

## Caso clinico

# Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2. Descrizione di un caso

Mauro Calvani<sup>1</sup>, Annamaria Bianchi<sup>1</sup>, Serena Marangio<sup>2</sup>,  
Valentina Pennetta<sup>2</sup>, Fabio Midulla<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Pediatria, Azienda ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>2</sup> Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

**PAROLE CHIAVE:** SARS-CoV-2, eosinofilia grave, età pediatrica, autoimmunità

### CORRISPONDENZA

**Mauro Calvani**  
maurocalvani58@gmail.com

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Calvani M, Bianchi A, Marangio S, et al. Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2. Descrizione di un caso. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):21-24. <https://10.53151/2531-3916-5>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

### ABSTRACT

SARS-CoV-2 è un coronavirus caratterizzato da un'elevata trasmissibilità, che causa una malattia respiratoria acuta, denominata COVID-19; è classicamente associato a eosinopenia. In questo articolo descriviamo il caso di una bambina di 11 anni che giunge alla nostra osservazione per diarrea, perdita di peso ed eosinofilia severa transitoria (fino a 7050/mm<sup>3</sup>; 49%), verificatasi successivamente a infezione da SARS-CoV-2. L'anamnesi e un esteso work up di indagini diagnostiche hanno permesso di escludere cause ematologiche primarie o un'eosinofilia secondaria. Nel corso del ricovero è stata rilevata inoltre la transitoria positività di alcuni autoanticorpi [IgG Anti-Saccaromyces Cerevisiae (ASCA) e anti-antigeni nucleari estraibili (ENA)]. In circa 2 mesi si è assistito a una risoluzione spontanea delle condizioni cliniche e dell'eosinofilia mentre gli anticorpi anti-nucleo (ANA) sono ancora positivi al follow-up di circa 6 mesi. In conclusione, il nostro caso clinico evidenzia che in età pediatrica, come in quella adulta, è possibile osservare una severa e transitoria eosinofilia con possibile produzione di autoanticorpi dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

### INTRODUZIONE

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) è un coronavirus caratterizzato da un'elevata trasmissibilità, che causa una malattia respiratoria acuta, denominata COVID-19; è classicamente associato a eosinopenia<sup>1</sup>. È comparso alla fine del 2019 a Wuhan ed è stato causa di un'emergenza pandemica. Esso provoca una grande variabilità di manifestazioni cliniche in chi vi entra in contatto e una severità di malattia molto eterogenea. I dati scientifici dimostrano che i bambini sono colpiti meno gravemente dal SARS-CoV-2 rispetto agli adulti, essendo solitamente asintomatici o sviluppando una malattia di lieve entità. Soprattutto i bambini con comorbidità preesistenti hanno una maggiore predisposizione a sviluppare una malattia critica<sup>2</sup>. Nella letteratura corrente il COVID-19 è associato prevalentemente a eosinopenia: negli stadi iniziali della malattia, infatti, quest'ultima è frequentemente osservata e gli autori suggeriscono che potrebbe essere considerata come un biomarker precoce di infezione<sup>3</sup>. La persistenza dell'eosinopenia in

### Abbreviazioni

AEC: conta assoluta degli eosinofili; ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofil; ECG: elettrocardiogramma; ECP: proteina cationica eosinofila; HE: ipereosinofilia; UTI: Unità di Terapia Intensiva; GB: globuli bianchi; PS: Pronto Soccorso.

questi pazienti è stata associata a un peggior outcome e, quindi, può essere utilizzata come fattore prognostico negativo<sup>4,5</sup>. Al contrario, Fraisé et al. descrivono lo sviluppo di eosinofilia in pazienti con infezione grave da SARS-CoV-2, dopo alcuni giorni trascorsi in terapia intensiva<sup>6</sup>. Queste evidenze sono relative alla popolazione adulta.

## DESCRIZIONE DEL CASO

Descriviamo il caso di una bambina di 11 anni che giunge alla nostra osservazione per la presenza di diarrea, vomito, perdita di peso (4 kg in 10 giorni) e il riscontro di eosinofilia agli esami ematochimici. La comparsa dei sintomi risaliva a 15 giorni prima, il tutto in assenza di febbre. Tre giorni dopo la comparsa della suddetta sintomatologia, veniva eseguito un tampone nasofaringeo molecolare che risultava positivo per SARS-CoV-2; la paziente si negativizzava dodici giorni dopo, quando veniva condotta al nostro Pronto Soccorso per la persistenza dei sintomi. All'ingresso, l'esame obiettivo mostrava segni di disidratazione. Non erano presenti lesioni cutanee. I test di laboratorio mostravano leucocitosi (19,000/mm<sup>3</sup>), con neutrofilia (56%) ed eosinofilia (20,3%; 3.850/mm<sup>3</sup>). La sua anamnesi era muta per malattia atopica, assunzione di farmaci o recenti viaggi. Inoltre, era regolarmente vaccinata. Un precedente emocromo, eseguito sei mesi prima, non mostrava eosinofilia. Durante il ricovero oltre alla persistenza della sintomatologia, caratterizzata da diarrea e vomito, si osservava un ulteriore incremento della conta degli eosinofili, con un picco al terzo giorno (7.050/mm<sup>3</sup>; 49%). A causa del rapido incremento dei livelli degli eosinofili, veniva eseguito un esteso work up di indagini diagnostiche, con lo scopo di escludere disturbi ematologici primari o un'eosinofilia secondaria. Lo striscio di sangue periferico e il dosaggio della vitamina B12 risultavano normali. I test antigenici fecali, la rt-PCR (*real time Polymerase Chain Reaction*), le coproculture e i test sierologici per agenti infettivi virali, batterici e parassitari gastrointestinali erano negativi. Venivano esclusi inoltre l'insufficienza surrenalica e un possibile danno d'organo. Lo studio del profilo immunologico mostrava un normale valore di immunoglobuline sieriche, IgE totali sieriche aumentate (3.938 KU/l), con livelli di IgE specifiche per i più comuni allergeni alimentari negativi. Indagando disturbi gastrointestinali e reumatologici, gli autoanticorpi anti-transglutaminasi risultavano negativi, mentre veniva rilevata una discreta positività delle IgG *Anti-Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA), degli anticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-antigeni nucleari estraibili (ENA). L'elettrocardiogramma, l'RX del torace e l'ecografia addominale eseguiti erano negativi (Tab. I). Al quarto giorno di ricovero, si osservava un miglioramento spontaneo delle condizioni cliniche e un graduale declino dei livelli di eosinofili e delle IgE totali. Questi valori sono rientrati nei limiti della norma dopo 65 giorni dall'inizio della malattia (Fig. 1). Per questo motivo non è stato ritenuto necessario eseguire un aspirato midollare, ulteriori indagini diagnostiche invasive o trattamenti farmacologici e si proseguiva una terapia di supporto con idratazione endovenosa. A un controllo successivo, a circa sei mesi dall'esordio della sintomatologia, si confermava la normalizzazione del numero degli eosinofili e una persistente e isolata positività degli ANA.

## DISCUSSIONE

In sintesi, noi descriviamo una condizione di eosinofilia grave transitoria in una paziente in età pediatrica con recente infezione da SARS-CoV-2, associata a una produzione di autoanticorpi. L'eosinofilia si classifica, in base al numero cellulare assoluto nel sangue periferico (AEC), in eosinofilia lieve (AEC  $\leq$  1.500 cellule/ $\mu$ L), moderata (AEC 1.500-5.000 cellule/ $\mu$ L) e grave (AEC  $>$  5.000 cellule/ $\mu$ L). Viene definita in base al criterio temporale transitoria, episodica o persistente<sup>7</sup>. La valutazione di un'eosinofilia grave o cronica è caratterizzata da un'ampia diagnostica differenziale, che include disturbi ematologici primari e cause secondarie di eosinofilia. Queste ultime sono principalmente dovute a infezioni parassitarie, atopie, reazioni a farmaci, immunodeficienza, patologie gastrointestinali, reumatologiche, raramente a infezioni virali<sup>8</sup>.

Riguardo alla relazione tra eosinofili e infezione da SARS-CoV-2, la letteratura corrente descrive principalmente l'associazione con l'eosinopenia, che caratterizza i primi stadi dell'infezione. In questa prospettiva, Djangang et al. sostengono che l'eosinopenia possa essere un utile biomarker, predittivo per COVID-19 al triage, in modo tale da inviare immediatamente i pazienti affetti all'esecuzione di rt-PCR e TC del torace, per un più rapido riconoscimento e trattamento del caso<sup>3</sup>. Du et al. inoltre osservano una riduzione del numero assoluto di eosinofili nel sangue periferico di pazienti deceduti per polmonite da COVID-19 e speculano che l'eosinopenia possa avere un valore predittivo negativo per i pazienti affetti da questa infezione<sup>4</sup>. Da questo punto di vista, l'eosinopenia persistente potrebbe impattare il rischio di mortalità.

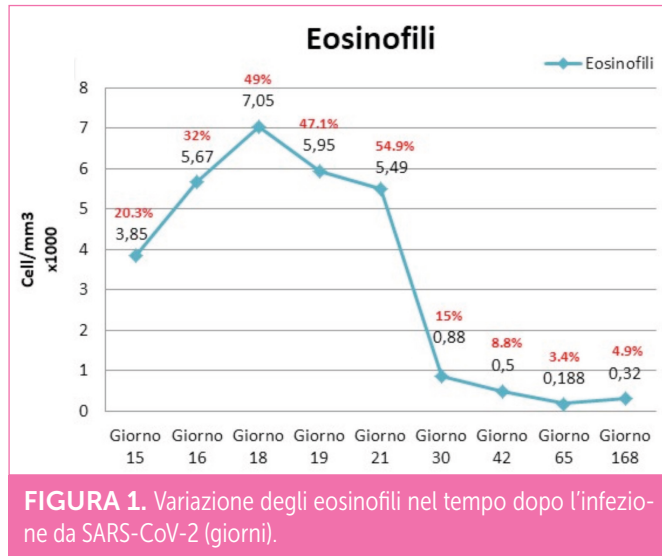
Nel caso della nostra paziente noi non abbiamo riscontri laboratoristici durante il COVID-19, quindi non possiamo sapere con certezza se la bambina presentasse eosinopenia inizialmente né individuare il momento esatto dell'insorgenza dell'eosinofilia.

Al contrario, l'associazione tra COVID-19 ed eosinofilia è riportata in modo variabile durante l'infezione da SARS-CoV-2 ed è prevalentemente associata a reazioni da farmaci durante il trattamento delle infezioni severe da SARS-CoV-2. In un recente studio un'eosinofilia lieve (conta di eosinofili  $>$  500  $<$  1.500/ $\mu$ L) è stata riscontrata nel 28,7% di 314 casi di COVID-19<sup>9</sup>. In altri studi l'eosinofilia è presente nel 63% di 150 pazienti e nel 14,5% di 61 bambini con infezione da COVID-19 ammessi in ospedale<sup>10,11</sup>.

Il ruolo degli eosinofili nell'infezione da SARS-CoV-2 è oggetto di discussione. Gli eosinofili giocano un ruolo cruciale nell'orchestrare la risposta immunologica durante le infezioni virali, possedendo proprietà antivirali grazie alla produzione di proteine dei granuli (ECP) e partecipando all'immunità adattativa<sup>12</sup>. Attualmente, in accordo con i dati della letteratura, l'eosinofilia è raramente presente nelle infezioni virali, con l'eccezione dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Un ruolo protettivo degli eosinofili, associato a una risposta immunologica di tipo Th2, potrebbe spiegare la minore frequenza dell'infezione sintomatica del COVID-19 nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti<sup>13</sup>. Tuttavia, Lindsley in una recente review conclude che sia probabile che gli eosinofili possano giocare un ruolo sia protettivo che aggravante in relazione alle manifestazioni cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2<sup>14</sup>.

TABELLA I. Esami di laboratorio.

Variabile	Valori di riferimento	12/01	13/01	15/01	16/01	18/01	27/01	08/02	03/03	14/06
Globuli bianchi (per mm <sup>3</sup> )	4,000-10,000	19.000	17.730	14.380	12.620	10.000	5.860	5.680	5.530	6.550
Eosinofili (per mm <sup>3</sup> )	0-400 0,0-6,0%	3.850 20,3%	5.670 32,0%	7.050 49,0%	5.950 47,1%	5.490 54,9%	880 15,0%	500 8,8%	188 3,4%	320 4,9%
Globuli rossi (x 10 <sup>6</sup> per mm <sup>3</sup> )	4,0-5,8	6,18	5,14	4,81	4,78	4,55	4,57	4,87		4,65
Emoglobina (g/dl)	12,0-17,5	17	14,7	13,6	13,3	12,9	12,9	13,8		13,0
Albumina (g/dl)	3,5-5,1	3,0		3,0			4,0	4,0		
Urea (mg/dl)	20-50			7			16	15		
Creatinina (mg/dl)	0,5-1,1			0,34			0,39	0,47	0,58	
Aspartato aminotransferasi (U/L)	5-40			38			57	29	39	
Alanina aminotransferasi (U/L)	5-40			39			104	25	21	
Proteina C reattiva (mg/dl)	0,01-1,0	0,27	0,05	0,05			< 0,05	< 0,05		
Immunoglobuline A (mg/dl)	60-270			92						
Immunoglobuline G (mg/dl)	707-1919			1190						
Immunoglobuline M (mg/dl)	56-261			100						
Immunoglobuline E (KUa/l)	< 100		3.938					429	269	
Vitamina B12 (pg/ml)	150-900			718				429		
Striscio di sangue periferico	n.a.			Eosinofilia, no elementi immaturi						
Esame parassitologico delle feci	Negativo		Negativo	Negativo		Negativo				
<i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>E. Histolytica</i>	Negativo		Negativo	Negativo		Negativo				
Test sierologici (IgG): <i>Strongyloides Trichinella</i> , <i>Ascaris L.</i> , <i>Filariasis</i> , <i>Tenia S.</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Echi-</i> <i>nococcus</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Entameba</i>	Negativo			Negativo						
Test sierologico (IgG) anti-N SARS-CoV-2	< 1,4 neg								6,47	4,19
Test antigenico su feci: <i>Adenovirus</i> , <i>rotavirus</i>	Negativo		Negativo							
rt-PCR: <i>Campylobacter Jejuni/C. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Enteroinvasive E. coli</i> , <i>Shiga Toxin-</i> <i>Producing Shigella</i> and <i>Escherichia coli</i>	Negativo		Negativo	Negativo						
Coprocoltura: <i>Enteropathogenic Escherichia coli</i> , <i>enterotoxin – producing Staphilococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i>	Negativo		Negativo							
ACTH (pg/ml)				4						
Cortisolo (mcg/dl)				6,7						
IgA transglutaminasi, IgA, IgG anti gliadina	Negativo			Negativo						Negativo
Calprotectina fecale (mg/kg)	50								6,2	
Anticorpi antinucleo	Negativo			Negativo				Positivo pattern granulare 1:160	Positivo pattern granulare 1:160	Positivo pattern granulare 1:160
Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili A	Negativo			Negativo						
Anticorpi IgG <i>Anti-Saccharomyces cerevisiae</i> (U/ml)	< 10			32				35	32	3
Anticorpi IgA <i>Anti-Saccharomyces cerevisiae</i> (U/ml)	< 10			1				1	1	0,4
Anticorpi antinucleo estraibili (U/ml)	< 20 neg			25				39	36	13
Test sangue occulto fecale	Negativo					Negativo				
IgE specifiche per allergeni alimentari (KUa/l):	< 0,10									
Albume d'uovo						0,48				
Tuorlo d'uovo						0,11				
Grano						0,20				
Arachidi						0,12				
Latte						0,39				
Alfa-lattoalbumina						0,10				
Beta-lattoglobulina						0,42				
Caseina						0,06				
Antigene <i>Helicobacter pylori</i>	Negativo					Negativo				



In un solo articolo si cita la presenza di un'eosinofilia grave in corso di COVID-19. Fraissè et al. hanno osservato che il 33% di pazienti adulti con COVID-19 critico, che presentavano eosinopenia all'ingresso in terapia intensiva, sviluppavano un'eosinofilia tardiva, grave in circa un quarto di casi, associata a una ridotta mortalità in terapia intensiva<sup>6</sup>. Il loro studio presenta alcune analogie temporali con l'evoluzione clinica della nostra paziente: essi descrivono che l'eosinofilia si è verificata 19 (13-28) giorni dopo il ricovero in terapia intensiva ed è durata 5 (3-12) giorni<sup>6</sup>. Nella nostra piccola paziente l'eosinofilia si è sviluppata 15 giorni dopo la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 ed è durata circa due mesi.

Avendo escluso le principali cause di eosinofilia e avendo evidenziato la completa regressione dell'eosinofilia nel tempo, pensiamo che il nostro caso dimostri che l'infezione da SARS-CoV-2 può portare allo sviluppo di un'eosinofilia grave nelle fasi tardive dell'infezione anche nei bambini, probabilmente per un'esagerata risposta immunologica indotta dall'infezione. È da notare che Fraissè et al. non hanno studiato le possibili cause secondarie di eosinofilia in nessuno dei loro pazienti. Sempre a un'iperattivazione immunologica potrebbe essere attribuita la positività degli autoanticorpi. Recenti evidenze sostengono che SARS-CoV-2 possa essere un trigger di risposta auto-anticorpale, la quale potrebbe rappresentare un epifenomeno transitorio che accompagna l'infezione virale<sup>15</sup>. Gli autoanticorpi più frequentemente coinvolti sono gli ANA, ENA e ASCA IgG, come nella nostra piccola paziente<sup>16</sup>. Abbiamo effettuato un follow-up periodico, per stabilire la transitorietà o la persistenza di questi risultati e le potenziali espressioni cliniche. A un controllo successivo, a circa sei mesi dall'esordio della sintomatologia, la bambina non ha manifestato alcuna ulteriore manifestazione clinica e abbiamo potuto dimostrare la persistente normalizzazione del numero degli eosinofili, la negativizzazione degli ENA e degli ASCA IgG, mentre persisteva solo un'isolata positività degli ANA.

## CONCLUSIONE

In seguito a infezione da SARS-CoV-2 anche nei bambini, come negli adulti, è possibile riscontrare sia un'eosinofilia grave e transitoria che una produzione di autoanticorpi. L'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere inclusa, dunque, nella diagnosi differenziale delle cause di eosinofilia. Sono necessari ulteriori studi con lunghi follow-up per verificare se questa sostenuta risposta immunitaria caratterizzata da eosinofilia grave e/o produzione di autoanticorpi possa rappresentare un fattore di rischio per il successivo sviluppo di malattie autoimmuni.

## Bibliografia

- Hu B, Guo H, Zhou, P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-154.
- Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr* 2021;180:689-697.
- Ndieugnou Djangang N, Peluso L, Talamonti M, et al. Eosinopenia in COVID-19 patients: a retrospective analysis. *Microorganisms* 2020;8:1929.
- Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-1379.
- Mateos González M, Sierra Gonzalo E, Casado Lopez I, et al., for the Semi-COVID-Network. The prognostic value of eosinophil recovery in COVID-19: a multicentre, retrospective cohort study on patients hospitalised in Spanish Hospitals. *J Clin Med* 2021;10:305.
- Fraissè M, Logre E, Mentec H, et al. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24:635.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607.
- Schwartz JT, Fulkerson PC. An Approach to the evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric patients. *Front Immunol* 2018;9:1944.
- Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, et al. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed* 2020;91:e2020165.
- Sun C, Zhang XB, Dai Y, et al. Clinical analysis of 150 cases of 2019 novel coronavirus infection in Nanyang City, Henan Province. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:503-508.
- Kilani MM, Odeh MM, Shalabi M, et al. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2-infected paediatric patients in Jordan: serial RT-PCR testing until discharge. *Paediatr Int Child Health* 2020 Sep 7:1-10.
- Jesenak M, Schwarze J. Lung eosinophils - A novel "virus sink" that is defective in asthma? *Allergy* 2019;74:1832-1834.
- Steinman JB, Lum FM, Ho PP, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:24620-24626.
- Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1-7.
- Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases* 2020;8:3621-3644.
- Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci* 2020 Dec 11.