜΥΠ με Εο
- ⌘ Συστηματική μαστοκυττάρωση με Εο

Υπερηωσινοφιλικό Σύνδρομο



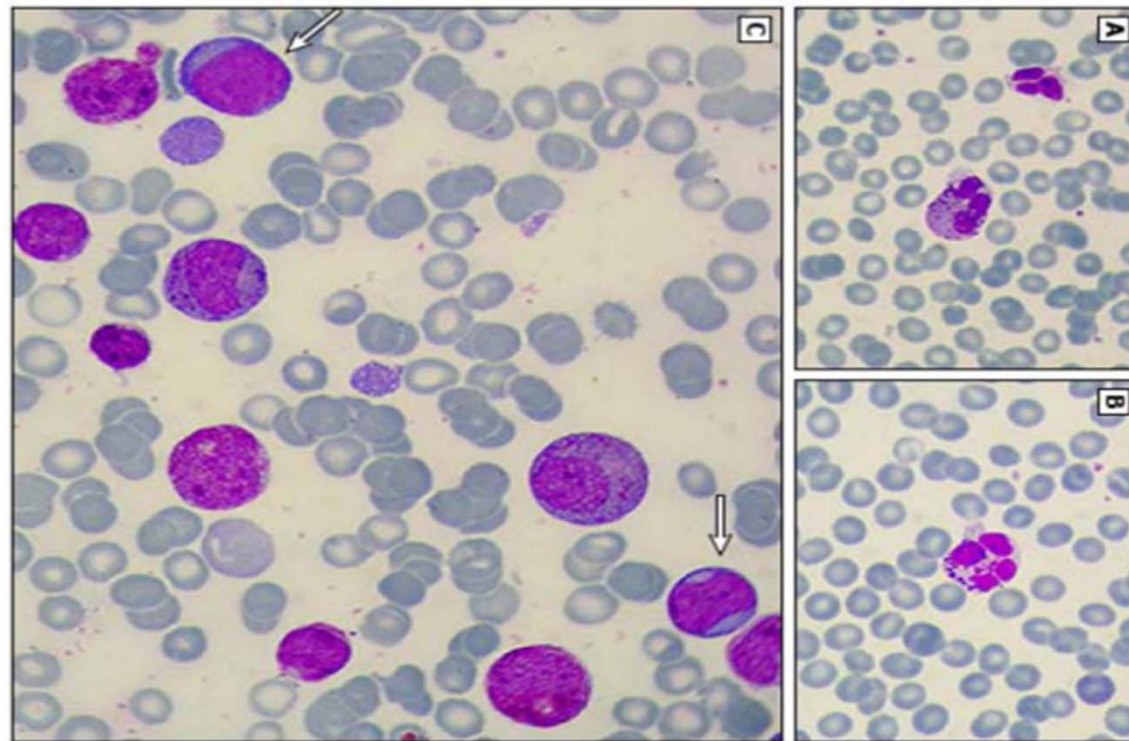
- ❖ Μυελοϋπερπλαστικός τύπος (πρωτοπαθές-κλωνικό)
- ❖ Λεμφικός τύπος (δευτεροπαθής)
- ❖ Οικογενής τύπος
- ❖ Ιδιοπαθές
- ❖ Οργανοειδικό
- ❖ Σχετιζόμενο με συγκεκριμένη νόσο

Νεοπλάσματα μυελικής σειράς και μοριακή/χρωμοσωμική βλάβη-FIP1L1-PDGFRΑ



- Συνήθως 20-50 ετών
- Σχεδόν αποκλειστικά σε άνδρες
- Το πιο συχνό: 10-14%
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Αναιμία, θρομβοπενία/ θρομβοκυττάρωση
- ↑↑ B12, τρυπτάση
- Δυσπλαστικά Εο στο αίμα
- Άτυπα μαστοκύτταρα στον μυελό
- Προσβολή μυοκαρδίου

Νεοπλάσματα μυελικής σειράς και μοριακή/χρωμοσωμική βλάβη-FIP1L1-PDGFRΑ



Νεοπλάσματα μυελικής σειράς και μοριακή/χρωμοσωμική βλάβη-FIP1L1-PDGFRA

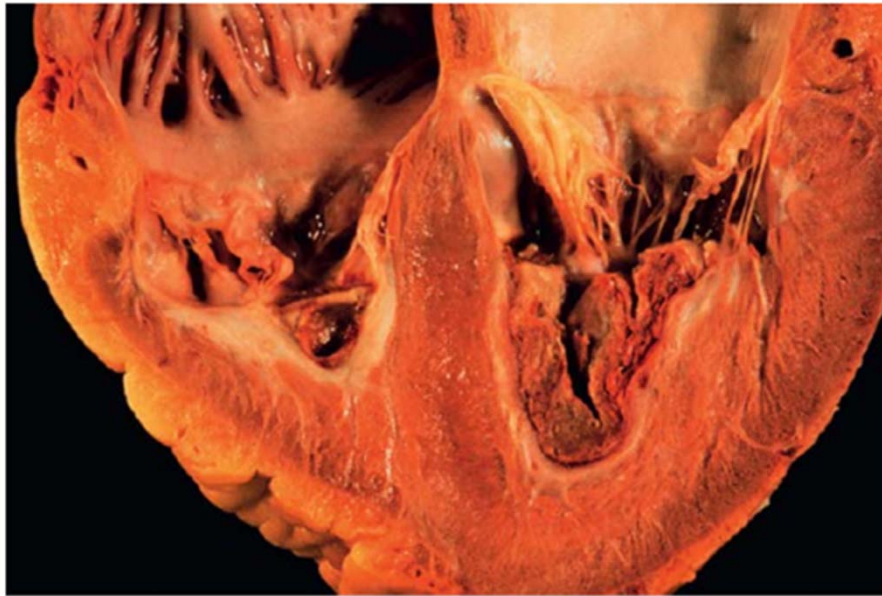


Figure 75-2 End-stage endomyocardial disease can result from hypereosinophilia. Apical ventricular thrombi form in damaged endocardium, and progressive endomyocardial fibrosis entraps the chordae tendineae, leading to mitral and sometimes tricuspid valvular incompetence. (Courtesy Murray Resnick, MD, PhD, Brown University, Providence, RI.)

∞ Οξύ νεκρωτικό στάδιο

∞ Θρομβωτικό στάδιο

∞ Ινωτικό στάδιο

Νεοπλάσματα μυελικής σειράς και μοριακή/χρωμοσωμική βλάβη-ETV6-PDGFRB



∞ 50-60 έτη, κυρίως άνδρες

∞ Αναιμία, θρομβοπενία,
μονοκυττάρωση

∞ Σπληνομεγαλία

∞ ↑ τρυπτάση

∞ Άτυπα μαστοκύτταρα στον
μυελό

∞ Ανταπόκριση στο imatinib

Λεμφικός τύπος HES



- ∞ Κλωνική έκπτυξη T-λεμφοκυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες που προάγουν την ηωσινοφιλοποίηση.
- ∞ Παθολογικός ανοσοφαινότυπος
- ∞ Πιο συχνός υπότυπος: CD3-CD4+
- ∞ M=F
- ∞ Κυρίως παρατηρείται δερματική προσβολή, λεμφαδενοπάθεια
- ∞ ↑ IgE, πολυκλωνική υπερ-γαμμασφαιριναιμία
- ∞ **Μπορεί να εξελιχθεί σε λέμφωμα**

Κληρονομική (οικογενής) μορφή HES



- ∞ Αυτοσωμικός επικρατής τύπος
- ∞ Το γονίδιο εδράζεται στη θέση 5q31-33
- ∞ Συνήθως ασυμπτωματικοί, αλλά μικρό ποσοστό εμφανίζει συμπτώματα από ζωτικά όργανα (ενδοκάρδιο)

Ιδιοπαθές HES



∞ Eo > 1500/μl

∞ Μπορεί να συνυπάρχει βλάβη σε όργανο στόχο

∞ Απουσία χαρακτηριστικών των άλλων ομάδων

Νόσοι ενός οργάνου που σχετίζονται με ΗΦ

Eosinophilic gastrointestinal disorders

- Eosinophilic esophagitis
- Eosinophilic gastroenteritis
- Eosinophilic colitis

Eosinophilic pancreatitis

Eosinophilic hepatitis

Eosinophilic ascites

Pulmonary eosinophilic syndromes

- Eosinophilic asthma
- Eosinophilic bronchitis
- Eosinophilic pneumonia
- Eosinophilic pleuritis

Eosinophilic nephritis

Eosinophilic cystitis

Eosinophilic endometritis and myometritis

Eosinophilic mastitis

Eosinophilic ocular disorders

Eosinophilic myocarditis

Eosinophilic panniculitis

Eosinophilic synovitis

Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome)

Dermatologic conditions/diseases†

Allergic contact dermatitis

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia

Annular erythema of infancy

Atopic dermatitis

Bullous pemphigoid

Coccidiomycosis

Drug eruptions

Eosinophilic fasciitis

Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy

Eosinophilic pustular folliculitis: all variants

Erythema toxicum neonatorum

Eosinophilic ulcer of the oral mucosa

Eosinophilic vasculitis

Granuloma faciale

Infestations (parasites/ectoparasites, including scabies, bed bugs, and cutaneous larva migrans)

Incontinentia pigmenti

Kimura disease

Langerhans cell histiocytosis

Mycosis fungoides and Sézary syndrome

Pachydermatous eosinophilic dermatitis

Pemphigoid variants, including bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis

Pemphigus variants

Pregnancy-related dermatoses

Pseudolymphoma

Urticaria/angioedema

Vasculitis

Wells syndrome (eosinophilic cellulitis)

Προσέγγιση ασθενούς με ΗΦ



1. Αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτιών
2. Εκτίμηση για πρωτοπαθή αίτια

Ιστορικό



∞ Συμπτώματα:

Πυρετό, απώλεια βάρους, κόπωση, εξάνθηματα, κνησμό, κοιλιακό άλγος, διαρροϊκές κενώσεις, βήχα, δύσπνοια, συμπτώματα καρδιακής δυσλειτουργίας

∞ Αλλεργίες/άσθμα

∞ Λοιμώξεις

∞ Φάρμακα

∞ Ταξίδια

∞ Διατροφή

∞ Επαγγελματική έκθεση

∞ Οικογενειακό ιστορικό

∞ **ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ!!**

Σε ποιούς ασθενείς θα προχωρήσουμε τη διερεύνηση?



- ☞ Σε ασθενείς με ανεξήγητη υπερηωσινοφιλία (AEC>1500/ μ l) σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις.
- ☞ Σε ασθενείς με AEC>500/ μ l και συμμετοχή από όργανο στόχο.

Κλινική εξέταση



∞ Έλεγχος κατά συστήματα

∞ Εργαστηριακός έλεγχος:

- Γ.Α. με λευκοκυτταρικό τύπο
- Επίχρισμα περιφερικού αίματος (βλάστες?, δυσπλασία?)
- Πλήρης βιοχημικός έλεγχος
- Παρασιτολογικές καλλιέργειες κοπράνων (x3)
- B12
- ECG, ECHO, TnT
- Απεικονιστικός έλεγχος (CXR, CT αν υπάρχουν διηθήματα)
- PFTs
- Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος

Περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος



- ∞ Έλεγχος ανοσοσφαιρινών (IgE, IgA, IgG, IgM)
- ∞ ANA, anti-DNA, ANCA
- ∞ Ιολογικός έλεγχος
- ∞ Τρυπτάση ορού
- ∞ Οστεομυελική βιοψία:
 - Επίχρισμα
 - Ανοσοφαινότυπο
 - Καρυότυπο
 - Μοριακό έλεγχο (RT-PCR, FISH): FIP1L1-PDGFR α , PDGFR β , BCR-ABL1, JAK2 V617F +/- D816V Ckit)
 - Έλεγχος για ανασυνδυασμούς στο γονίδιο του TCR
- ∞ Πλήρη απεικονιστικό έλεγχο
- ∞ Βιοπτικά δείγματα



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!