

Approach to elevated IgE and eosinophilia in children

 Hayrunnisa Bekis Bozkurt

Department of Pediatric Allergy and Immunology, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Although it is thought that high IgE levels and the presence of eosinophilia in childhood are often seen in allergic diseases, they can be observed in many conditions, ranging from infectious diseases to malignant diseases. It is necessary to know normal values and to be able to identify clues that will lead to a diagnosis in cases of abnormal values. Accurate and early differential diagnoses through a careful history and physical examination are very important. In addition, it is crucial to know which patients require urgent intervention and which patients should be referred to an advanced center.

Keywords: Allergy; child; eosinophilia; high IgE.

Cite this article as: Bekis Bozkurt H. Approach to elevated IgE and eosinophilia in children. Jour Umraniye PEDIATR 2024;4(1):1–5.

ORCID ID

H.B.B.: 0000-0001-8642-4872

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ümraniye, İstanbul

Received (Başvuru): 23.04.2024 **Accepted (Kabul):** 25.05.2024 **Online (Online yayınlanma):** 05.07.2024

Correspondence (İletişim): Dr. Hayrunnisa Bekis Bozkurt. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ümraniye, İstanbul.
Phone (Tel): +90 542 846 50 03 **e-mail (e-posta):** hayrunisabekis@hotmail.com

© Copyright 2024 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umraniyepediatri.com

Çocuklarda IgE yüksekliğine ve eozinofiliye yaklaşım

ÖZET

Çocukluk çağında IgE yüksekliği ve eozinofili varlığı sıklıkla alerjik hastalıklarda görüleceği düşünülse de, enfeksiyöz hastalıklardan malign hastalıklara kadar birçok hastalıkta görülebilmektedir. Normal değerleri bilmek, normal olmayan değerlerde tanıya götürecek ipuçlarını görebilmek gerekmektedir. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile ayırıcı tanıların doğru ve erken yapılması çok önemlidir. Bunun yanı sıra hangi hastaların acil müdahale gerektirdiği, hangi hastaların ileri merkeze sevk edilmesi gerektiği mutlaka bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alerji; çocuk; eozinofili; yüksek IgE.

İMMÜNGLOBULIN E YÜKSEKLİĞİ

İmmünglobulin E Keşfi ve Rolü: İlk kez 1921'de Otto Prausnitz ve Heinz Küstner, balığa olan duyarlılığın serum ile aktarıldığını gösterip bu bileşene reagin adını verdiler (1). Zaman içinde bu bileşenin benzersiz bir immünglobulin olan immünglobulin E (IgE) olarak tanımlandı ve alerjik hastalıklarla ilişkilendirildi (2). B hücre ve plazma hücrelerinden sentezlenen IgE dolaşımında çok az bulunur (%0.002), yarılanma ömrü 1–5 gündür ve birçok hücrede reseptörü bulunur. Başta mast hücre ve bazofiller üzerinden tip 1 hipersensitivite reaksiyonları olmak üzere, paraziter enfeksiyonlara karşı savunmada, immünmodülasyonda, humoral immünitede, eozinofil uyarılmasında, tümör immünitesinde rol oynar (3).

IgE Yüksekliği Tanımı: Serum IgE düzeyi yaşa ve etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir, doğumla birlikte artmaya başlar, 15 yaşına kadar 200 IU/mL düzeyine çıkar, 15 yaşından sonra hızla azalmaya başlar, erişkinde 100 IU/mL'nin altında seyredir (3).

Etyoloji ve Ayırıcı Tanı: IgE seviyesini yükselten nedenler enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, immünolojik hastalıklar, maligniteler ve diğer - romatolojik hastalıklar olmak üzere beş büyük başlık altında toplanabilir (Tablo 1). Ayırıcı tanıda anamnez ve fizik muayenedeki ipuçlarını yakalamak önemlidir. Karın ağrısı, iştahsızlık, genital bölgede kaşıntı varlığı paraziter enfeksiyonlar açısından önemlidir, gaitada parazit testleri, kist hidatik antijeni ve abdominal ultrasonografi yol göstericidir (4). Gece terlemesi, kilo kaybı, nonspesifik semptomlar, artrit ve/veya artralji varlığı, vaskülit benzeri döküntü varlığı, serum akut faz reaktanlarında yükseklik malignite ve romatolojik hastalıklardan şüphelendirmelidir (5–7). Akciğer grafisi, otoantikorların araştırılması, ileri incelemelerin yapılması uygun olacaktır. Tekrarlayan hışıltı atakları, ürtiker anjioödem varlığı, herhangi bir besin ve/veya ilaç ilişkili reaksiyon öyküsü, tipik yerleşim yerine uygun egzamaların varlığı, nazal mukozalarda mavi-morumsu renk değişikliği ve peşpeşe hapsirik öyküsü alerjik hastalıklara yönlendirmelidir (8). IgE yüksekliği hastada atopik durumu işaret edebilmekle beraber, alerjisi olan hastaların bir kısmında normal seviyede de saptanabilir. Bu nedenle alerjik hastalıkların tanısında tek başına serum total IgE özgül ve duyarlı bir test değildir (8, 9). Bu hastalarda pasif sigara maruziyeti, çevresel etmenler, tetikleyiciler, semptomların süresi ve tedavi yanıtları değerlendirilmek önemlidir.

HİPERİGE SENDROMU

IgE yüksekliğinde en çok korkulan konuların başında hiper IgE sendromu (HİES) gelmektedir. Primer immünyetmezliklerin (PİY) bir grubu olarak tanımlanan HİES, yüksek IgE, eozinofili, sık tekrarlayan enfeksiyonlar, egzema varlığı ile giden bir grup hastalıktır (10). Prototipi otozomal dominant geçişli STAT3 eksikliği olarak bilinmektedir. Bu hastalıkta bağ dokusu ve iskelet anomalileri, tipik kaba yüz görünümü, süt dişleri retansiyonu, egzema, cilt apseleri şüphe uyandırıcı olmaktadır (11). Bunun için geliştirilmiş National Health Institute (NIH) STAT3 skorlama sistemi mevcuttur (Tablo 2) (12). Skorun 40'ın üzerinde puan alması HİES lehine değerlendirilmektedir. HİES'in otozomal resesif formu olarak bilinen, günümüzde kombine immünyetmezlik olarak kabul edilen DOCK8 eksikliğinde yine IgE yüksekliği ve eozinofiliye ek olarak, şiddetli viral enfeksiyonlar, besin alerjisi, ağır egzemalar görülebilmektedir (13). Egzemalı bir çocukta, egzemanın neonatal dönemde başlaması, aile öyküsü, ailede bebek ölümü öyküsü varlığı, büyüme gelişme geriliği varlığı, sık tekrarlayan enfeksiyon varlığı, hastane yatış ihtiyacının fazla olması önemli ipuçları olabilir. Neonatal eritrodermi, lenfopeni varlığı Omenn sendromu; trombositopeni ve düşük trombosit ortalama hacminin olması Wiskott-Aldrich Sendromu; ishal, Tip1 diabetes mellitus ve egzema varlığı immundisregülasyon poliendokrinopati enteropati X'e bağlı (IPEX) sendromu için uyarıcı olmalıdır (10, 14).

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre IgE>2500 IU/L ve eozinofil sayısının >1500/mm³ olması HİES şüphesi olarak değerlendirilmesi gerekmekte, IgE>5000 IU/L ve mutlak eozinofil sayısının >2500/mm³ olması durumunda ise aksi kanıtlanana kadar HİES olarak kabul edilmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır (15). Ağır egzemalarda ve Alerjik bronkopulmoner aspergillozda (ABPA) IgE>1000 IU/mL olabileceği unutulmamalıdır (16). ABPA, astım veya kistik fibrozis tanılı hastalarda aspergillus duyarlanmasına gelişen bir hipersensitivite pnömonisidir ve klinikte antibiyoterapiye yanıtız pnömoni tablosu ve akciğer tomografisinde kronik değişiklikler, bronşektazi görülebilir (17). PİY veya malignite şüphesinde hasta ileri tetkikler için yönlendirilmelidir.

EOZİNOFİLİ

Eozinofil Patogenezi: Eozinofiller hem periferik kanda hem de dokuda bulunan, alerjik inflamasyon, paraziter enfeksiyonlarda

Tablo 1. IgE yüksekliğine neden olan durumlar

Enfeksiyonlar	Paraziter: Visceral larva migrans, filaryazis, askariyazis, ekinokokozis Viral: EBV, CMV Fungal: Histoplazmoz, koksidiyomikoz, ABPA, kandidiyazis Mikobakteriyel: Lepra	İmmünolojik hastalıklar	Omenn sendromu Wiscott Aldrich Sendromu
Alerjik hastalıklar	Atopik Dermatit Alerjik Rinit Astım Besin alerjisi	Maligniteler	Hodgkin lenfoma IgE myeloma
İmmünolojik hastalıklar	HİES: STAT3, DOCK8 IPEX	Diğer Hastalıklar	Romatooid artrit PAN Kistik fibrozis Eritema nodosum ABPA Gullian Barre DRESS

EBV: Ebstein-Barr virus; CMV: Cytomegalovirus; ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz; HİES: Hiper IgE sendromu; STAT3: Signal transducer and activator transkription 3 deficiency; DOCK8: Deducator of cytokinesis 8; IPEX: Immundisregülasyon poliendokrinopati enteropati X; PAN: Poliarteritis nodoza; DRESS: İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar.

Tablo 2. Hiper IgE değerlendirme skoru (National Institutional of Health) (12. kaynaktan uyarlanmıştır)

Klinik Bulgu	Puan									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Serum IgE (IU/mL)	<200	200–500	–	–	501–1000	–	–	–	1001–2000	>2000
Deri apsesi	Yok	–	1–2	–	3–4	–	–	–	>4	–
Pnömoni (1 yıldaki sayı)	Yok	–	1	–	2	–	3	–	>3	–
Akciğer parankim tutulumu	Yok	–	–	–	–	–	Bronşektazi	–	Pnömosel	–
Süt dişlerinin retansiyonu	Yok	1	2	–	3	–	–	–	–	–
Skolyoz	<10	–	10–14	–	15–20	–	–	–	>20	–
Minör travma ile fraktür	Yok	–	–	–	1–2	–	–	–	>2	–
Eosinofil sayısı (/mm ³)	<700	–	–	700–800	–	–	>800	–	–	–
Karakteristik yüz	Yok	–	İlımlı	–	–	Var	–	–	–	–
Orta hat anomalisi	Yok	–	–	–	–	Var	–	–	–	–
Yenidoğan döneminde egzama	Yok	–	–	–	Var	–	–	–	–	–
Egzema	Yok	Hafif	Orta	–	Ciddi	–	–	–	–	–
Üst solunum yolu enfeksiyon sayısı/yıl	1–2	3	4–6	–	>6	–	–	–	–	–
Candidiasis	Yok	Oral	Tırnaklarda	–	Sistemik	–	–	–	–	–
Diğer ciddi enfeksiyonlar	Yok	–	–	–	Ciddi	–	–	–	–	–
Fatal enfeksiyon	Yok	–	–	–	Var	–	–	–	–	–
Hiperekstansibilite	Yok	–	–	–	Var	–	–	–	–	–
Lenfoma	Yok	–	–	–	Var	–	–	–	–	–
Geniş burun	<1SS	1–2SS	–	>2SS	–	–	–	–	–	–
Yüksek damak	Yok	–	Var	–	–	–	–	–	–	–
Yaş (yıl)	>5 yaş	–	–	2–5 yaş	–	1–2 yaş	–	<1 yaş	–	–

SS: Standart sapma.

konak savunması, immünmodülasyon, vazokonstrüksiyon, mukus sekresyonu uyarılması, proinflatuar sitokinlerin salınması, doğal ve edinsel immün yanıtta rol oynayan granülositer seri

hücreleridir (18). İçerisinde barındırdığı spesifik granüller bu işlevlerde rol oynayan birçok katyonik proteini içerir. Majör basic protein (MBP), Eozinofilik katyonik protein (ECP), interlökin (IL)

Tablo 3. Eozinofiliye neden olan durumlar

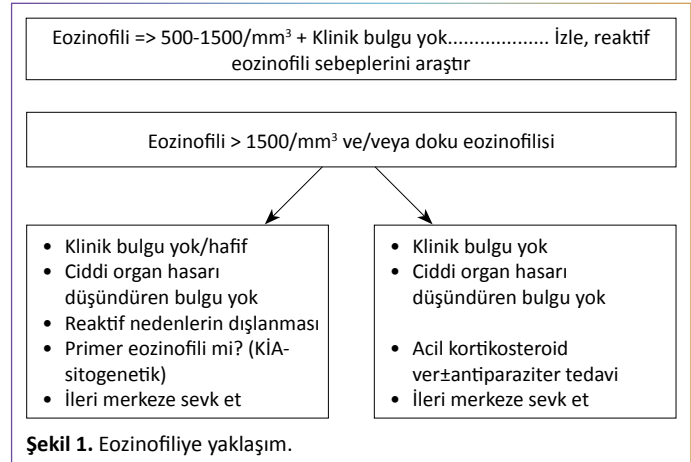
Enfeksiyonlar	Paraziter: Viseral larva migrans, filaryazis, askariyazis, ekinokokozis Viral: EBV, CMV, HIV, Hepatit B, Hepatit C Fungal: Histoplazmoz, koksidiyomikoz, ABPA, kandidiyazis Mikobakteriyel: Lepra	İmmünojik hastalıklar	Omenn sendromu Wiscott Aldrich Sendromu
Alerjik hastalıklar	Atopik Dermatit Alerjik Rinit Astm Besin alerjisi Eozinofilik özefajit	Maligniteler	Hodgkin lenfoma IgE myeloma AML GvHD
İmmünojik hastalıklar	HİES: STAT3, DOCK8 IPEX	Diğer Hastalıklar	Hipereozinofilik sendrom Eozinofilik fasiit Eozinofilik selülit Dermatitis herpetiformis Pemfigus ABPA DRESS

EBV: Ebstein-Barr virus; CMV: Cytomegalovirus; HIV: Human immunodeficiency virus; ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis; HİES: Hiper IgE sendromu; STAT3: Signal transducer and activator transkripsiyon 3 defeksiyonu; DOCK8: Dedicator of cytokinesis 8; IPEX: Immüno-regülasyon polienodokrinopati enteropati X; AML: Akut miyeloid lösemi; GvHD: Graft versus Host hastalığı; DRESS: İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar.

3, IL4, IL5, IL9, IL13, platelet aktive edici faktör (PAF) en önemli araçlardır (18). IL-5, eozinofil uyarımında ve üretiminde ve eozinofillerden salınan en kilit sitokindir. Kanda yarılanma ömrü 8–18 saat, dokuda 2–5 gündür. Esas olarak dokuda bulunurlar, dokudaki miktar serumdakinin yaklaşık 100 katıdır (18, 19).

Eozinofili Tanımı: Eozinofili, periferik kanda eozinofil yüzdesi %4'ten fazla olması ve eozinofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'den fazla olması olarak tanımlanır. $1500\text{--}5000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması orta, $>5000/\text{mm}^3$ olması ağır eozinofilidir (20).

Etyoloji ve Ayırıcı Tanı: Alerjik hastalıklarda periferik eozinofili saptanabilir ancak genellikle hafif-orta düzeydedir (20, 21). Eozinofilinin alerji dışındaki nedenleri enfeksiyonlar, özellikle paraziter enfestasyonlar, ABPA, ilaç reaksiyonları (ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS)), dermatolojik inflamatuvar süreçler (eozinofilik fasiit, eozinofilik selülit), eozinofilik özefajit, maligniteler, primer immünyetmezlikler özellikle HİES, hipereozinofilik sendrom (HES) sayılabilir (Tablo 3). Anamnez ve fizik muayenede etyolojiye yönelik ipuçları değerlendirilmelidir (20, 21). Otoantikör pozitifliği, tekrarlayan sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları, hemoptizi, nefes darlığı Churg Strauss-eozinofilik granülomatosis polianjitis (EGPA) sendromu açısından uyarıcıdır (22). Yemek yerken takılma hissi, reflü semptomları, karın ağrısı ve endoskopik muayenede bir büyütme alanında eozinofil $>15/\text{mm}^3$ varlığı eozinofilik özefajiti düşündürür (23). İlaç alımından 2–6 hafta sonra gelişen ateş, halsizlik, yüzde ödem, cilt döküntüleri ilaç aşırı duyarlılık açısından önemli olabilir. Özellikle anti epileptik ilaçlar, intravenöz antibiyotik ve antiviral ajanlar sorulup kayıt altına alınmalıdır (24). Reçetesiz kullanılan ilaçlar, bitkisel tedaviler de ayrıntılı sorgulanmalıdır. Hastada nonspesifik konstitüsyonel semptomlara eşlik eden kilo kaybı, gece terlemesi not edilmelidir. Eşlik eden IgE yüksekliği, özellikle 10 kattan fazla yüksekliği, aile öyküsü, tekrarlayan enfeksiyon



öyküsü, sitopeni varlığı, hepatosplenomegali varlığı, bağ dokusu bozuklukları HİES açısından uyarıcı olmalıdır (10). Dermatolojik döküntülerin yerleşim yeri, kaşıntı, ağrı eşlik edip etmediği, ne zaman başladığı not edilmelidir. Gerekirse dermatolojik biyopsi doğru tedavi için yönlendirici olacaktır (21).

HİPEREZOZİNOFİLİK SENDROM VE TEDAVİSİ

Hipereozinofilik sendrom (HES), eozinofili değerlendirirken acil müdahale gerektirebilecek etyoloji olarak kabul edilmektedir. HES, en az iki kez bakılmış eozinofil sayısının $>1500/\text{mm}^3$ olması ve/veya dokuda eozinofili varlığı ve buna ek olarak eozinofili ile ilişkilendirilen ciddi klinik bulguların varlığı olarak tanımlanmaktadır (25). HES sekonder olabileceği gibi, primer kemik iliği kaynaklı da olabilir ve klonal bir artış söz konusudur. Hasta genellikle halsizlik, bitkinlik, öksürük, nefes darlığı, miyalji, anjiödem, periferik nöropati, dermatit, sitopeni, organomegali ile bulgu

vermektedir (25, 26). HES durumunda eozinofili doku hasarına yol açmaktadır. Eozinofiller akciğerlerde, kalpte infiltrasyon ve inflamasyona yol açabilir, hastalar kalp yetmezliğine girebilir (27). Bu hastalarda hedef organ hasarı değerlendirilmesi akciğer grafisi, troponin ölçümü, solunum fonksiyon testi, elektrokardiogram ve ekokardiyografi çekilmesi önemlidir. Hastada klinik bulgu yokken düzenli olarak ayda bir veya üç ayda bir tam kan sayımı takibi yeterli iken, klinik bulgu varlığında hastaya acil müdahale gerekir (25). Hastada hedef organ hasarını düşündüren bulgu varsa, hasta hospitalize edilmeli ve kortikosteroid (KS) tedavisi başlanmalıdır. KS tedavisi başlanmadan önce ve/veya birlikte antiparaziter tedavi, özellikle strongyloides enfestasyonu için önemlidir (28). Hastada primer eozinofili varlığı için, gerekirse kemik iliği aspirasyonu ve genetik analizler açısından ileri tetkik ve tedavi için ileri merkeze sevk edilmelidir (28). Hipereozinofiliye yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak total IgE yüksekliği ve eozinofili olan hastalar ayrıntılı fizik muayene ve ayrıntılı öykü ile birlikte değerlendirilmeli, primer immün yetmezlik, HİES, HES, malignite şüphesinde ileri merkeze sevk edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Beyan edilmedi.

Mali Destek: Yazar bu çalışma için mali destek almadığını beyan etmiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Use of AI for Writing Assistance: Not declared.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Platts-Mills TA, Heymann PW, Commins SP, Woodfolk JA. The discovery of IgE 50 years later. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:179–82.
- Platts-Mills TAE. The continuing effect of the discovery of IgE by Kimishige Ishizaka. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:788–9.
- Sutton BJ, Davies AM, Bax HJ, Karagiannis SN. IgE antibodies: From structure to function and clinical translation. *Antibodies (Basel)* 2019;8:19.
- Mulu A, Kassu A, Legesse M, Erko B, Nigussie D, Shimelis T, et al. Helminths and malaria co-infections are associated with elevated serum IgE. *Parasit Vectors* 2014;7:240.
- Millauer N, Zuercher AW, Miescher SM, Gerber HA, Seitz M, Stadler BM. High IgE in rheumatoid arthritis (RA) patients is complexed with anti-IgE autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1999;115:183–8.
- Lee W, Teo FS, Santosa A, Teng GG. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis preceding allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:228–31.
- Ellis AK, Wasserman S. Hodgkin's lymphoma presenting with markedly elevated IgE: A case report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:12.
- Portnoy J. IgE in clinical allergy and allergy diagnosis. *Milwaukee: World Allergy Organization*; 2015.
- Arslan Ş, Çalışkaner AZ. High serum immunoglobulin E levels are not always due to an allergy: Hints for evaluation of the Etiology. *Asthma Allergy Immunology*. 2017;15:115–22.
- Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *Int Rev Immunol* 2016;35:39–56.
- Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE syndrome-an update and unanswered questions. *J Clin Immunol* 2021;41:864–80.
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735–44.
- Haskoğlu S, Kostel Bal S, Islamoğlu C, Aytakin C, Guner S, Sevinc S, et al. Clinical, immunological features and follow up of 20 patients with dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:515–27.
- Albert MH, Freeman AF. Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and Dedicator of Cytokinesis 8- (DOCK8) deficiency. *Front Pediatr* 2019;7:451.
- Kıyıkım A, Yüce EG, Barış E, Nain E, Keleş S, Aktürk H, et al. Can atopic diseases be differentiated from hyper IgE syndrome by serum IgE and blood Eosinophil levels? *Asthma Allergy Immunol* 2017;15:73–81.
- Tay TR, Bosco J, Aumann H, O'Hehir R, Hew M. Elevated total serum immunoglobulin E (>1000 IU/mL): Implications? *Intern Med J* 2016;46:846–9.
- Nazik Bahçecioğlu S, Türk M, Paçacı Çetin G, Yılmaz İ. The adequacy of current diagnostic criteria for making a diagnosis of ABPA. *Tuberk Toraks* 2022;70:141–8.
- Klion A. Recent advances in understanding eosinophil biology. *F1000Res* 2017;6:1084.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol* 2009;101:81–121.
- Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:387–402.
- Klion AD, Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disorders. In: Adkinson NF Jr, editör. *Middleton's allergy: Principles and practice*. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p.1205–23.
- Pugliese N, Bruzzone M, Della Rossa A, Baldini C, Catarsi E, Tavoni A, et al. Churg-Strauss vasculitis and idiopathic hypereosinophil syndrome: Role of molecular biology in the differential diagnosis of hypereosinophil syndrome. *Reumatismo [Article in Italian]* 2008;60:120–4.
- Alkhowaiter S. Eosinophilic esophagitis. *Saudi Med J* 2023;44:640–6.
- De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol* 2018;63:30–40.
- Rosenberg CE, Fulkerson PC, Williams KW. Diagnosis and management of pediatric hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1131–8.
- Khoury P, Makiya M, Klion AD. Clinical and biological markers in hypereosinophilic syndromes. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:240.
- Cambronero-Cortinas E, Moratalla-Haro P, Nihoyannopoulos P. Uncommon cardiac involvement of hypereosinophilic syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed) [Article in English, Spanish]* 2021;74:183.
- Shasho R. Diagnostic approach to eosinophilia in children. *World Fam Med J* 2021;19:129–36.