

HIPEREOZINOFILIA LA SUGAR

Selevestru Rodica

*¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie*

Rezumat.

Clasificarea hipereozinofiliei în funcție de durată și etiologie, alături de particularitățile pediatrice și de utilizarea unui algoritm diagnostic structurat, permite o abordare sistematică și eficientă a acestor cazuri. Aceasta contribuie la evitarea investigațiilor inutile și la identificarea precoce a formelor severe sau potențial amenințătoare de viață.

Se desting trei noțiuni clinice în practica medicală: 1. eozinofilie – creșterea numărului de eozinofile peste limita superioară normală pentru vârstă; 2. hipereozinofilie (HE) – numărul absolut de eozinofile ≥ 1500 celule/ μ L; 3. sindromul hipereozinofilic (HES) – hipereozinofilie asociată cu afectare tisulară sau disfuncție de organ indusă de eozinofile.

În concluzie, eozinofilele constituie un element central al imunologiei moderne, iar înțelegerea aprofundată a rolului lor are implicații directe asupra diagnosticului și managementului bolilor alergice, inflamatorii și hematologice în populația pediatrică. În articol este prezentat un reviu bibliografic al principalelor repere de a recunoaște și monitoriza creșterea numărului absolut de eozinofile la copilul mic.

Cuvinte-cheie: eozinofilie, hipereozinofilie, sindrom hipereozinofilic, copil, sugar.

Summary

HYPEREOZINOPHILIA IN INFANTS

Selevestru Rodica

*¹Department of Pediatrics, „Nicolae Testemițanu”, State Medical and
Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova*

The classification of hypereosinophilia according to duration and etiology, together with pediatric peculiarities and the use of a structured diagnostic algorithm, allows a systematic and efficient approach to these cases. This contributes to the avoidance of unnecessary investigations and the early identification of severe or potentially life-threatening forms. Three clinical concepts are distinguished in medical practice: 1. eosinophilia – an increase in the number of eosinophils above the upper normal limit for age; 2. hypereosinophilia (HE) – absolute eosinophil count (AEC) ≥ 1500 cells/ μ L; 3. hypereosinophilic syndrome (HES) – hypereosinophilia associated with tissue damage or organ dysfunction induced by eosinophils.

In conclusion, eosinophils constitute a central element of modern immunology, and a thorough understanding of their role has direct implications for the diagnosis and management of allergic, inflammatory and hematological diseases in the pediatric population. The article presents a bibliographic review of the main landmarks to recognize and monitor the increase in the absolute number of eosinophils in young children.

Key words: *eosinophilia, hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, child, infant.*

Eozinofilele sunt granulocite ale liniei mieloide, reprezentând în mod normal 1–5% din leucocitele circulante. Acestea sunt produse în măduva osoasă hematogenă prin diferențierea celulelor stem hematopoietice pluripotente către progenitorii mieloizi comuni și ulterior către progenitorii eozinofilici specifici. Procesul de eozinofilopoieză este reglat în principal de interleukina-5 (IL-5), alături de IL-3 și factorul de stimulare a coloniilor granulocito-macrofagice (GM-CSF), care promovează proliferarea, maturarea și supraviețuirea eozinofilelor [1,6].

După maturare, eozinofilele sunt eliberate în circulația periferică, unde au o durată de viață relativ scurtă. Timpul de înjumătățire în sânge este estimat la aproximativ 8–18 ore, iar după migrarea în țesuturi pot supraviețui între 2 și 7 zile, în funcție de microambientul local și de stimulii citokinici prezenți [1]. Majoritatea eozinofilelor organismului nu se găsesc în sângele periferic, ci în țesuturi, raportul eozinofile tisulare/eozinofile circulante fiind estimat la aproximativ 100:1. În condiții fiziologice, acestea sunt localizate predominant în mucoasa tractului gastrointestinal, căile respiratorii, timus, uter și țesutul adipos [1,2].

Mult timp considerate exclusiv celule efectoare implicate în helmintiaze și alergii, eozinofilele sunt actualmente recunoscute ca elemente esențiale ale imunității înăscute și ale homeostaziei tisulare [1]. Acestea participă la apărarea antiparazitară prin eliberarea proteinelor granulelor citoplasmice, inclusiv proteina bazică majoră (MBP), proteina cationică eozinofilică (ECP), neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) și peroxidaza eozinofilică (EPO), molecule cu efect citotoxic asupra helmintilor și a altor agenți patogeni [6].

Pe lângă funcția antiinfecțioasă, eozinofilele exercită roluri imunomodulatoare complexe prin secreția unei game largi de citokine, chemokine, mediatori lipidici și factori de creștere. Acestea contribuie la reglarea răspunsului imun adaptativ, remodelarea tisulară, angieneză, repararea leziunilor și menținerea homeostaziei mucoaselor [1,6]. În ultimii ani s-a demonstrat că eozinofilele participă activ la procese fiziologice din intestin, plămân, țesut adipos și musculatură scheletică, depășind conceptul tradițional de simplă celulă inflamatorie [2].

Se disting trei noțiuni clinice în practica medicală: 1. eozinofilie – creșterea numărului de eozinofile peste limita superioară normală pentru vârstă; 2. hipereozinofilie (HE) – numărul absolut de eozinofile ≥ 1500 celule/ μ L; 3. sindromul

hipereozinofilic (SHE) – hipereozinofilie asociată cu afectare tisulară sau disfuncție de organ indusă de eozinofile. În practica clinică pediatrică, cea mai accesibilă și importantă metodă de evaluare a eozinofilelor rămâne hemoleucograma completă cu formulă leucocitară și calculul numărului absolut de eozinofile (*Absolute Eosinophil Count – AEC*). Numărul absolut este superior procentului relativ de eozinofile, deoarece elimină influența variațiilor celorlalte populații leucocitare și permite clasificarea severității eozinofiliei [4]. În pediatrie, hipereozinofilia este definită printr-un AEC ≥ 1500 celule/ μL , documentat la cel puțin două determinări separate [4,5]. Totuși, sângele periferic reflectă doar o fracțiune redusă din masa totală a eozinofilelor organismului. În funcție de contextul clinic, evaluarea poate fi completată prin identificarea eozinofilelor în diverse produse biologice.

Secrețiile nazale pot fi analizate prin citologie utilizând colorații *May-Grünwald-Giemsa* sau *Wright-Giemsa*, care permit cuantificarea eozinofilelor nazale și evidențierea inflamației alergice locale, fiind utile în special în rinitaergică [3].

Sputa indusă permite evaluarea inflamației eozinofilice a căilor respiratorii inferioare și este utilizată frecvent în monitorizarea astmului bronșic. O proporție crescută de eozinofile în spută se corelează cu activitatea inflamației alergice și cu răspunsul la corticoterapie [3].

Lavajul bronhoalveolar poate evidenția infiltrarea eozinofilică pulmonară, este util în diagnosticul pneumoniilor eozinofilice și al altor afecțiuni pulmonare infiltrative [6].

Biopsiile tisulare sunt esențiale pentru diagnosticul unor boli eozinofilice de organ, precum esofagita eozinofilică și gastroenteritele eozinofilice, prin demonstrarea infiltratului eozinofilic la examenul histopatologic și imunohistochimic [3].

Examinarea măduvei osoase este rezervată cazurilor de hipereozinofilie persistentă, severă sau neexplicată, când trebuie excluse neoplaziile mieloproliferative, sindroamele hipereozinofilice clonale sau alte hemopatii [4,5].

În ultimii ani au fost introduși biomarkeri de activare eozinofilică, precum proteina cationică eozinofilică (ECP), neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) și eozinofil-peroxidaza (EPO), determinați în sânge, secreții respiratorii sau alte fluide biologice. Cu toate acestea, utilizarea lor rămâne limitată în practica pediatrică curentă [6].

Rolul eozinofilelor în reacțiile alergice de tip imediat.

Reacțiaergică imediată (hipersensibilitatea de tip I) este inițiată prin producerea de imunoglobuline E (IgE) specifice față de un alergen. După sensibilizare, IgE se fixează pe receptorii Fc ϵ RI ai mastocitelor și bazofilelor. Reexpunerea la alergen determină agregarea moleculelor de IgE și degranularea rapidă a mastocitelor, cu eliberarea histaminei, triptazei, prostaglandinelor și leucotrienelor, responsabile de faza imediată a reacției alergice [3]. Eozinofilele sunt recrutate predominant în faza tardivă a răspunsuluiergic. Activarea limfocitelor Th2 conduce la secreția IL-4, IL-5 și IL-13. Dintre acestea, IL-5 reprezintă principalul factor de diferențiere, activare și supraviețuire a eozinofilelor [3,6]. Sub acțiunea IL-5 și a chemokinelor eotaxinice (CCL11, CCL24 și CCL26), eozinofilele sunt mobilizate din măduva osoasă, migrează în circulație și

ulterior în țesuturile afectate [1,3]. Odată activate, eozinofilele eliberează proteine granulate citotoxice (MBP, ECP, EDN și EPO), leucotriene, citokine și factori de creștere. Aceste substanțe induc lezarea epiteliului, amplifică inflamația locală, cresc hiperreactivitatea bronșică și favorizează remodelarea tisulară [3,6]. Astfel, eozinofilele nu reprezintă doar markeri ai inflamației alergice, ci veritabile celule efectoare care contribuie direct la patogenia bolilor atopice.

În astmul bronșic, dermatita atopică și esofagita eozinofilică, infiltrarea tisulară eozinofilică se corelează cu severitatea bolii și cu gradul de afectare tisulară [6]. Această observație a stat la baza dezvoltării terapiilor biologice anti-IL-5 și anti-receptor IL-5, care reduc semnificativ numărul eozinofilelor și activitatea bolii [3].

Hipereozinofilia este definită ca o creștere persistentă a numărului absolut de eozinofile în sângele periferic. În practica pediatrică, limitele numerice sunt diferite față de adulți, datorită variațiilor fiziologice legate de vârstă. La sugar, valori normale ale eozinofilelor în sângele periferic variază aproximativ între 200 și 800 celule/ μ L, în timp ce hipereozinofilia este considerată când AEC depășește 1000–1500 celule/ μ L. Valorile >5000 celule/ μ L sunt considerate severe și impun evaluare promptă pentru etiologii secundare sau sindroame hipereozinofilice [4].

Hipereozinofilia poate fi clasificată după **durată** și **etiologie**.

1. Clasificarea după durată

- **Hipereozinofilie tranzitorie:** episodică, asociată cu infecții virale sau reacții alergice ușoare; se normalizează spontan în câteva săptămâni [4,5].

- **Hipereozinofilie persistentă:** AEC >1500 celule/ μ L, documentată în două sau mai multe determinări la interval de 1–4 săptămâni. Aceasta necesită investigații suplimentare pentru identificarea etiologiei secundare sau primare [4,5].

2. Clasificarea după etiologie

- **Hipereozinofilie secundară (reactivă):** cea mai frecventă în practica pediatrică; cauzele includ:

- Infecții parazitare, în special helmintiaze gastrointestinale [5,6]
- Afecțiuni alergice, precum dermatita atopică, rinita alergică și astmul [5,6]
- Bolile inflamatorii cronice sau autoimune [6]
- Reacții medicamentoase [6]
- Tulburări hematologice reactive în contextul unor boli neoplazice [6]

- **Hipereozinofilie primară (clonală sau idiopatică):** [3,6]

- Sindroame hipereozinofilice clonale (mieloproliferative, leucemii eosinofilice)
- Forme genetice rare de hipereozinofilie familială [6]
- Hipereozinofilie idiopatică, atunci când nu se identifică cauză secundară după evaluări exhaustive [3,6]

- **Hipereozinofilie mixtă:** asocierea între factori reacționali și predispoziție genetică sau hematologică [6].

3. Particularități la sugar. Sugarii prezintă o variabilitate fiziologică mai mare a eozinofilelor, cu valori normale ușor crescute comparativ cu copiii mai mari, datorită imaturității sistemului imun și expunerii la antagoniști antigenici materni (transplacentar sau lactație) [5].

Hipereozinofilia la sugar ridică suspiciunea:

- **Parazitară:** infestări gastrointestinale cu *Enterobius*, *Ascaris* sau *Giardia*, mai rar în primul an, dar posibilă [5]
- **Alergică:** dermatita atopică apare adesea în primele luni [5]
- **Sindroame hematologice:** rare, dar trebuie suspectate la valori persistente $>5000-6000$ celule/ μL sau asociate cu anomalii hematologice [4,5]

4. Algoritmul de evaluare pediatrică

1. **Confirmarea hipereozinofiliei:** AEC determinat în două probe separate, la 1–4 săptămâni distanță [4].
2. **Anamneză detaliată:** expunere la paraziți, istoricul familial de boli alergice sau hematologice, medicamente administrate [5].
3. **Examinări de laborator inițiale:** hemoleucogramă completă, teste de inflamație (CRP), IgE total și specific, teste de funcție hepatică și renală [5].

4. **Investigații suplimentare:** [3]

- ✓ Coprocultură și testare parazitologică (ouă și larve) [5]
- ✓ Citologie secreții nazale sau spute, dacă există simptomatologie

respiratorie

- ✓ Biopsii tisulare în cazuri selectate [6]
- ✓ Examen de măduvă osoasă dacă hipereozinofilia persistă, este

severă sau există suspiciune de neoplazie [4,6]

Monitorizare și reevaluare: AEC, starea clinică și simptome asociate [5,6].

Hipereozinofilia la sugar reprezintă o provocare diagnostică particulară, deoarece spectrul etiologic diferă semnificativ de cel întâlnit la copilul mare și adult. Deși majoritatea cazurilor sunt secundare unor procese reactive, clinicianul trebuie să identifice precoce situațiile asociate cu afectare de organ sau cu patologii hematologice severe. Conform recomandărilor [3,4], hipereozinofilia persistentă este definită printr-un număr absolut de eozinofile (AEC) ≥ 1500 celule/ μL documentat la minimum două determinări separate în timp. În practica pediatrică, evaluarea nu trebuie să se limiteze la cuantificarea eozinofilelor, ci trebuie să urmărească identificarea cauzei și excluderea afectării tisulare induse de infiltrarea eozinofilică. La sugar, cea mai frecventă cauză de hipereozinofilie este reprezentată de bolile alergice. Numeroase studii au demonstrat că dermatita atopică constituie una dintre principalele cauze ale eozinofiliei persistente în primul an de viață [5]. În aceste situații, activarea răspunsului imun de tip Th2 determină secreția crescută de IL-4, IL-5 și IL-13, citokine care stimulează proliferarea și supraviețuirea eozinofilelor [3,7]. Valorile eozinofilelor se corelează frecvent cu severitatea manifestărilor cutanate și cu nivelul IgE serice.

Alergia alimentară reprezintă o altă cauză importantă de hipereozinofilie la sugar. Proteinele din laptele de vacă constituie principalul alergen implicat în primele luni de viață. În formele non-IgE mediate, precum proctocolita alergică indusă de proteine alimentare sau enteropatia indusă de proteine alimentare, eozinofilia periferică poate fi discretă sau moderată, însă infiltratul eozinofilic tisular este adesea semnificativ. În formele IgE-mediate, mecanismele imunologice implică activarea mastocitelor și recrutarea ulterioară a eozinofilelor prin intermediul IL-5 și eotaxinelor, contribuind la inflamația mucoasei intestinale [7].

Bolile eozinofilice gastrointestinale trebuie luate în considerare la sugarii care prezintă vărsături persistente, refuz alimentar, stagnare ponderală sau diaree cronică. Dintre acestea, esofagita eozinofilică a devenit în ultimele două decenii una dintre cele mai intens studiate afecțiuni inflamatorii mediate imunologic. Diagnosticul necesită demonstrarea histologică a infiltrării eozinofilice a mucoasei digestive, deoarece numărul eozinofilelor din sângele periferic nu reflectă întotdeauna severitatea afectării locale [8]. Infecțiile parazitare constituie cauza clasică de eozinofilie în pediatrie. Totuși, la sugarul din primul an de viață acestea sunt mai puțin frecvente comparativ cu copilul preșcolar. Atunci când sunt prezente, helmintiazele tisulare, precum toxocaroză, ascariroză în faza de migrare larvară sau strongiloidoză, induc o activare importantă a eozinofilelor prin răspuns imun de tip Th2 și producerea crescută de IL-5 [9]. În schimb, majoritatea infecțiilor bacteriene și virale nu determină eozinofilie și chiar pot fi asociate cu eozinopenie tranzitorie.

Reacțiile medicamentoase reprezintă o cauză importantă, deși relativ rară la sugar. Antibioticele beta-lactamice, sulfonamidele, anticonvulsivantele și unele antiinflamatoare au fost asociate cu eozinofilie periferică și, în forme severe, cu sindromul DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). În aceste situații, eozinofilia poate fi însoțită de febră, adenopatii, afectare hepatică și manifestări cutanate extensive [11].

Deficitele imune primare reprezintă o categorie etiologică importantă, frecvent subdiagnosticată. Sindromul hiper-IgE, sindromul Omenn, deficiența DOCK8 și sindromul Wiskott–Aldrich pot asocia valori marcate ale eozinofilelor încă din primele luni de viață. În aceste cazuri, hipereozinofilia este rezultatul dereglării răspunsului imun și al polarizării excesive către profilul Th2 [12].

Bolile autoimune și autoinflamatorii sunt rare la sugar, însă trebuie avute în vedere în contextul manifestărilor sistemice persistente. Vasculitele eozinofilice și unele boli inflamatorii intestinale cu debut precoce pot fi însoțite de eozinofilie periferică semnificativă, deși aceste situații sunt excepționale în primul an de viață.

În evaluarea unui sugar cu hipereozinofilie severă trebuie excluse întotdeauna afecțiunile hematologice și neoplazice. Leucemia eozinofilică cronică, sindroamele mieloproliferative asociate rearanjamentelor PDGFRA, PDGFRB sau FGFR1 și unele forme de leucemie limfoblastică acută pot debuta prin hipereozinofilie marcată. Deși extrem de rare în pediatrie, aceste patologii trebuie suspectate atunci când AEC

depășește 5000 celule/ μ L, există hepatosplenomegalie, adenopatii, anemie, trombocitopenie sau modificări ale frotiului sanguin [6]. O categorie aparte este reprezentată de sindroamele hipereozinofilice (HES). Conform consensului internațional actual, diagnosticul de HES necesită prezența hipereozinofiliei persistente asociate cu afectare de organ atribuită infiltrării și activării eozinofilelor, după excluderea cauzelor secundare. Organele cel mai frecvent afectate sunt pielea, tractul gastrointestinal, plămânul și cordul. Deși rare la sugar, aceste sindroame trebuie avute în vedere în cazurile de hipereozinofilie persistentă fără etiologie evidentă [10]. Din punct de vedere practic, un studiul multicentric [5] a arătat că majoritatea copiilor cu hipereozinofilie prezintă cauze secundare, cele mai frecvente fiind bolile atopice, afecțiunile gastrointestinale și infecțiile. Formele primare și sindroamele hipereozinofilice au reprezentat doar o mică proporție dintre cazuri, însă au fost asociate cu cea mai mare morbiditate și au necesitat investigații hematologice complexe.

Concluzie. Eozinofilele reprezintă o populație leucocitară cu rol complex, implicată nu doar în apărarea antiparazitară și în reacțiile alergice, ci și în menținerea homeostaziei tisulare și în reglarea răspunsului imun. Înțelegerea modernă a biologiei eozinofilelor evidențiază implicarea acestora în procese fiziologice și patologice diverse, depășind conceptualizarea lor tradițională de simple celule efectoare inflamatorii.

În practica pediatrică, evaluarea eozinofilelor, în special prin determinarea numărului absolut de eozinofile (*AEC*), reprezintă un instrument esențial pentru identificarea și monitorizarea hipereozinofiliei. Totuși, interpretarea valorilor trebuie realizată întotdeauna în context clinic, având în vedere multitudinea de cauze secundare, predominant alergice și infecțioase, dar și posibilitatea unor forme primare sau clonale.

Bibliografie

1. Arnold IC, Munitz A. *Spatial adaptation of eosinophils and their emerging roles in homeostasis, infection and disease*. Nat Rev Immunol. 2024;24:858–877.
2. Day KS, Rempel L, Rossi FMV, Theret M. *Origins and functions of eosinophils in two non-mucosal tissues*. Front Immunol. 2024;15:1368142.
3. Fulkerson PC, Rothenberg ME. *Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond*. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:117–129.
4. Schwartz JT, Fulkerson PC. *An Approach to the Evaluation of Persistent Hypereosinophilia in Pediatric Patients*. Front Immunol. 2018;9:1944.
5. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT et al. *Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2750–2758.
6. Valent P et al. *Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity*. Semin Immunopathol. 2021;43:423–438.
7. Rothenberg ME, Hogan SP. *The eosinophil*. Annu Rev Immunol. 2006;24:147–174.
8. Dellon ES, Hirano I. *Eosinophilic esophagitis*. N Engl J Med. 2018;379:1488–1498.
9. Klion AD. *How I treat hypereosinophilic syndromes*. Blood. 2015;126(9):1069–1077.
10. Klion AD, Bochner BS. *Approach to the patient with eosinophilia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):174–182.
11. Shiohara T, Kano Y. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*. J Dermatol. 2017;44(3):301–308.
12. Rosenberg CE, Khoury P, Klion AD. *Eosinophilia and eosinophil-related disorders*. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(3):387–402.