

Eozynofilia spowodowana infekcją *Toxocara canis*

Eosinophilia caused by *Toxocara canis* infection

Monika Kowalik¹, Aleksandra Gołos¹ , Joanna Góra-Tybor² 

¹Oddział Hematoonkologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kowalik M, Gołos A, Góra-Tybor J. Eosinophilia caused by *Toxocara canis* infection. Hematol Clin Pract. 2022, vol. 13. DOI: 10.5603/HCPa2022.0011.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Mianem eozynofilii określa się bezwzględną liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej przekraczającą 0,5 G/l. Najczęściej ma ona łagodne nasilenie i towarzyszy wielu chorobom, na przykład alergicznym, reumatologicznym, zakaźnym lub nowotworowym. Spektrum objawów odczynowych eozynofilii zależy od choroby leżącej u jej podłoża. Po włączeniu leczenia choroby podstawowej liczba eozynofiliów powraca do wartości prawidłowych. Diagnostykę w kierunku eozynofilii klonalnych rozpoczyna się po wykluczeniu jej wtórnych przyczyn. Eozynofilie klonalne są rzadkimi chorobami, w których eozynofile są częścią klonu nowotworowego. Potwierdzenie klonalności wykonuje się metodami biologii molekularnej. Nacieki eozynofilowe najczęściej obejmują skórę, płuca, serce. Manifestacje kliniczne nie wiążą się liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej ani w szpiku i mogą występować zarówno w postaci łagodnych zmian, jak i ciężkich, zagrażających życiu powikłań narządowych, w tym powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W artykule przedstawiono opis przypadku 36-letniego mężczyzny z eozynofilią w przebiegu zakażenia *Toxocara canis* z nasilonymi objawami ogólnymi, erythrodermią i uszkodzeniem wątroby.

Słowa kluczowe: eozynofilia, hipereozynofilia, *Toxocara canis*, toksokaroza

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 81–88

Abstract

Eosinophilia is defined as an absolute peripheral blood eosinophil count > 0,5 G/L. Most often, its intensity is mild. Eosinophilia usually accompanies other diseases like allergic, rheumatological, infectious, or oncological. The signs depend on the underlying diseases. After starting treatment of the underlying disease, the eosinophil count returns to the reference range. The diagnosis of eosinophilia starts by excluding the secondary causes. Clonal eosinophilia is a rare disease in which eosinophils are part of a tumour clone. The clonality is confirmed by molecular biology methods. The most common eosinophilic infiltration includes skin, lungs, and heart. The symptoms are not connected with a count of eosinophils in blood or bone marrow. The manifestation can be mild but also severe, life-threatening like venous thromboembolism.

Adres do korespondencji: Monika Kowalik, Oddział Hematoonkologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: monika.kowalik663@gmail.com

*This article introduces a case report 36 years old man with eosinophilia caused by *Toxocara canis* infection manifested by systemic symptoms, erythroderma, and liver failure.*

Key words: eosinophilia, hypereosinophilia, *Toxocara canis*, toxocariasis

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 81–88

Wprowadzenie

Eozynofile (granulocyty kwasochłonne) są subpopulacją leukocytów, które powstają z mieloidalnej komórki pnia w szpiku kostnym, gdzie swoją dojrzałość osiągają po 5–6 dniach przy udziale interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 5 (IL-5) oraz czynnika wzrostu dla granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [1–5]. Interleukina 5 ma szczególne znaczenie zarówno dla ich rozwoju oraz pełnionych funkcji, jak i długości przeżycia [1–5]. Dojrzałe eozynofile uwolnione ze szpiku krążą we krwi 8–18 h, a następnie przechodzą do tkanek, gdzie po aktywacji uwalniają z ziarnistości aktywne mediatory, takie jak cytokiny prozapalne, wolne rodniki, a także enzymy uszkadzające okoliczne tkanki — między innymi fosfatazę kwasną, główne białko zasadowe oraz eozynofilowe białko kationowe [3, 4]. Granulocyty kwasochłonne odpowiadają za odpowiedź obronną przed pasożytami, biorą udział w reakcjach cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i w reakcjach alergicznych. Prawdopodobnie odgrywają również rolę w powstawaniu odporności po szczepieniach, modulowaniu działania limfocytów T oraz metabolizmie glukozy i lipidów [6]. W warunkach prawidłowych liczba eozynofiliów we krwi obwodowej wynosi 0–500/ μl , co stanowi 1–3% leukocytów (w tkankach jest ich nawet kilkaset razy więcej). Ich maksymalny czas przeżycia to kilkanaście dni [4].

O eozynofilii mówi się wtedy, gdy liczba granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej przekracza 0–500/ μl . Najczęściej jest ona procesem wtórnym (eozynofilia reaktywna) względem innej choroby. Pierwotna eozynofilia jest związana z występowaniem nowotworowego klonu eozynofiliów [7, 8].

Hipereozynofilia oznacza utrzymywanie się 1500/ μl lub większej liczby granulocytów kwasochłonnych w krwi obwodowej w co najmniej dwóch oznaczeniach wykonanych w odstępie miesiąca i/lub narządowy naciek eozynofiliów [7, 8]. Spektrum objawów hipereozynofilii zależy od zajętych narządów i układów, jednak ich nasilenie i stopień uszkodzeń narządowych nie są związane z liczbą eozynofiliów. Najczęściej występują: zmęczenie, gorączka, kaszel, wysypka,

erythrodermia, incydenty zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica naczyń siatkówki powodująca zaburzenia widzenia), włóknienie zajętego narządu oraz zmiany zachowania i pogorszenie pamięci [8, 9]. Szczególną uwagę należy zwrócić na objawy związane z zajęciem serca, ponieważ postępujące włóknienie mięśnia sercowego prowadzi do niewydolności tego narządu, zaburzeń rytmu i nierządki do zgonu. Zagrożenie dla życia pacjenta stanowią także incydenty zakrzepowo-zatorowe, które mogą prowadzić między innymi do zawału serca i udaru mózgu [10, 11].

Eozynofilia najczęściej ma charakter wtórny do wielu chorób, między innymi alergicznych, reumatologicznych, zakaźnych czy nowotworowych. Eozynofilie klonalne są rzadkimi chorobami, w których eozynofile są częścią klonu nowotworowego.

Toksokaroza to jedna z najczęściej występujących u człowieka chorób odzwierzęcych, która jest spowodowana inwazją *Toxocara spp.* — najczęściej *Toxocara canis* (glista psia) i *Toxocara cati* (glista kocia). Do zakażenia dochodzi w wyniku przypadkowego spożycia zanieczyszczonego inwazyjnymi jajami jedzenia, wody czy ziemi (np. w piaskownicach) [12].

Toksokaroza przebiega pod kilkoma postaciami klinicznymi:

- zespołu larwy wędrującej — najczęściej objawiającego się gorączką, dreszczami, brakiem apetytu, bólem brzucha, kaszlem, powiększeniem wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, bólem mięśni i stawów oraz leukocytozą z towarzyszącą eozynofilią ($> 2000/\mu\text{l}$) i hipergammaglobulinemią;
- toksokarozy narządu wzroku — jednoocznego pogorszenia widzenia, zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia siatkówki;
- neurotoksokarozy — wywołującej zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zapalenie naczyń mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, o zazwyczaj niespecyficznych objawach, takich jak gorączka, ból głowy, napady padaczkowe;
- toksokarozy ukrytej — przebiegającej bezobjawowo, najczęściej diagnozowanej przypadkowo podczas badania z powodu wykrycia zakażenia u innych członków rodziny [12–14].

W cyklu życiowym *Toxocara spp.* człowiek jest jedynie żywicielem przygodnym — nie dochodzi w jego organizmie do pełnego cyklu rozwojowego pasożyta. Z tego powodu nie wykrywa się jego jaj w kale, a podstawę diagnostyki stanowi wykrywanie swoistych przeciwciał [13].

W artykule przedstawiono opis przypadku 36-letniego mężczyzny z eozynofilią przebiegającą z nasilonymi objawami ogólnymi, uogólnioną erytrodermią oraz uszkodzeniem wątroby.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 36 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego, otyłości, przebytej w 2012 roku zatorowości płucnej niskiego ryzyka, atopowego zapalenia skóry (AD, *atopic dermatitis*) i astmy oskrzelowej rozpoznanych w dzieciństwie, został skierowany do poradni hematologicznej z powodu eozynofilii. Atopowe zapalenie skóry oraz astma oskrzelowa pozostawały w remisji i nie wymagały leczenia. Przed kilkoma laty wystąpił u chorego epizod zapalenia stawów stóp, który leczono niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) przez około miesiąc, z poprawą. W toku diagnostyki reumatologicznej wykluczono wówczas choroby reumatyczne. Od 2012 roku pacjent przewlekłe przyjmował riwaroksaban, zaś od około miesiąca — leki przeciwhistaminowe z powodu świądu skóry.

Około pół roku przed stwierdzeniem eozynofilii u chorego wystąpił epizod nasilonych dolegliwości bólowych stawów (ból uogólniony, bez dominującej lokalizacji, bez obrzęków). Po konsultacji reumatologicznej włączono sulfasalazynę i celekoksyb. Po około 4 tygodniach terapii pacjent zauważył drobnoplamistą wysypkę na skórze. Leczenie kontynuowano przez około 3 miesiące; odstawiono je z powodu utrzymującej się wysypki, około 3 tygodnie przed wystąpieniem gorączki i erytrodermii.

Przy przyjęciu w poradni hematologicznej chory zgłaszał gorączkę do 39°C trwającą od około 3 tygodni. Gorączce towarzyszyła wysypka, początkowo głównie na kończynach dolnych, później na skórze całego ciała, z nasilonym świądem i erytrodermią. Zmiany były najbardziej nasilone na skórze szyi i twarzy, z obecnymi niewielkimi nadżerkami. Na kończynach dolnych oraz na dłoniach wokół płytek paznokciowych na podłożu rumienia widać były liczne, zlewne wybroczyny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ponadto obustronną limfadenopatię pachową (ok. 2 cm) oraz splenomegalię (ślędziona wyczuwalna 3 cm pod łukiem

żebrowym). W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę leukocytów (WBC, *white blood cells*) równą 20 G/l, w tym liczbę eozynofiliów 3,49 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) równe 12,6 g/dl, liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) wynoszącą 86 G/l. W rozmazie mikroskopowym opisano nieznaczny hipochromię i anizocytozę. Wzór odsetkowy WBC był następujący: granulocyty segmentowane 9% (norma 40–70%), granulocyty zasadochłonne 2% (norma 0–1%), granulocyty kwasochłonne 15% (norma 1–6%), limfocyty 59% (norma 20–40%), monocyty 15% (norma 5–12%). W badaniach biochemicznych zwracały uwagę cechy uszkodzenia wątroby: stężenie aminotransferazy alanicznej (AlAT, *alanine aminotransferase*) 157 j./l, stężenie aminotransferazy asparaginowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) 161 j./l, stężenie gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*) 1996 j./l, stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) 711 j./l. Stężenie bilirubiny całkowitej pozostawało w granicach referencyjnych, zaś stężenie bilirubiny bezpośredniej było nieznacznie podwyższone (0,55 mg/dl). Ponadto stwierdzono znacznie podwyższone: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrotransferase*) — 940 j./l (norma 135–225 j./l), stężenie beta₂-mikroglobuliny — 6,41 mg/l (norma 0,8–2,4 mg/l) i stężenie białka Ca 19-9 — 102 j./ml (norma < 39 j./ml) oraz przyspieszone opadanie krwinek (OB., odczyn Biernackiego (116 mm po 1 godz.). Stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i prokalcytoniny we krwi pozostawały w granicach referencyjnych. Miano całkowitej immunoglobuliny E (IgE) w surowicy wynosiło 1789 jm./ml (norma < 100 jm./ml), natomiast IgG4 — 1121,1 mg/l (norma 864 mg/l). Stężenie tryptazy w surowicy krwi było prawidłowe (6,4 µg/l, norma < 11,4 µg/l). Wykluczono infekcje wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*), wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i *Toxoplasma gondii*. Wykluczono obecność jaj pasożytów w kale. Stwierdzono wątpliwy wynik przeciwciał IgG przeciw *Toxocara canis* (11,11 NTU [*nephelometric turbidity unit*]) i przeciw gliście ludzkiej (9,1 NTU).

W badaniu echokardiograficznym nie uwidoczniło nieprawidłowości. Ze względu na limfadenopatię pachową wykonano badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) całego ciała z podaniem środka kontrastowego, w którym opi-

sano dość liczne powiększone szyjne węzły chłonne w okolicy kątów żuchwy (wielkości 16 × 16 mm), węzły chłonne podżuchwowe (13 × 10 mm), węzły chłonne pachowe (wielkości do 27 × 19 mm po prawej stronie i 24 × 12 mm po lewej stronie) oraz powiększoną śledzionę (wymiar podłużny 175 mm). Pobrano materiał z pachowego węzła chłonnego do badania histopatologicznego.

Wykonano mielogram, w którym opisano bogatokomórkowy szpik z odsetkiem eozynofiliów wynoszącym 14% i obecnym odczynem plazmatykomórkowym. Dodatkowo ujawniono około 5% niezróżnicowanych komórek o różnym stopniu dojrzałości — w połowie blasty o nieregularnym jądrze z ziarnistością azurochłonną. Odsetek mieloblastów wynosił 0,5%. W badaniu immunofenotypowym szpiku opisano około 23% limfocytów, 5% monocytów i 14,6% eozynofiliów.

Konsultujący dermatolog nie stwierdził zmian charakterystycznych dla konkretnej choroby skóry. W diagnostyce różnicowej sugerował zmiany polekowe lub w przebiegu chłoniaka. Pobrano wycinek skóry szyi. W badaniu histopatologicznym opisano nieznaczne zgęszczenie naskórka oraz podnaskórkowy, okołonaczyniowy przewlekły naciek zapalny. W mieszkach włosowych były obecne kwasochłonne masy o niejednoznacznym obrazie — niepozwalające wykluczyć infekcji pasożytniczej. Obraz odpowiadał najbardziej zmianom w przebiegu AD.

W toku diagnostyki reumatologicznej nie stwierdzono obecności przeciwciał antycytrulinowych, miano czynnika reumatoidalnego było prawidłowe. W badaniu profilu przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies*) ANA3 metodą *immunoblot* wykluczono ich obecność. Konsultujący reumatolog wykluczył zapalną układową chorobę tkanki łącznej.

W badaniu histopatologicznym pachowego węzła chłonnego stwierdzono zachowaną histoarchitekturę z obecnymi odczynowymi grudkami chłonnymi (CD20+, BCL6+, CD10+, LMO2+, BCL2-, CD5-, cyklina D1-, CD23+ w komórkach FDC grudek). Strefa międzygrudkowa CD3+, CD5+ w komórkach T poszerzona — wskaźnik proliferacyjny Ki-67 mieścił się z granicach 30–35%; CD38-, MUM1+, SOX-11-, TdT-.

Na podstawie całości obrazu klinicznego i dostępnych wyników badań dodatkowych, w tym wątpliwego wyniku oznaczenia przeciwciał IgG, wysunięto podejrzenie infekcji *Toxocara canis*. W oczekiwaniu na badania histopatologiczne i cytogenetyczne szpiku pacjenta skierowano na oddział chorób zakaźnych, w którym potwierdzono zakażenie, wykrywając swoiste przeciwciała przeciw

Toxocara canis i włączono leczenie albendazolem w dawce 800 mg/dobę. W trakcie wizyty kontrolnej po kilku dniach leczenia nie obserwowano już erytodermy. Nie stwierdzono również limfadenopatii obwodowej. W badaniach laboratoryjnych liczba eozynofiliów wynosiła 0,74 G/l, stężenie Hb oraz liczba PLT krwi były prawidłowe. Obserwowano znaczne zmniejszenie aktywności wskaźników wątrobowych: AlAT 77 j./l, AspAT 42 j./l, ALP 69 j./l, GGTP 71 j./l, LDH 183 j./l. Ze względu na obecną limfadenopatię w wyjściowym badaniu CT zlecono powtórne badanie, w którym nie uwidoczono nieprawidłowości. W kolejnych kontrolach morfologii krwi liczba eozynofiliów była prawidłowa.

W badaniu cytogenetycznym szpiku opisano prawidłowy kariotyp męski. Za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) wykluczono obecność rearanzacji genów *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1* i *JAK2*. Obraz szpiku w trepanobiopsji był nietypowy; opisano nieprawidłowości linii granulocytarnej i płytkotwórczej, ze zwiększonym odsetkiem plazmocytów (ok. 10%), bez restrykcji łańcuchów lekkich, oraz ziarniniaki. Obraz sugerował zmiany reaktywne (infekcja?), w dalszej kolejności nowotwór mieloproliferacyjny. Ze względu na przebytą niesprowokowaną zatorowość płucną przed laty poszerzono diagnostykę o badania w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii, wykluczając je. Nie stwierdzono wskazań do przewlekłej antykoagulacji i odstawiono riwaroksaban. Z powodu podwyższonego stężenia Ca 19-9 w surowicy wykonano diagnostykę endoskopową przewodu pokarmowego. Obraz narządów w gastroksopii i kolonoskopii był prawidłowy.

Dyskusja

Większość przypadków eozynofilii ma charakter wtórny do wielu chorób (najważniejsze wymieniono w tab. 1), dlatego w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę w ich kierunku.

Diagnostując eozynofilię, zawsze należy wziąć pod uwagę nadwrażliwość na któryś ze stosowanych leków. Istotną rolę odgrywają w tym przypadku zarówno leki ogólnodostępne, przepisywane na receptę, jak i preparaty ziołowe oraz suplementy diety [3, 15]. Leki najczęściej wywołujące eozynofilię wymieniono w tabeli 2. Eozynofilia polekowa zwykle ma łagodną, często bezobjawową, postać, może jednak również zagrażać życiu, przybierając postać reakcji polekowej z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (*DRESS*, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [16]. Charak-

Tabela 1. Przyczyny eozynofilii reaktywnej

| | |
|-------------------------------------|--|
| Choroby alergiczne | Astma Atopowe zapalenie skóry Alergiczny nieżyt nosa Alergie sezonowe |
| Choroby reumatologiczne | Zapalenie naczyń Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów |
| Choroby zakaźne | Parazytozy HTLV-1 |
| Choroby przewodu pokarmowego | Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka, dróg żółciowych, pęcherzyka żółciowego Przewlekłe zapalenie trzustki Choroby zapalne jelit Celiakia |
| Choroby układu oddechowego | Astma oskrzelowa Zespół Löfflera |
| Nowotwory z nieklonalną eozynofilią | Układu pokarmowego Płuc Tarczycy Raki płaskonabłonkowe Chłoniaki |
| Różne | Leki Niedoczynność kory nadnerczy Przewlekła postać GvHD |

HTLV-1 (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*) — ludzki wirus T-limfotropowy; GvHD (*graft-versus-host disease*) — choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Tabela 2. Leki mogące powodować eozynofilię

| |
|--|
| Antybiotyki (m.in. penicyliny, cefalosporyny) |
| Leki przeciwpadaczkowe (m.in. karbamazepina, lamotrygina, fenytoina) |
| Leki przeciwdepresyjne (m.in. fluoksetyna, amitryptylina) |
| Niesteroidowe leki przeciwzapalne (m.in. ibuprofen, naproksen, diklofenak) |
| Sulfonamidy (m.in. sulfasalazyna, kotrimoksazol) |
| Leki hipotensyjne (beta-adrenolityki, ACEI, hydrochlorotiazyd) |
| Leki przeciwwirusowe (m.in. newirapina, efawirenz) |
| Inne: allopurinol, cyklosporyna, ranitydyna |

ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny

teryzuje się ona występowaniem gorączki, wysypki oraz niewydolności narządów wewnętrznych, niekiedy z towarzyszącą limfadenopatią. Zwykle rozwija się w pierwszych 2–3 tygodniach terapii, jednak może wystąpić nawet po 3 miesiącach od jej rozpoczęcia [16]. Śmiertelność w przebiegu DRESS sięga 10–40% [15, 17]. Najczęściej DRESS

występuje w trakcie leczenia lekami przeciwpadaczkowymi, sulfonamidami czy allopurinolem [16]. Podstawą terapii DRESS jest odstawienie potencjalnie szkodliwego leku, a w ciężkich przypadkach steroidoterapia. Opisywany pacjent w czasie poprzedzającym wystąpienie objawów przyjmował między innymi sulfasalazynę i celekoksyb. Na obecność DRESS mogły ponadto wskazywać wysypka, gorączka, laboratoryjne cechy uszkodzenia wątroby oraz limfadenopatia. O ile wysypka wystąpiła u opisywanego chorego w trakcie przyjmowania obu leków i była przyczyną przerwania terapii, o tyle pozostałe objawy wystąpiły po około 3 tygodniach od ich odstawienia. Brak związku czasowego pozwolił wykluczyć DRESS jako przyczynę objawów.

W diagnostyce różnicowej uwzględniono również astmę oskrzelową i AD, a dodatkowo, ze względu na podwyższone miano IgE oraz IgG4, zespół hiper-IgE (HIES, *hyper-IgE syndrome*) i choroby IgG4-zależne.

Astma oskrzelowa nie jest homogenną jednostką chorobową. Wśród jej wielu fenotypów wyróżnia się dwa związane z występowaniem eozynofilii:

- alergiczną astmę z eozynofilią — jeden z częstszych fenotypów, dobrze reagujący na leczenie, zazwyczaj współistniejący z AD innymi alergiami;
- niealergiczną astmę z eozynofilią — brak danych na współistniejącą alergię, w ciężkich przypadkach współwystępują polipy w jamach nosowych, nadwrażliwość na NSAID oraz zapalenie naczyń z eozynofilią [18].

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, rozpoczynającą się zazwyczaj we wczesnym dzieciństwie. Eozynofilia występuje u większości pacjentów z AD, głównie w łagodnej postaci, a jej nasilenie wiąże się z aktywnością choroby [19].

Wymienione choroby alergiczne zdiagnozowano u chorego w dzieciństwie, nigdy dotąd nie wywołały eozynofilii, a od kilkunastu lat były w remisji i nie wymagały leczenia farmakologicznego. Wystąpienie eozynofilii nie było związane z zaostrzeniem tych chorób.

Zespół hiper-IgE to rzadka choroba genetyczna dziedziczona autosomalnie dominująco, u podłoża której leży mutacja genu *STAT3*. Triada objawów obejmuje podwyższone miano IgE, eozynofilię oraz nawracające infekcje skóry i układu oddechowego [20]. Z kolei choroby IgG4-zależne są nową jednostką związaną z podwyższonym mianem IgG4 i charakterystycznym obrazem histopatologicznym zajętego narządu (naciek limfoplazmatyczny, włók-

nienie, zarostowe zapalenie żył, tkankowa eozynofilia). Eozynofilia występuje prawie we wszystkich przypadkach i może powodować naciek każdego narządu [21, 22].

Opisywany pacjent zgłaszał występowanie bólu stawów, co mogłoby wskazywać na chorobę reumatologiczną. Eozynofilię obserwuje się najczęściej w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego czy reumatoidalnego zapaleniem stawów. Nie jest to jednak objaw charakterystyczny dla żadnej z tych chorób, a eozynofilia występuje zazwyczaj w stopniu łagodnym [23].

Ze względu na wywiad astmy oskrzelowej w różnicowaniu wzięto pod uwagę również eozynofiliową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej nazywaną zespołem Churga-Straussa). Jest to martwicze zapalenie małych i średnich naczyń związane z przeciwciałami *przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych* (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). Często współistnieje z astmą oskrzelową o ciężkim przebiegu (> 95% chorych), eozynofilią, przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami nosa. Głównymi objawami, oprócz gorączki i objawów astmy, są utrata masy ciała, kłębuszkowe zapalenie nerek, mononeuropatia. Może również występować krwiopłucie spowodowane krwawieniem do pęcherzyków płucnych. Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego (konieczne jest występowanie objawów z co najmniej dwóch narządów, w tym rozpoznanie astmy oskrzelowej) i, jeśli to możliwe, badania histopatologicznego. W leczeniu stosuje się najczęściej glikokortykostroidy [24, 25]. W przypadku opisywanego chorego astma oskrzelowa była w remisji, poza zajęciem skóry nie obserwowano objawów z innych narządów, a w badaniu histopatologicznym wycinka skóry nie opisano charakterystycznych zmian. Ponadto we krwi obwodowej nie stwierdzono obecności ANCA.

W każdym przypadku eozynofilii należy przeprowadzić również diagnostykę w kierunku infekcji pasożytniczych. Najczęstszą przyczyną eozynofilii są pasożyty, takie jak glistnica, bilharcjoza, węgorzyca, włośnica, bąblowica, zakażenie tęgorojcem dwunastnicy, toksokaroza, zakażenia pierwotniakowe i endemiczne robaczyce. Spośród wirusów eozynofilię często wywołuje ludzki wirus T-limfotropowy (HTLV-1, *human T-cell lymphocytic virus 1*) [26]. U opisywanego pacjenta uzyskano wątpliwy wynik oznaczenia przeciwciał IgG przeciw *Toxocara canis* i gliście ludzkiej. Zakażenie *Toxocara canis* potwierdzono w trakcie diagnostyki na oddziale chorób zakaźnych, wykrywając obecność swoistych przeciwciał.

Eozynofilia towarzyszy nowotworom złośliwym w 0,5–7% przypadków i koreluje z ich zaawansowaniem. Najczęściej są to raki płaskonabłonkowe oraz nowotwory układu pokarmowego, płuca, tarczycy. Wśród nowotworów hematologicznych towarzyszy chłoniakom (zwłaszcza wywodzącym się z limfocytów T) i przewlekłej białaczce szpikowej [27]. W opisywanym przypadku stwierdzono podwyższone stężenie białka Ca 19-9, co mogłoby wskazywać na nowotwór układu pokarmowego. Przeprowadzona diagnostyka obrazowa (CT całego ciała, badania endoskopowe przewodu pokarmowego) nie wykazała współistniejącej choroby nowotworowej.

Równocześnie przeprowadzono diagnostykę w kierunku klonalnych eozynofilii. Eozynofilie klonalne mogą towarzyszyć innym nowotworom układu krwiotwórczego lub chłonnego. Wówczas eozynofile stanowią część klonu nowotworowego lub eozynofilia może mieć charakter pierwotny [7]. Pierwotne eozynofilie wywodzą się z prekursorów eozynofilów w szpiku kostnym. Wskutek ich niekontrolowanej proliferacji dochodzi do eozynofilii w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub nacieków w tkankach. U podłoża pierwotnych klonalnych eozynofilii leżą mutacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych o aktywności kinaz tyrozynowych: *FIP1L1-PDGFR α* , *FIP1L1-PDGFR β* , *FGFR1*. Ich odkrycie było podstawą wyodrębnienia w klasyfikacjach WHO od 2008 roku grupy nowotworów mieloidalnych/limfoidalnych z eozynofilią i rearanżacjami genów receptorów alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFR α* , *PDGFR β*) oraz receptora czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR1*) [7]. Nacieki eozynofilowe najczęściej obejmują skórę, płuca, serce, uszkadzając je. W tabelach 3 i 4 przedstawiono przyczyny klonalnych eozynofilii oraz klasyfikację pierwotnych klonalnych eozynofilii.

W omawianym przypadku wykluczono obecność rearanżacji *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1* oraz obecność genu fuzyjnego *BCR-ABL*. Zarówno w mielogramie, jak i w trepanobiopsji szpiku nie stwierdzono cech nowotworu mieloproliferacyjnego.

Podsumowanie

Umiarkowana i ciężka eozynofilia, niezależnie od jej przyczyny, może prowadzić do uszkodzenia narządów, czasem nawet nieodwracalnego. Eozynofilia w zdecydowanej większości przypadków ma charakter odczynowy. Kluczowym elementem postępowania diagnostycznego jest bardzo szczegółowy wywiad uwzględniający jej możliwe jej przyczyny. W opisywanym przypad-

Tabela 3. Przyczyny klonalnej eozynofilii

Nowotwory mieloproliferacyjne związane z eozynofilią i rearanżacjami genów *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*, *PCM1-JAK2*

Przewlekła białaczka eozynofilowa inaczej niesklasyfikowana (CEL-NOS)

Ostra białaczka szpikowa z eozynofilią (AML-Eo)

Przewlekła białaczka mielomonocytoza z eozynofilią (CMML-Eo)

Układowa mastocytoza (SM)

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

FGFR1 — *fibroblast growth factor receptor 1*; PCM1-JAK2 — *fusion gene pericentriolar material 1 and Janus kinase 2*; PDGFR α — *platelet-derived growth factor receptor α* ; PDGFR β — *platelet-derived growth factor receptor β*

Tabela 4. Klasyfikacja pierwotnych klonalnych eozynofilii z uwzględnieniem kryteriów diagnostycznych według Światowej Organizacji Zdrowia z 2016 roku (na podstawie [7])

Nowotwory mieloidalne/limfoidalne z eozynofilią i rearanżacjami genów: *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*, *PCM1-JAK2*

Nowotwór mieloidalny/limfoidalny z eozynofilią i rearanżacją genu *PDGFR α*

Nowotwór mieloidalny/limfoidalny z eozynofilią i rearanżacją genu *PDGFR β*

Nowotwór mieloidalny/limfoidalny z eozynofilią i rearanżacją genu *FGFR1*

Nowotwór mieloidalny/limfoidalny z eozynofilią i rearanżacją genu *PCM1-JAK2*

Przewlekła białaczka eozynofilowa inaczej niesklasyfikowana (CEL-NOS)

Eozynofilia we krwi obwodowej > 1500/ μ l

Obecność klonalnych zmian cytogenetycznych i/lub wzrost odsetka blastów > 2% we krwi obwodowej i/lub > 5% w szpiku kostnym

Odsetek komórek blastycznych < 20%

Wykluczenie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej *BCR-ABL1(+)*, przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych (nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa, pierwotna mielofibroza, zespół mieloproliferacyjno-mielodysplastyczny)

Brak rearanżacji genów *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*, *PCM1-JAK2*

Wariant limfocytowy zespołu hipereozynofilowego (L-HES)

Poliklonalna hipereozynofilia spowodowana produkcją IL-5 przez klonalne limfocyty T

Wykluczenie innych nowotworów mieloidalnych przebiegających z eozynofilią

Idiopatyczny zespół hipereozynofilowy (I-HES)

Przetrwiała eozynofilia we krwi obwodowej > 1500/ μ l stwierdzona 2-krotnie w odstępie \geq 4 tyg. z uszkodzeniami narządowymi

Wykluczenie reaktywnych przyczyn eozynofilii, w tym L-HES

Wykluczenie innych nowotworów mieloidalnych przebiegających z eozynofilią

Wykluczenie przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych, AML i ALL z rearanżacjami genów *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*, *PCM1-JAK2*

Wykluczenie CEL-NOS

ALL (*acute lymphocytic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; BCR-ABL1 — *fusion gene breakpoint cluster region protein and V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*; CEL-NOS — *chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*; FGFR1 — *fibroblast growth factor receptor 1*; I-HES — *idiopathic hypereosinophilic syndrome*; IL-5 — *interleukina 5*; L-HES — *lymphocytic hypereosinophilic syndrome*; PCM1-JAK2 — *fusion pericentriolar material 1 and Janus kinase 2*; PDGFR α — *platelet-derived growth factor receptor α* ; PDGFR β — *platelet-derived growth factor receptor β*

ku eozynofilia przebiegała z nasilonymi objawami ogólnymi, erytrodermią i uszkodzeniem wątroby. Wykrycie zakażenia *Toxocara canis* oraz włączenie leczenia przeciwpasożytniczego doprowadziło w krótkim czasie do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych i normalizacji wyników badań laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* 1998; 338(22): 1592–1600, doi: [10.1056/nejm199805283382206](https://doi.org/10.1056/nejm199805283382206).
2. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27(3): 357–375, doi: [10.1016/j.iac.2007.07.004](https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.07.004), indexed in Pubmed: 17868854.

3. Kowalszki A, Weller PF, Kowalszki A, et al. Eosinophilia in mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 357–364, doi: [10.1016/j.iac.2014.01.013](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.013), indexed in Pubmed: 24745679.
4. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2020; 15: 179–209, doi: [10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756), indexed in Pubmed: 31977298.
5. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, et al. Eosinophils in health and disease: a state-of-the-art review. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(10): 2694–2707, doi: [10.1016/j.mayocp.2021.04.025](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025), indexed in Pubmed: 34538424.
6. Brigger D, Riether C, van Brummelen R, et al. Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age. *Nat Metab.* 2020; 2(8): 688–702, doi: [10.1038/s42255-020-0228-3](https://doi.org/10.1038/s42255-020-0228-3), indexed in Pubmed: 32694825.
7. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022; 97(1): 129–148, doi: [10.1002/ajh.26352](https://doi.org/10.1002/ajh.26352), indexed in Pubmed: 34533850.
8. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 92–97, doi: [10.1182/asheducation-2015.1.92](https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.92), indexed in Pubmed: 26637706.
9. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein — a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011; 12: 10, doi: [10.1186/1465-9921-12-10](https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-10), indexed in Pubmed: 21235798.
10. van Balkum M, Kluijn-Nelemans H, van Hellemond JJ, et al. Hypereosinophilia: a diagnostic challenge. *Neth J Med.* 2018; 76(10): 431–436, indexed in Pubmed: 30569889.
11. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(2): 240–251, doi: [10.1007/s12016-015-8506-7](https://doi.org/10.1007/s12016-015-8506-7), indexed in Pubmed: 26475367.
12. Ma G, Holland CV, Wang T, et al. Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(1): e14–e24, doi: [10.1016/S1473-3099\(17\)30331-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30331-6), indexed in Pubmed: 28781085.
13. Nicoletti A. Toxocariasis. *Handb Clin Neurol.* 2013; 114: 217–228, doi: [10.1016/B978-0-444-53490-3.00016-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53490-3.00016-9).
14. Auer H, Walochnik J. Toxocariasis and the clinical spectrum. *Adv Parasitol.* 2020; 109: 111–130, doi: [10.1016/bs.apar.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.005), indexed in Pubmed: 32381193.
15. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol.* 2015; 54(5): 537–542, doi: [10.1111/ijd.12331](https://doi.org/10.1111/ijd.12331), indexed in Pubmed: 24738653.
16. Cardones AR, Isaacs M, Cardones AR, et al. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. *Cutis.* 2018; 102(5): 322–326, indexed in Pubmed: 30566546.
17. Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Network of the French Pharmacovigilance Centers. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2006; 155(2): 422–428, doi: [10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x), indexed in Pubmed: 16882184.
18. Terl M, Sedlák V, Cap P, et al. Asthma management: a new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy.* 2017; 72(9): 1279–1287, doi: [10.1111/all.13165](https://doi.org/10.1111/all.13165), indexed in Pubmed: 28328094.
19. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 41(3): 298–310, doi: [10.1007/s12016-011-8252-4](https://doi.org/10.1007/s12016-011-8252-4), indexed in Pubmed: 21249468.
20. Heimall J, Freeman A, Holland S. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 38(1): 32–38, doi: [10.1007/s12016-009-8134-1](https://doi.org/10.1007/s12016-009-8134-1).
21. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2019; 42(10): 638–647, doi: [10.1016/j.gastrohep.2019.08.009](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.009), indexed in Pubmed: 31722794.
22. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 315–347, doi: [10.1146/annurev-pathol-012513-104708](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104708), indexed in Pubmed: 24111912.
23. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677–2686, doi: [10.1002/art.34473](https://doi.org/10.1002/art.34473), indexed in Pubmed: 22553077.
24. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2): 222–227, doi: [10.1136/ard.2006.054593](https://doi.org/10.1136/ard.2006.054593), indexed in Pubmed: 16901958.
25. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(4): 471–481, doi: [10.1055/s-0038-1669454](https://doi.org/10.1055/s-0038-1669454), indexed in Pubmed: 30404114.
26. O’Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(3): 493–522, doi: [10.1016/j.iac.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.05.003), indexed in Pubmed: 26209897.
27. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(2): 259–269, doi: [10.5858/arpa.2011-0597-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0597-RA), indexed in Pubmed: 23368869.