

## Eosinophilia

คมกฤช ศรีสรรพศิริกุล\*

**Sreesunpasirigul C. Eosinophilia. Chula Med J 2009 Nov - Dec; 53(6): 509 - 16**

*Eosinophilia is the condition of having a high concentration of eosinophils in the bloodstream, that may be caused by reactive or clonal disorders. The degree of an abnormal accumulation of eosinophils can be classified to mild, moderate and severe eosinophilia. Recently, the diagnostic tests of eosinophilia are made up of by several tests combined with routine, special and/or advance tests. This review shows an appropriate guideline for the diagnostic tools in eosinophilia in Thailand.*

**Keywords :** *Eosinophilia, Eeosinophil, Test, Thailand.*

Reprint request: Sreesunpasirigul C. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 4, 2009.

### วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อให้เข้าใจพยาธิกำเนิดและการแยกชนิดของภาวะ eosinophilia ในปัจจุบัน
2. เพื่อให้สามารถเลือกการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ถูกต้อง เหมาะสมกับกลุ่มโรคที่พบภาวะ eosinophilia

คมกฤษ ศรีสรรพศิริกุล. Eosinophilia. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2552 พ.ย. - ธ.ค.; 53(6): 509 - 16

อีโอซิโนฟิลีเซียเป็นภาวะที่มีจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากในกระแสเลือด ซึ่งเป็นผลมาจากสาเหตุต่างดังต่อไปนี้ กลุ่มแรกเกิดจากมีโรคนำแล้วทำให้เกิดปฏิกิริยาตามหลังเกิดเป็นภาวะอีโอซิโนฟิลีเซีย และกลุ่มหลังเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเอง โดยมีความรุนแรงของภาวะอีโอซิโนฟิลีเซีย ที่สามารถจำแนกได้เป็นสามระดับคือ น้อย ปานกลาง และรุนแรง ปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะอีโอซิโนฟิลีเซีย ประกอบด้วยการตรวจทดสอบหลากหลายชนิด ได้แก่ การตรวจคัดกรองพื้นฐาน การตรวจพิเศษและหรือการตรวจที่ใช้ในการวิจัยขั้นสูง บทความนี้ได้แสดงถึงแนวทางการเลือกใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม สำหรับภาวะอีโอซิโนฟิลีเซียในประเทศไทย

**คำสำคัญ :** อีโอซิโนฟิลีเซีย, อีโอซิโนฟิล, การตรวจทดสอบ, ประเทศไทย.

### Eosinophilia

เป็นภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในกระแสเลือดสูงมากกว่า 600 cells / mm<sup>3</sup> (ตารางที่ 1) ซึ่งอาจเป็นผลจากสารที่สามารถทั้งกระตุ้นการสร้าง eosinophil และยับยั้ง apoptosis ของ eosinophil ได้แก่ IL - 5, IL - 3 และ GM-CSF นอกจากนี้พบว่าสาร Eotaxin-1, 2 และ eotaxin - 3 ตลอดจน CCL5 (Chemokine [C-C motif] ligand 5) หรือบางครั้งเรียกว่า RANTES (Regulated upon Activation, Normal T - cell Expressed, and Secreted) ก็มีฤทธิ์เป็น chemotactic factors ที่สามารถกระตุ้นการเคลื่อนตัวของ eosinophil ไปสะสมอยู่ ณ ที่ใดที่หนึ่งได้ เนื่องจาก eosinophil เองมีสารต่าง ๆ หลากหลายชนิดอยู่ภายใน อาทิเช่น cytokines (IL - 2, IL - 3, IL - 4, IL - 5, IL - 7, IL - 13, IL - 16, tumor necrosis factor [TNF] -  $\alpha$ , transforming growth factor [TGF] -  $\beta$ ), RANTES ตลอดจน eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase, major basic protein, eosinophil-derived neurotoxin และ Charcot - Leyden crystal lysophospholipase ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต่อร่างกายแตกต่างกันไป การที่มีจำนวนของ eosinophil สูงขึ้นมาก ๆ ในร่างกาย อาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ได้<sup>(1,2)</sup>

สาเหตุที่กระตุ้นให้เกิด eosinophilia จำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 2) ดังต่อไปนี้ **กลุ่มที่หนึ่ง** เป็นผลมาจาก reactive conditions **กลุ่มที่สอง** เป็น clonal disorders แต่ถ้าหาสาเหตุใด ๆ ไม่พบ ร่วมกับมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติ มี eosinophil สูงมากกว่า 1,500 cells/mm<sup>3</sup> และเป็นมานานมากกว่า 6 เดือน ให้

ตารางที่ 1. ระดับความรุนแรงของภาวะ eosinophilia

Eosinophilia	Cells per mm <sup>3</sup>
Mild	600 - 1,500
Moderate	1,500 - 5,000
Severe	> 5,000

สงสัยว่าผู้ป่วยอาจเป็น idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) ซึ่งก็คือ **กลุ่มที่สาม**นั่นเอง<sup>(3 - 5)</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยวินิจฉัยภาวะ eosinophilia (diagnostic testing in eosinophilia)

จากการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย ร่วมกับความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะ eosinophilia ที่กล่าวไปแล้วข้างต้น จะทำให้สามารถนำพิจารณาในการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยภาวะ eosinophilia ได้อย่างสมเหตุสมผลมากที่สุด โดยแยกเป็นการตรวจพื้นฐานและการตรวจพิเศษชนิดต่าง ๆ (ตารางที่ 3)

การส่งตรวจ CBC และ peripheral blood smear examination ทำให้สามารถแยกโรคที่มีความผิดปกติด้านความสมบูรณ์ของเลือดชนิดต่าง ๆ ออกจากกันได้ ส่วนโรคติดเชื้อพยาธิ สามารถตรวจสอบได้จากการเก็บอุจจาระและปัสสาวะ การฉายภาพรังสีทรวงอก ทำให้แยกโรคที่เกิดในปอดได้ การส่งตรวจ ทางน้ำเหลืองวิทยา เช่น ANA, RF, etc. จะช่วยวินิจฉัยกลุ่มโรค connective tissue disease กรณีที่สงสัย solid tumors ก็จำเป็นต้องตรวจ CT scan การเจาะตรวจไขกระดูกก็เพื่อการวินิจฉัยแยกโรค clonal disorders with eosinophilia ในไขกระดูก พบว่าการตรวจหา FIP1L1 - PDGFR -  $\alpha$  (F/P) fusion gene นั้น ปัจจุบันมีหลายวิธี ซึ่งวิธีที่ดีที่สุดคือ Nested PCR รองลงมา ได้แก่ single-round PCR และ FISH ตามลำดับ ในบางรายงานใช้การตรวจหาระดับของ serum levels of thymus and activation regulated chemokines (TARC) นอกเหนือไปจากการตรวจ flow cytometry และ T - cell receptor gene rearrangement เพื่อการวินิจฉัย L - HES ซึ่งอยู่ระหว่างการทดสอบความไว ความจำเพาะ และความ สามารถในการจำแนกโรค โดยต้องศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นก่อนการสรุปมาใช้ในการวินิจฉัยโรคต่อไปในอนาคต<sup>(6 - 8)</sup>

จะเห็นว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กล่าวมา แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ<sup>(9,10)</sup>

## ตารางที่ 2. สาเหตุของภาวะ eosinophilia

Reactive eosinophilia	Clonal disorders with eosinophilia	Idiopathic
1. Allergic diseases: asthma, rhinitis, DRESS syndrome, allergic gastroenteritis, allergic bronchopulmonary aspergillosis	1. Myeloproliferative disorders (MPD) : CML, PV, ET, AMM	1. Hypereosinophilic syndrome (HES)
2. Parasitic infections: Strongyloidiasis, Trichinella spiralis, filariasis, schistosomiasis, Echinococcus, Toxoplasma, etc.	2. Acute leukemia : acute eosinophilic leukemia, M4Eo	
3. Non-parasitic infections: HIV, HTLV, HSV, pulmonary TB, rickettsial, etc.	3. Myelodysplastic syndrome (MDS)	
4. Pulmonary diseases: bronchiectasis, cystic fibrosis, Loffler syndrome, etc.)	4. T - cell lymphoproliferative disorders : T - ALL, T - cell lymphomas, aberrant T - cell clones ([CD3+, CD4+, CD8-], [CD3+, CD4-, CD8+], ([CD3+, CD4-, CD8-],[CD3-, CD4+], etc.)	
5. Cardiac diseases: tropical endocardial fibrosis, eosinophilic endomyocardial fibrosis, etc.	5. Miscellaneous : chronic eosinophilic leukemia, systemic mastocytosis.	
6. Skin diseases: atopic dermatitis, eczema, episodic angioedema with eosinophilia [Gleich's syndrome], bullous pemphigoid, etc.		
7. Gastrointestinal diseases: eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic esophagitis, etc.		
8. Hematologic malignancies: lymphomas, langerhans cell histiocytosis, Kimura's disease, AILD, etc.		
9. Solid tumors: renal, lung, breast, stomach, colon, cervix, ovary, etc.		
10. Connective tissue diseases: Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis, polyarthritis nodosa, SLE, scleroderma, etc.		
11. Immunodeficiency state: Omenn's syndrome, hyper-Ig E [Job's ]syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, etc.		
12. Metabolic abnormalities: adrenal insufficiency		
13. Miscellaneous: IL - 2 therapy, L - tryptophan ingestion[eosinophil myalgia syndrome], cholesterol embolization, irritation/irradiation of serosal surfaces, chronic GVHD, sarcoidosis, toxic oil syndrome, etc.		

\* DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptom, AILD: angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, GVHD: graft versus host disease, CML: chronic myeloid leukemia, PV: polycythemia vera, ET: essential thrombocythemia, AMM: agnogenic myeloid metaplasia, T-ALL: T-acute lymphoblastic leukemia

**ตารางที่ 3.** การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยวินิจฉัยภาวะ eosinophilia

---

CBC and peripheral blood smear examination (แยกโรคที่มี CBC ผิดปกติชนิดต่าง ๆ ออกจากกัน)
UA and serial stool examination (แยกโรคพยาธิออกไป)
CXR (แยกโรคในปอดออกไป)
ANA, RF (แยกโรค connective tissue ออกไป)
Gastroscope/ colonoscopy (แยกโรคในทางเดินอาหารออกไป)
Anti-HIV (แยกโรคติดเชื้อ HIV ออกไป)
CT scan of the chest, abdomen and pelvis (แยกโรคมะเร็งออกไป)
Bone marrow aspiration and biopsy (ใช้ช่วยวินิจฉัยโรค M-HES)
Bone marrow cytogenetics (มักพบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นใน M-HES)
Serum B12 (พบว่าเพิ่มขึ้นใน clonal hypereosinophilic disorders )
Serum immunoglobulins and interleukins (พบว่าผิดปกติใน reactive eosinophilia )
Serum tryptase (พบว่าสูงขึ้นใน M-HES)
Flow cytometry (ใช้ตรวจหากลุ่ม T-CELL ที่ทำงานผิดปกติ)
T-cell receptor gene rearrangement studies (พบว่าผิดปกติใน L-HES)
LAP score (ต่ำลงใน clonal disorders with eosinophilia )
Test for FIP1L1-PDGFR- $\alpha$ (F/P) fusion gene (เพื่อช่วยวินิจฉัย M-HES)

---

\*L-HES: lymphocytic -hypereosinophilic syndrome, M-HES: myeloproliferative -hypereosinophilic syndrome,

LAP: leukocyte alkaline phosphatase

- |   |  |
|---|--|
| 1. การตรวจแยกกลุ่มโรค reactive eosinophilia   | b. Clonal myeloid disorders (M-HES)  |
| 2. การตรวจแยกกลุ่มโรค clonal disorders with eosinophilia (ตารางที่ 4, 5) ซึ่งแบ่งออกได้สองกลุ่มย่อย คือ | จากการตรวจตามกลุ่มที่กล่าวข้างต้น ถ้าไม่พบความผิดปกติจากการตรวจเหล่านี้แล้ว จึงจะสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น idiopathic HES (ตารางที่ 6) |
| a. Clonal T-cell disorders (L-HES)  |  |

**ตารางที่ 4.** การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่บ่งชี้ว่าเป็น clonal disorders

---

Documented M-HES	Documented T-HES
F/P rearrangement	Flow cytometry [CD3- CD4+, CD3+CD4- CD8-, etc.]
Eosinophil clonality (clonal cytogenetic abnormalities including other fusion gene involving PDGFR- $\alpha$ , methylation patterns of X-linked genes)	Clonal TCR rearrangement pattern Increase IL - 5 production by lymphocyte

---

## ตารางที่ 5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการ อาการแสดงที่บ่งชี้ว่าอาจจะเป็น clonal disorder

Features suggestive of M-HES	Features suggestive of L-HES
Increased serum vitamin B12(>1,000 pg/mL)	Increase serum IgE
Circulating myeloid precursors	Polyclonal hypergammaglobulinemia
Dysplastic eosinophil on peripheral smear	Predominant eczema, urticaria, angioedema
Anemia, thrombocytopenia	Marked corticosteroid-sensitivity
Splenomegaly, hepatomegaly	History of atopy
Myelofibrosis	Increase serum thymus and activation regulated chemokines (TARC)
Marrow hypercellularity (> 80%) with left shift in maturation	
Increase serum tryptase	

## ตารางที่ 6. เกณฑ์การวินิจฉัย idiopathic hypereosinophilic syndrome

Criteria
Eosinophil > 1,500 / mm <sup>3</sup> for at least 6 months
Reactive causes of eosinophilia excluded
Known eosinophilic disease entities excluded
Evidence of eosinophilic end-organ damage
Clonal eosinophilic disorders excluded

## ประโยชน์ในการรักษาจากการตรวจแยกชนิดภาวะ eosinophilia

### 1. Reactive eosinophilia

เป็นกลุ่มโรคที่จะพบว่ามีความ eosinophilia เกิดขึ้นร่วมด้วยได้บ่อยดังตารางที่ 2 และโรคที่มักพบเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของภาวะ eosinophilia คือ โรคภูมิแพ้ และโรคพยาธิ ดังนั้นควรซักประวัติ ตรวจร่างกายและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมตามตารางที่ 3 เพื่อแยกโรคกลุ่มนี้ออกไปก่อนเป็นอันดับแรก

การรักษาในกลุ่มนี้ ให้ใช้ยาตามโรคที่พบว่าเป็นสาเหตุ เช่น โรคภูมิแพ้ก็ต้องให้ยาแก้แพ้ โรคพยาธิก็ต้องให้ยาฆ่าพยาธิ ฯลฯ บางครั้งอาจให้ corticosteroid ร่วมด้วยในการรักษาหรือใช้ในการรักษาโรคบางโรค

### 2. Clonal disorders with eosinophilia

เป็นกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดด้าน myeloid หรือ lymphoid ทำให้มีภาวะ eosinophilia ดังตารางที่ 2 จากการศึกษาพบว่าอาการอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่าเป็นและ/หรือบ่งชี้ว่าอาจจะเป็น clonal disorders ตามตารางที่ 4, 5 ทำให้จำแนกผู้ป่วยกลุ่มนี้ ออกเป็น 2 ชนิดคือ

#### 2.1 Myeloproliferative-hypereosinophilic syndrome (M-HES)

ในกลุ่มนี้ให้ผลบวกกับการตรวจ FIP1L1-PDGFR- $\alpha$  (F/P) fusion gene และ/หรือ serum tryptase ซึ่งการรักษาที่เหมาะสม คือ การให้ imatinib mesylate โดยบางครั้งอาจให้ร่วมกับ corticosteroid

#### 2.2 Lymphocytic-hypereosinophilic syndrome (L-HES)

ในกลุ่มนี้ให้ผลลบกับการตรวจ FIP1L1-PDGFR- $\alpha$  (F/P) fusion gene และ serum tryptase แต่จะตรวจพบว่ามี T-cell lymphoproliferative disorders และอาจมี serum TARC สูงขึ้นในเลือด ซึ่งการรักษาที่เหมาะสมคือ anti-IL-5 monoclonal antibody, IFN- $\alpha$  (interferon-alpha) with/without corticosteroid, cyclosporine A, alemtuzumab

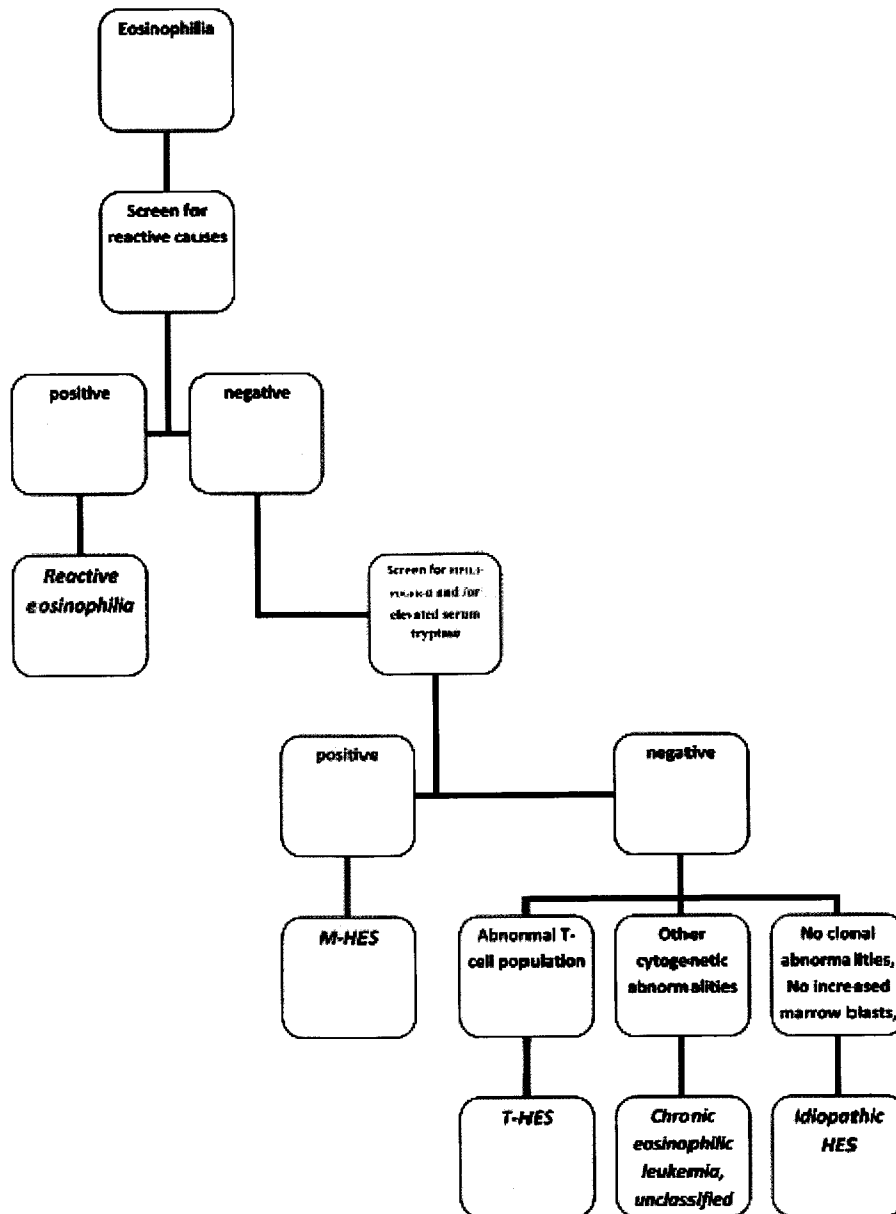
### 3. Idiopathic hypereosinophilic syndrome

เป็นโรคที่ไม่ตรงตามข้อกำหนดตามกลุ่มโรค 2 กลุ่มแรกที่ถูกกล่าวไป แต่มีลักษณะตรงตามเกณฑ์การวินิจฉัยในตารางที่ 6

การรักษาในกลุ่มนี้ ยังคงใช้ corticosteroid เป็นอันดับแรกก่อน แล้วค่อย ๆ ลดลงจนเหลือยาปริมาณน้อย ๆ ต่อวัน เช่น ถ้าให้เป็น prednisolone ให้คงไว้ที่ประมาณ 10 mg./day แต่ถ้าผู้ป่วยคือต่อยา corticosteroid

หรือไม่สามารถลดยาลงได้ตามกำหนด จำเป็นต้องให้ยากลับถัดไปที่จะสามารถควบคุมโรคได้ เช่น hydroxyurea, imatinib mesylate, anti-IL-5 monoclonal antibody, IFN- $\alpha$  (interferon-alpha)

สรุปว่าในปัจจุบันภาวะ eosinophilia ยังคงพบได้บ่อยครั้ง และเกิดเนื่องมาจาก reactive conditions มากกว่า โดยโรคที่มักทำให้เกิด 2 อันดับแรก คือ allergy และ parasitic infection ซึ่งจะไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต



แผนผังที่ 1. การวินิจฉัยภาวะ eosinophilia

แต่กลุ่มโรคที่จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ คือกลุ่ม clonal disorders with eosinophilia และ idiopathic hyper-eosinophilic syndrome ดังนั้นการวินิจฉัยแยกโรคให้ถูกต้อง รวดเร็ว ย่อมจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยในการวางแผนรักษาได้ทันเวลาที่ ตลอดจนใช้ในการติดตามดูแลการรักษา ซึ่งต้องใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมร่วมกับการซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วย แต่การตรวจทดสอบบางอย่างอยู่ระหว่างการพัฒนาให้มีความไว ความถูกต้อง แม่นยำให้มากยิ่งขึ้น ดังนั้นการเลือกใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยอมรับและใช้กันแพร่หลายแล้วตามกลุ่มโรคที่สงสัย (แผนผังที่ 1) ย่อมจะเหมาะสมที่สุด อีกทั้งทำให้ไม่เสียค่าใช้จ่ายมากเกินไป เพื่อให้สอดคล้องกับหลักเศรษฐกิจพอเพียงของประเทศไทย

### อ้างอิง

1. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003 Apr;121(2):203-23
2. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74
3. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007 Aug;27(3):357-75
4. Brito-Babapulle F. Clonal eosinophilic disorders and the hypereosinophilic syndrome. *Blood Rev* 1997 Sep;11(3):129-45
5. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996 Oct;95(1):2-9
6. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003 Mar;348(13):1201-14
7. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, Metcalfe DD, Nutman TB. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003 Jun;101(12):4660-6
8. Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, Metcalfe DD, Dunbar C, Nutman TB. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004 Jan;103(2):473-8
9. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004 Apr;103(8):2879-91
10. Klion AD. Approach to the therapy of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007 Aug;27(3):551-60