

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Come studiare un'eosinofilia

PREMESSE

Gli eosinofili sono granulociti terminali differenziati, prodotti nel midollo osseo con il contributo di fattori di trascrizione e citochine, tra cui l'interleuchina 5 (IL-5), l'interleuchina 3 (IL-3) e il *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF).

Le cellule vengono rilasciate in circolo dopo la maturazione nel midollo osseo che dura cinque giorni. Gli eosinofili circolano per circa 18-24 ore prima di migrare negli organi linfoidi e nella mucosa del tratto gastro-intestinale e di altri tessuti/organi come l'utero. Gli eosinofili producono e conservano più di 30 citochine, chemochine e fattori di crescita; pertanto sono vitali per la risposta del sistema immunitario a processi infettivi, immunologici e infiammatori.

La frazione di eosinofili normalmente presente nel midollo osseo è 1-6% e nel circolo periferico 3-5%, che equivale a un numero assoluto di $0.35-0.5 \times 10^9/L$. L'eosinofilia è arbitrariamente definita come lieve (fino a $1.5 \times 10^9/L$), moderata ($1.5-5 \times 10^9/L$) e grave ($> 5 \times 10^9/L$). L'OMS definisce idiopatica un'eosinofilia ($\geq 1.5 \times 10^9/L$) persistente per ≥ 6 mesi per cui non sia stata trovata alcuna causa.

Un'eosinofilia non regolata ha il potenziale di provocare un'infiltrazione anomala della cute, del cuore e del polmone, con conseguenze potenzialmente letali.

L'eosinofilia è tipicamente secondaria (tabella), cioè reattiva, in genere associata a disturbi allergici, ma è anche associata con un'ampia varietà di malattie neoplastiche e non neoplastiche. Una corretta valutazione dell'eosinofilia persistente implica la correlazione di anamnesi clinica, dati di laboratorio, morfologia cellulare e test ausiliari.

Esempi di cause reattive di eosinofilia
Infezioni, invasioni dei tessuti da parassiti e funghi invasivi.
Malattie allergiche: asma, dermatite atopica/eczema, disturbi allergici stagionali.
Malattie polmonari: sarcoidosi e sindrome di Löffler (gli eosinofili si accumulano nel polmone per cause idiopatiche oppure in risposta a un'infezione parassitaria).
Malattie dermatologiche: sindrome di Wells (eruzioni ricorrenti di lesioni simili alla cellulite, associate a eosinofilia), iperplasia angio-linfoide (proliferazione benigna di vasi cui si associa un infiltrato linfocitario ed eosinofilo).
Malattie infiammatorie: lupus eritematoso sistemico, malattia reumatica, artrite reumatoide, malattia di Shulman (fascite eosinofila), patologie vascolari del collagene, malattia di Kimura (malattia infiammatoria cronica, benigna molto rara, i cui principali sintomi sono lesioni cutanee del collo o della testa o adenomegalia dolente unilaterale dei linfonodi cervicali), granulomatosi eosinofila con poliangioite di Churg-Strauss (vasculite sistemica dei piccoli-medi vasi, caratterizzata da asma, infiltrati polmonari transitori e ipereosinofilia).
Malattie gastro-intestinali: esofagite eosinofila e pancreatite cronica.
Malattie neoplastiche: linfomi (non ematologici ed ematologici) a cellule T, linfoma di Hodgkin, mastocitosi sistemica, tumori solidi.
Malattia atero-embolica.
Farmaci, inclusi antibiotici e anti-convulsivanti.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

APPROCCIO ALL'EOSINOFILIA

Passi iniziali

Dopo aver rilevato un'eosinofilia, bisogna indagarne le possibili cause e valutarne gli eventuali danni d'organo. Sono necessari accurata anamnesi ed esame obiettivo alla ricerca di eruzioni cutanee, linfadenopatie, organomegalie, sintomi e segni cardio-respiratori e gastro-intestinali. È necessario indagare la durata dell'eosinofilia e la compresenza di sintomi sistemici, quali febbre, sudorazioni notturne e calo ponderale indesiderato. Per escludere cause reattive, vanno anche indagati viaggi e assunzione di farmaci.

La valutazione del danno d'organo deve comprendere radiografia del torace, ecocardiografia, dosaggio di troponine, saturazione di ossigeno.

La valutazione laboratoristica deve comprendere emocromo completo con formula leucocitaria, pannello metabolico completo, triptasi, VES, PCR, vitamina B12. Il confronto con eventuali precedenti emocromi consentirà la datazione dell'eosinofilia e la progressione della gravità. In relazione ai dati anamnestici, potranno essere necessari test supplementari, come IgE e test allergici.

Una volta confermata l'eosinofilia con l'emocromo e lo striscio periferico, la revisione degli altri dati dell'emocromo e della morfologia del sangue periferico riveste un ruolo chiave. In particolare, un'eosinofilia isolata è più probabilmente reattiva, mentre in presenza di citopenie o altre anomalie come basofilia, blasti circolanti e/o leucoeritroblastosi, saranno necessari altri test. Nell'esame dello striscio periferico bisogna porre particolare attenzione a:

- morfologia degli eosinofili: la presenza di atipie (ipogranulazione, segmentazione atipica) è un campanello d'allarme per un'origine neoplastica;
- morfologia dei granulociti: il rilievo di displasia (segmentazione nucleare anomala o citoplasma ipogranulare) deve far pensare a una neoplasia;
- morfologia eritrocitaria: il rilievo di anisocitosi e poichilocitosi significative, compresi dacriociti e/o eritrociti nucleati circolanti, deve portare a ulteriori indagini;
- morfologia piastrinica: anomalie di numero, granularità e dimensioni devono portare a ulteriori indagini.

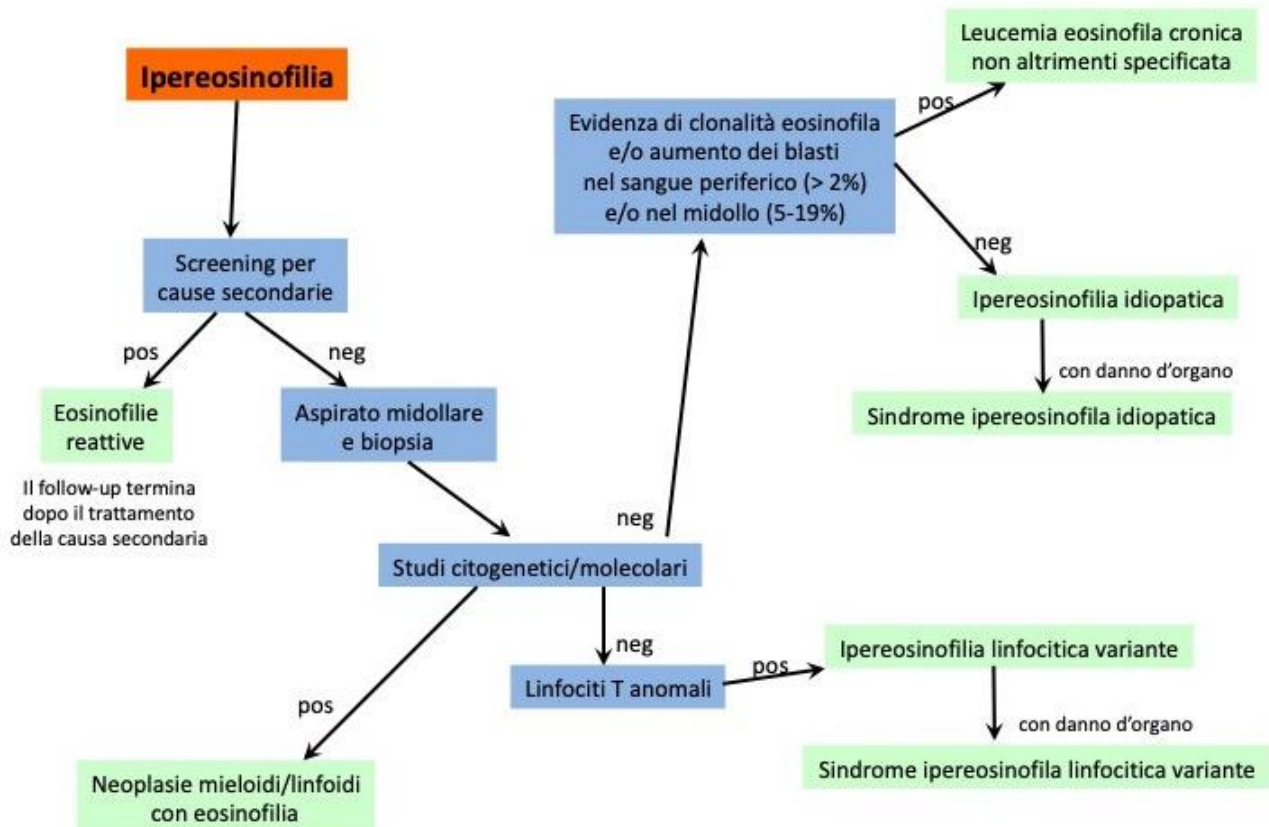
È necessaria l'integrazione dei dati anamnestici e obiettivi con i risultati degli esami di laboratorio e radiologici.

Passi successivi

Se non si identifica un'evidente causa reattiva o non si rilevano dati sospetti per neoplasia, la tappa successiva è una biopsia midollare, con test complementari che possono comprendere citometria di flusso, immuno-istochimica, citogenetica (compresi FISH - *Fluorescence in Situ Hybridization* - per aberrazioni criptiche) e test molecolari, come studi di riarrangiamento del gene delle cellule T se si è rilevata una popolazione T anomala, o NGS (*next-generation sequencing*) se si sospetta una neoplasia mieloide.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Algoritmo per la valutazione dell'eosinofilia secondo la classificazione OMS 2016



Punti chiave

Esistono molte cause reattive di eosinofilia, che richiedono una storia approfondita e il lavoro del laboratorio per escludere cause secondarie, molto più comuni dell'eosinofilia primaria.

Anomalie citogenetiche criptiche, che non possono essere identificate attraverso il cariotipo convenzionale, richiedono analisi FISH o RT-PCR (variante della tecnica della PCR, che consiste nella sintesi di una molecola di DNA a doppio filamento a partire da uno stampo di RNA).

Il patologo deve avere familiarità con queste aberrazioni criptiche e sapere quando ordinare in modo appropriato l'analisi FISH.

La mancanza di criteri di consenso per la diagnosi di L-HES (*Lymphocytic-Variant Hypereosinophilic Syndromes*) può portare a confusione diagnostica. È necessario uno stretto *follow-up* di questi pazienti, perché possono sviluppare un linfoma, che richiede una terapia più aggressiva.

Anomalie genetiche molecolari clonali viste nel CEL NOS (*Chronic Eosinophilic Leukemia, Not Otherwise Specified*) possono essere viste anche in una minoranza di anziani in assenza di neoplasia ematologica e devono essere valutate nel contesto clinico.

Bibliografia

1. Larsen RL, Savage NM. How I investigate eosinophilia. *Int J Lab Hematol* [2019, 41: 153-61](#).