

Эозинофилия и аллергические реакции в ходе проведения иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой

**Быкова А.В., Андреева Н.А., Оганесян Р.С., Сидоров И.В., Иванов Н.С.,
Уталиева Д.Т., Телешова М.В., Зацаринная О.С., Смирнова Л.А.,
Моисеенко Р.А., Страдомская Т.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

АННОТАЦИЯ

Введение. За последние два десятилетия иммунотерапия стала стандартом лечения некоторых солидных злокачественных новообразований у детей, в т.ч. нейробластомы (НБ). Ее проведение является относительно безопасным методом лечения при правильно подобранной сопроводительной терапии. Однако, как и другие методы лечения, иммунотерапия может приводить к уникальному профилю токсичности, требующей своевременной интерпретации и правильной коррекции. Одним из описанных побочных эффектов является развитие эозинофилии, в ряде случаев сопровождающейся развитием нежелательных явлений со стороны различных органов и систем. Механизмы поражения, критические органы-мишени и подходы к коррекции до сих пор остаются малоизученными.

Цель. Изучить взаимосвязь между подъемом уровня эозинофилов в периферической крови и развитием нежелательных явлений, в том числе с

клиникой острого тонзиллита, во время иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с НБ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных 40 пациентов с НБ, получивших иммунотерапию динутуксимабом бета в первой/второй линии в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2019 по 2023гг.

Результаты. Нами отмечено появление эозинофилии между курсами иммунотерапии, сопровождающееся, как правило, кожными реакциями в 47,5% (19/40), зудом (14/40), бронхообструктивным синдромом (14/40) и развитием острого тонзиллита (14/40) в 35% случаев. От курса к курсу отмечена тенденция к снижению максимального уровня абсолютного числа эозинофилов и частоты зуда, напротив, значимого снижения частоты кожных реакций и острого тонзиллита на последующих курсах отмечено не было. При сопоставлении клинической картины с лабораторными данными, статистически значимая связь эозинофилии была получена только для когорты пациентов с клиникой острого тонзиллита ($p < 0,05$). В ходе исследования рассмотрены различные варианты причин данного состояния. Описан клинический случай течения острого тонзиллита на фоне проведения иммунотерапии динутуксимабом бета, подтверждающий гипотезу о возможной инфильтрации миндалин эозинофилами.

Заключение. Одним из побочных эффектов иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с НБ является развитие тонзиллита неинфекционной этиологии, что подтверждается морфологической картиной инфильтрации небных миндалин эозинофилами. Данное состояние требует проведения дифференциального диагноза с инфекционными процессами и тщательного наблюдения за пациентами, проходящими иммунотерапию динутуксимабом бета, с целью своевременного выявления и правильной интерпретации нежелательных реакций.

Ключевые слова: эозинофилы; эозинофилия; тонзиллит; иммунотерапия; нейробластома

Для корреспонденции: Анна Витальевна Быкова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России <https://orcid.org/0009-0002-3533-7108>; anna.bykova@dgoi.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Быкова А.В., Андреева Н.А., Оганесян Р.С., Сидоров И.В., Иванов Н.С., Уталиева Д.Т., Телешова М.В., Зацаринная О.С., Смирнова Л.А., Моисеенко Р.А., Страдомская Т.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. Эозинофилия и аллергические реакции в ходе проведения иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.938>

Получена: 14.01.2025

Принята к печати: 16.09.2025

Eosinophilia and allergic reactions during dinutuximab beta immunotherapy in patients with neuroblastoma

Bykova A.V., Andreeva N.A., Oganessian R.S., Sidorov I.V., Ivanov N.S., Utalieva D.T., Teleshova M.V., Zatsarinnaya O.S., Smirnova L.A., Moiseenko R.A., Stradomskaya T.V., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V.

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Over the past two decades, immunotherapy has become the standard treatment for some solid malignancies in children, including neuroblastoma (NB). Its implementation is a relatively safe method of treatment with properly selected accompanying therapy. However, like other treatments, immunotherapy can lead to a unique toxicity profile that requires timely interpretation and correct correction. One of the described side effects is the development of eosinophilia, in some cases accompanied by the development of adverse events from various organs and systems. The mechanisms of injury, critical target organs, and approaches to correction are still poorly understood. **Aim.** To study the relationship between an increase in the level of eosinophils in peripheral blood and the development of adverse events, including acute tonsillitis, during immunotherapy with dinutuximab beta in patients with NB.

Materials and methods. A retrospective analysis of the anamnestic, clinical and laboratory data of 40 patients with NB who received dinutuximab beta immunotherapy in the first/second line at the Dmitry Rogachev National Research Medical Center for the period from 2019 to 2023.

Results. We noted the appearance of eosinophilia between courses of immunotherapy, accompanied, as a rule, by skin reactions in 47.5% (19/40), pruritus

(14/40), bronchial obstructive syndrome (14/40) and the development of acute tonsillitis (14/40) in 35% of cases. From course to course, there was a tendency to decrease the maximum level of the absolute number of eosinophils and the frequency of itching, on the contrary, there was no significant decrease in the frequency of skin reactions and acute tonsillitis in subsequent courses. When comparing the clinical picture with laboratory data, a statistically significant association of eosinophilia was obtained only for a cohort of patients with acute tonsillitis ($p < 0.05$). The study examined various possible causes of this condition. A clinical case of acute tonsillitis on the background of dinutuximab beta immunotherapy is described, confirming the hypothesis of possible infiltration of the tonsils by eosinophils.

Conclusion. One of the side effects of dinutuximab beta immunotherapy in patients with NB is the development of tonsillitis of non-infectious etiology, which is confirmed by the morphological pattern of infiltration of the palatine tonsils by eosinophils. This condition requires a differential diagnosis with infectious processes and careful monitoring of patients undergoing dinutuximab beta immunotherapy in order to timely identify and correctly interpret adverse reactions.

KEYWORDS: eosinophils; eosinophilia; tonsillitis; immunotherapy; neuroblastoma

FOR CORRESPONDENCE: Anna V. Bykova, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation <https://orcid.org/0009-0002-3533-7108> ; anna.bykova@dgoi.ru

HOW TO CITE: Bykova A.V., Andreeva N.A., Oganessian R.S., Sidorov I.V., Ivanov N.S., Utaieva D.T., Teleshova M.V., Zatsarinnaya O.S., Smirnova L.A., Moiseenko R.A., Stradomskaya T.V., Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V. Eosinophilia and allergic reactions during dinutuximab beta immunotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.938>

Received: 14.01.2025

Accepted: 16.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

Среди злокачественных опухолей детского возраста, возникающих экстракраниально, наиболее распространенной является нейробластома (НБ) [1–4]. Нейробластома, относящаяся к группе высокого риска, характеризуется агрессивным течением [5,6], несмотря на проводимую комплексную терапию, которая включает интенсивную полихимиотерапию, хирургическое лечение, лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В последние годы в схему лечения пациентов с неблагоприятным течением НБ, включающих группу высокого риска и рецидивы/рефрактерное течение заболевания, включена иммунотерапия (ИТ) антителами против дисialogанглиозида GD2, что в сочетании с классическими методами лечения позволило улучшить показатели выживаемости [7,8].

Основной механизм действия GD2-направленной ИТ заключается в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, сопровождающейся лизисом опухолевых клеток [9,10]. Стоит отметить, что помимо экспрессии на клетках НБ, дисialogанглиозид GD2 также обнаруживается в периферических нервных волокнах, что приводит к одному из наиболее ярких неблагоприятных побочных эффектов во время проведения ИТ — выраженной нейропатической боли [6,8,9,11]. Другими распространенными и тяжелыми побочными эффектами ИТ являются лихорадка; реакции гиперчувствительности; синдром системной повышенной проницаемости капилляров [10,11,12]; бронхообструктивный синдром; гематологическая, почечная, печеночная, сердечная, офтальмологическая токсичности; электролитные нарушения; эметический и диарейный синдромы [1,2].

Побочные эффекты ИТ различными препаратами многогранны. В международных публикациях появляются единичные сообщения о таком редком побочном явлении, как повышение абсолютного числа эозинофилов (АЧЭ) периферической крови при проведении ИТ ингибиторами контрольных

точек иммунного ответа, сопровождающееся поражением различных органов-мишеней [13]. При этом стоит отдельно выделить гиперэозинофильный синдром (ГС), характеризующийся повышением эозинофилов в периферической крови ($АЧЭ > 1,5$ кл/мкл), сохраняющееся более 6 месяцев, и поражением тканей и органов, при исключении других заболеваний [14]. Распространенными признаками и симптомами ГС являются слабость и утомляемость (26%), кашель (24%), одышка (16%), миалгии или ангионевротический отек (14%), сыпь или лихорадка (12%), ринит (10%). Диагноз ГС ставят при наличии органного поражения, в случае его отсутствия устанавливают диагноз идиопатической гиперэозинофилии [15].

Таким образом, сохраняется актуальность поиска, накопления, выявления новых закономерностей развития побочных эффектов при проведении ИТ, основанных на сопоставлении клинической картины с лабораторными показателями и комплексного анализа полученных данных, позволяющих лучше прогнозировать развитие нежелательных реакций, которые могут затрагивать различные системы организма.

В работе проведен анализ частоты развития эозинофилии при проведении ИТ моноклональными антителами ch14.18/СНО (динутуксимаб бета) у пациентов с НБ и ее взаимосвязь с клиническими проявлениями, наиболее редким из которых является острый тонзиллит.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 40 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НБ группы высокого риска, достигшие полного, очень хорошего частичного и частичного ответов на индукционную терапию первой линии, и пациенты с рецидивами НБ, получавшие впервые ИТ моноклональными антителами ch14.18/СНО (динутуксимаб бета) в дозе 10 мг/м²/сут продленной 24-часовой инфузией в течение 10 дней (всего 5 курсов ИТ) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с ноября 2019 по май 2023 гг. на этапе

постконсолидационной терапии в первой линии и у пациентов с рецидивом заболевания при достижении хорошего ответа на предшествующую противорецидивную терапию.

Проанализированы анамнестические, а также клинические данные, полученные из регистрационных форм и данных медицинской информационной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачев. Особое место уделено кардиоваскулярной, дерматологической и респираторной токсичности независимо от их степени тяжести, зафиксированные в историях болезни. Ведущим критерием постановки диагноза острого тонзиллита являлось наличие симметричных/односторонних наложений желто-белого цвета на уровне небных миндалин, возникших во время проведения ИТ. Описан клинический случай течения острого тонзиллита на фоне проведения иммунотерапии динутуксимабом бета, подтверждающий гипотезу о возможной инфильтрации миндалин эозинофилами.

Также проведена оценка максимального абсолютного числа эозинофилов (Max АЧЭ) в периферической крови перед инициацией, в день начала, во время проведения курсов ИТ относительно индивидуальных референсных значений и данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [10].

Согласно данным ВОЗ степени эозинофилии трактовались следующим образом:

- легкая (повышение АЧЭ до 1,5 тыс/мкл);
- умеренная (АЧЭ 1,5–5 тыс/мкл);
- тяжелая (АЧЭ более 5 тыс/мкл) [10].

Статистический анализ проводился с использованием программы Jamovi 2.4.11. Все полученные данные, имеющие распределение, отличное от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова), были подвергнуты статистической обработке по стандартной методике и представлены как медиана (Me) и разброс — минимальное (Min) и максимальное (Max)

значения. Достоверность различий между группами определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Проводился ретроспективный анализ, пациенты все подписывали согласие на проведение обследований и терапии. Для проведения этого исследования одобрения локального этического комитета не получали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая когорта состояла из 25 мальчиков (62,5%) и 15 девочек (37,5%). Медиана возраста на момент постановки диагноза ИБ составила $35,7 \pm 16,3$ месяцев (разброс от 3 месяцев до 6 лет). В 82,5% (33/40) случаев выявлена забрюшинная локализация первичной опухоли. У 45% (18/40) пациентов методом FISH (fluorescence in situ hybridization) была выявлена амплификация гена *MYCN*, у 7,5% (3/40) – gain *MYCN* (увеличение числа копий гена, не достигающее порога амплификации); у 27,5% (11/40) пациентов — делеция 1p36; у 15% (6/40) пациентов — делеция 11q23. Большинство пациентов изначально были стратифицированы в группу высокого риска (37/40 (92,5%)), 7,5% (3/40) больных относились к группе наблюдения и получали ИТ в связи с развитием рецидива заболевания. ИТ в первой линии проведена 75% (30/40) пациентам, во 2 линии — 25% (10/40).

Среди всех больных, включенных в исследование, полностью все пять курсов ИТ завершили 85% (34/40) пациентов. Причинами преждевременного завершения ИТ было развитие рецидива/прогрессии заболевания у 10% (4/40) и тяжелой токсичности у 5% (2/40) пациентов, среди которых у одного пациента развилась изолированная гепатобилиарная токсичность 3 степени, у другого — комбинированная гепатобилиарная токсичность 2 степени и нейротоксичность 3 степени по СТСАЕ 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Соответственно, только 1 курс ИТ получили 2 пациента (5%), 2 курса — 2 (5%), 3 курса — 1 (2,5%) и 4 курса — 1 (2,5%). Всего проведено 183 курса ИТ динутуксимабом бета.

Нами было отмечено частое появление эозинофилии между курсами терапии на 12–15 дни от начала курса, особенно у пациентов после 1 курса — 90% (табл.1). Максимальный уровень повышения эозинофилов в периферической крови отмечался на 1 курсе с уменьшением степени тяжести на последующих. Так, согласно приведенным данным в табл.2, на 1 курсе количество эозинофилов превышало верхнюю границу нормы (ВГН) в 6,06 раз (Ме=4,06 тыс/мкл), тогда как на последующих курсах показатели незначительно превышали ВГН. Стоит отметить, что у одного пациента отмечался рекордный подъемом уровня эозинофилов, превышающий ВГН в 60,5 раз (30,26 тыс/мкл, при ВГН 0,5 тыс/мкл) на 1 курсе ИТ, сопровождающийся фебрильной лихорадкой и кожной сыпью.

Таблица 1. Побочные эффекты иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой группы высокого риска/рецидивами заболевания

Table 1. Side effects of dinutuximab beta immunotherapy in patients with high-risk neuroblastoma/disease recurrence

Осложнения	1 курс ИТ (n=40)	2 курс ИТ (n=38)	3 курс ИТ (n=36)	4 курс ИТ (n=35)	5 курс ИТ (n=34)
Эозинофилия	90,2% (n=37)	36,8% (n=14),	29,7% (n=11)	17,1% (n=6)	23,5% (n=8)
Кожные аллергические реакции	19,0% (n=8)	18,4% (n=7)	25,0% (n=9)	22,9% (n=8)	17,6% (n=6)
Зуд	15% (n=6)	13,2% (n=5)	11,1% (n=4)	5,7% (n=2)	5,9% (n=2)
Острый тонзиллит	14,6% (n=6)	15,8% (n=6)	16,7% (n=6)	14,3% (n=5)	8,8% (n=3)
Бронхообструктивный Синдром	22,5% (n=9)	13,2% (n=5)	16,7% (n=6)	11,4% (n=4)	14,7% (n=5)

Таблица 2. Максимальный уровень эозинофилов среди всех пациентов на протяжении 5 курсов иммунотерапии

Table 2. The maximum level of eosinophils among all patients during 5 courses of immunotherapy

Показатель	1 курс ИТ (n=40)	2 курс ИТ (n=38)	3 курс ИТ (n=36)	4 курс ИТ (n=35)	5 курс ИТ (n=34)
------------	---------------------	------------------	---------------------	---------------------	---------------------

	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)
Max АЧЭ, тыс/мкл	4,06 (0,55;30,26)	1,09 (0,01;8,57)	1,01 (0;6,63)	0,73 (0;4,21)	0,76 (0,01;4,23)
Max АЧЭ/N, абс	6,06 (0,8;60,5)	1,6 (0,4;17,1)	1,6 (0;12,6)	1,1 (0;8,4)	1,2 (0,01;7)
День терапии	15 (10;20)	12 (1;39)	14 (0;38)	12 (0;36)	13 (1;33)

*Max АЧЭ – Максимальное абсолютное число эозинофилов;

** Max АЧЭ/N – Отношение максимального абсолютного числа эозинофилов к ВГН.

Исходя из потенциальной возможности инфильтрации органов-мишеней при развитии эозинофилии, при осмотре пациентов обращали внимание на кожные покровы и слизистую оболочку, нарушения работы органов и систем. Бронхообструктивный синдром в виде развития сухого кашля отмечался у 35% (14/40) пациентов, что суммарно составило 29 эпизодов (табл.1), явления десатурации с минимально зафиксированным SpO₂=86% зарегистрированы в 24% (7/29) случаев. Все явления купировались на фоне проводимой симптоматической терапии (кислородотерапия, ингаляционная терапия адреналином и/или другими бронхолитическими препаратами) и не требовали отмены и редукции дозы динутуксимаба бета. Функционально значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Однако, обращали на себя внимание кожные реакции и развитие картины острого тонзиллита. Кожные реакции были разнообразны: от единичных петехиальных элементов до распространенной пятнисто-папулезной, уртикарной сыпи и трактовались как аллергические реакции.

В отличие от эозинофилии, тенденции к снижению частоты кожных реакций от цикла к циклу отмечено не было. Как видно из табл.1, частота кожных реакций варьировала от 17,6% до 25%, кожного зуда — от 5,7% до 15%, причем в части случаев данные реакции могли возникать независимо друг от друга.

На разных циклах ИТ у 35% (14/40) пациентов развивалась картина изолированного острого тонзиллита, клинически проявляющаяся наличием симметричных множественных наложений желто-белого цвета, формирующих плотную плёнку с захватом всей поверхности миндалин. Так на первых трех курсах данная картина наблюдалась у 6 пациентов — 14,6% (6/40), 15,8% (6/38) и 16,7% (6/36) соответственно; на 4 курсе — 5 (14,3%, 5/35) и на 5 курсе у 3 (8,8%, 3/34) пациентов. Среди данных пациентов лишь у 21,4% (3/14) клиника тонзиллита наблюдалась на протяжении 3 курсов, у 28,6% (4/14) на протяжении 2 курсов, в половине случаев (7/14) острый тонзиллит наблюдался однократно за все курсы ИТ.

При анализе данных 11 доступных микробиологических посевов из зева (9/14) было выявлено, что наиболее часто встречались такие комменсалы орофарингеальной области, как *S. aureus* (max 10^5 КОЕ/мл), *Str. salivarius* (max 10^7 КОЕ/мл), *Str. mitis* (max 10^5 КОЕ/мл), *H. parainfluenzae* (max 10^5 КОЕ/мл). В ходе изучения доступных анамнестических данных обнаружено, что у 2 пациентов до инициации ИТ уже отмечались эпизоды острого тонзиллита.

Дебют острого тонзиллита выпадал на $11 \pm 7,6$ сутки (разброс от 3 до 32 дней) от начала проведения ИТ динутуксимабом бета и статистически значимо коррелировал ($p=0,035$) с эозинофилией (рис. 1), развивающейся на 14 ± 6 сутки терапии. У пациентов с клиникой острого тонзиллита эозинофилия легкой степени выявлена в 40% случаев ($n=11$), средней степени — 44% случаев ($n=11$), тяжелой степени в 12% ($n=3$) и в одном случае (4%) клиника острого тонзиллита протекала на фоне нормальных показателей эозинофилов крови. Наибольшее повышение эозинофилов в сыворотке крови, сопровождающее острый тонзиллит, зафиксировано на 2 курсе, когда уровень эозинофилов превышал ВГН в 6,1 раза ($Me=3,49$ тыс/мкл), данные приведены в табл.3.

Всем пациентам проводилась местная антисептическая терапия. Эмпирически антибактериальная терапия проводилась в 23,1% (6/26) случаев, в 15,4% (4/26) перорально, в 6,8% случаев (2/26) — внутривенно. В 4 случаях

(15,4%) дебют острого тонзиллита произошел во время проведения антибактериальной терапии по поводу других осложнений, возникших за период госпитализации.

Таблица 3. Уровень эозинофилов у пациентов с клиникой тонзиллита при проведении иммунотерапии

Table 3. The level of eosinophils in patients with tonsillitis clinic during immunotherapy

Показатель	1 курс ИТ (n=6)	2 курс ИТ (n=6)	3 курс ИТ (n=6)	4 курс ИТ (n=5)	5 курс ИТ (n=3)
	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)	Me (Min; Max)
Мах АЧЭ, тыс/мкл	2,91 (0,88;15,88)	3,49 (0,95;8,57)	1,49 (0,7;3,58)	0,8 (0,35;1,1)	1,05 (0,64;2,21)
Мах АЧЭ/N, абс	5,1 (1,3;31,8)	6,1 (1,4;17,1)	2,6 (1,4;5,9)	1,2 (0,7;1,6)	2,1 (0,9;3,2)
День терапии	14 (10;19)	14,5 (3;19)	13 (12;24)	11 (4;32)	14 (4;15)

*Мах АЧЭ – Максимальное абсолютное число эозинофилов

** Мах АЧЭ/N – Отношение максимального абсолютного числа эозинофилов к верхней границе нормы (ВГН)

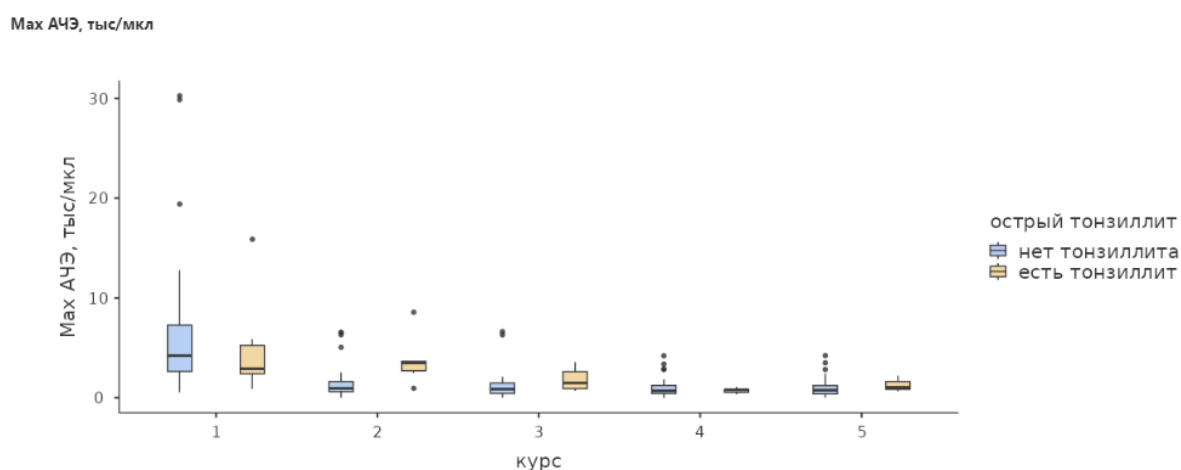


Рисунок 1. Максимальный уровень эозинофилов в зависимости от наличия или отсутствия клиники острого тонзиллита на протяжении 5 курсов иммунотерапии.

Figure 1. The maximum level of eosinophils depending on the presence or absence of an acute tonsillitis clinic during 5 courses of immunotherapy.

Несмотря на превышение референсных значений абсолютного содержания эозинофилов в когорте пациентов с кожными реакциями и зудом, достоверных различий между АЧЭ и нежелательными реакциями установлено не было ($p>0,05$). Статистически значимые различия были получены только в когорте пациентов с клиникой острого тонзиллита ($p<0,05$) (табл. 4).

Таблица 4. Взаимосвязь максимального уровня эозинофилов, в зависимости от развития нежелательных реакций на фоне проведения иммунотерапии

Table 4. Relationship of the maximum level of eosinophils, depending on the development of adverse reactions during immunotherapy

Нежелательные реакции	Me (Min; Max)	
	р	
	АЧЭ, тыс/мкл	АЧЭ/N, абс
Острый тонзиллит	1,94 (0,35;15,9) p=0,035	3,25 (0,7;31,8) p=0,017
Кожные реакции	1,25 (0;30,3) p=0,327	1,85 (0;60,5) p=0,415
Зуд	1,71 (0;12,8) p=0,255	2,1 (0;18,5) p=0,359
Бронхообструктивный синдром	1,01 (0,01;12,8) p=0,305	1,5 (0,01;18,5) p=0,363

Примечание: U-критерий Манна-Уитни с заданным уровнем достоверности 0,95.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту К. в возрасте 6 лет был установлен диагноз первично-множественная НБ правого надпочечника, заднего средостения, 4 стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), М стадия по Международной системе стадирования групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS), а именно — метастатическое поражение костного мозга, костей скелета, лимфатических узлов шеи и забрюшинных лимфатических узлов. При проведении цитогенетического исследования методом FISH была выявлена

делеция 11q23; амплификация гена *MYCN* и делеция 1p36 отсутствовали. Пациент был определен в группу высокого риска по протоколу NB-2004. После проведения индукционной терапии, хирургического вмешательства в объеме забрюшинной лимфаденэктомии, ответ на терапию оценен как очень хороший частичный, за счет сохранения остаточного компонента в заднем средостении. После проведения высокодозной химиотерапии постконсолидационный этап включал в себя проведение ИТ динутуксимабом бета непрерывной инфузией 10 мг/м²/сут в течение 5 курсов продолжительностью 10 суток, в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой

Первый курс ИТ осложнился развитием отеочного синдрома (прибавка в весе на 1 кг, пастозность лица и голеней, задержка жидкости), гипотензии с минимальным систолическим артериальным давлением (АД) 79 мм рт.ст. и диастолическим АД 43 мм рт.ст., инфекционным процессом (энтероколит), сопровождающимся лихорадкой, диарейным синдромом, подъемом острофазовых белков — СРБ до 120 мг/л. Максимальный подъем уровня эозинофилов превышал ВГН в 3,9 раз и составил 2,67 тыс/мкл на 16 сутки. На 11 сутки от начала курса при осмотре оториноларингологом, в связи с периодической лихорадкой неясного генеза в течение недели, выявлена клиника катарального фарингита, проявляющаяся гиперемией слизистой стенок зева без явных жалоб со стороны ЛОР-органов – была назначена местная терапия. Последующий курс ИТ осложнился развитием диарейного синдрома (колит), фебрилитета, тонзиллита на 11 сутки, манифестировавшего болью в горле при глотании. При осмотре ротоглотки слизистая стенок зева и задней стенки глотки гиперемированы, на задней стенке глотки выраженная лимфоидная инфильтрация. Нёбные миндалины гиперемированы, отечны, на левой небной миндалине беловато-желтая пленка, не снимающаяся инструментом. Максимальное АЧЭ до 2,48 тыс/мкл зафиксировано на 15 сутки. По данным микробиологического посева со слизистой зева – *Str. parasanguinis* 10⁴ КОЕ/мл. Эмпирически была инициирована

антибактериальная и местная антисептическая терапия с положительной динамикой в течение 10 дней и постепенным нивелированием картины к следующему курсу.

Последующие курсы ИТ также сопровождались проявлениями тонзиллита в виде стойкой гипертрофии небных миндалин до 2 степени с отёчностью и гиперемией слизистой, сохранением единичных казеозных пробок в лакунах левой миндалины. Снижение max AЧЭ в динамике: 1,66 тыс/мкл, 0,35 тыс/мкл и 1,05 тыс/мкл на 3, 4 и 5 курсах соответственно.

В связи с частыми эпизодами острого тонзиллита в анамнезе (до постановки онкологического диагноза) и течением хронического тонзиллита с периодическими обострениями в процессе специфической терапии было принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме двусторонней тонзиллэктомии. На 12 сутки после начала 5 курса ИТ была выполнена классическая тонзиллэктомия, интраоперационных осложнений не было, течение послеоперационного периода гладкое, послеоперационные осложнения также не отмечались. На момент проведения операции эозинофилии не наблюдалось. По данным гистологического исследования определялась реактивная фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани небных миндалин с выраженной эозинофильной инфильтрацией.

Пациент, описанный в клиническом случае — единственный среди изучаемой когорты, которому была проведена тонзиллэктомия. Полученное гистологическое заключение, а также клиническое течение, отсутствие патогенных микроорганизмов в посевах из миндалин, указывают на инфильтрацию миндалин эозинофилами после проведения ИТ, что может быть расценено как редкая специфическая нежелательная реакция.

Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациента на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания

15.05.2020). Объем публикуемых данных с или законными представителями пациента согласован.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ИТ различными препаратами широко применяется при лечении злокачественных новообразований и является относительно безопасным методом лечения при проведении адекватной сопроводительной терапии и чётком контроле за развитием нежелательных явлений. У пациентов с НБ проведение ИТ GD2-направленными моноклональными антителами является стандартом лечения в первой линии и активно изучается при лечении рецидивов заболевания в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Согласно литературным данным, большинство нежелательных явлений, связанных с терапией динутуксимабом бета, возникают во время введения препарата и исчезают после завершения инфузии, их частота и интенсивность, как правило, уменьшаются к последнему курсу ИТ [5,16]. Основываясь на собственном опыте проведения ИТ динутуксимабом бета пациентам с НБ нами выявлен ряд характерных клинических симптомов, сопровождающихся транзиторным повышением эозинофилов в периферической крови.

В ходе проведения терапии различными иммуноопосредованными препаратами часто наблюдается повышение эозинофилов в сыворотке крови [13]. Так, Scanvion Q. и соавт. отметили, что в ходе проведения ИТ ингибиторами контрольных иммунных точек достаточно часто (57%, 25/37) развивалось повышение АЧЭ крови, сопровождающееся нежелательными явлениями со стороны кожных покровов (n=10), легких (n=4), почек (n=4), печени (n=2) и сердца (n=1). Среди них встречались: эозинофильная пневмония, отек гортани, пятнисто-папулезная сыпь, холангит, нефрит, экзематозный дерматит, псориазиформные и лихеноидные высыпания, буллезный пемфигOID, миокардит, эозинофильные бронхиолит и фасциит [13].

При возникновении гиперэозинофилии необходимо определение её первичной или вторичной этиологии [15]. В нашем исследовании проводилась оценка общего анализа крови всем пациентам перед каждым курсом ИТ. Перед началом очередного курса динутуксимабом бета уровень эозинофилов находился в пределах референсных значений, а повышение эозинофилов в крови наблюдалось между курсами ИТ. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня эозинофилов, встречающееся при проведении ИТ, имеет вторичный (реактивный) характер. Однако, дифференциальный диагноз реактивной эозинофилии широк. Её этиология у пациентов со злокачественными новообразованиями может варьировать от физиологической до патологической [17], в связи с чем необходим тщательный сбор анамнеза, анализ объема и характера проводимой лекарственной терапии и мониторинг инфекционного статуса пациента.

При изучении литературных данных, нами не обнаружены публикации, описывающие данный вид гематологической реакции во время проведения анти-GD2 ИТ. В то же время, в литературе описаны случаи инфильтрации различных органов-мишеней при гиперэозинофилии — сердце, легкие, кожа [18]. Имеются публикации, описывающие редкие органы эозинофильной инфильтрации, такие как желудок, кишечник, миндалины [14,15,19]. В нашем исследовании было показано, что при проведении анти-GD2 ИТ острый тонзиллит является частым осложнением, который выявлялся у 35% пациентов.

У иммунокомпрометированных пациентов в первую очередь необходимо исключить течение инфекционного процесса. В описанной нами когорте пациентов рутинное проведение микробиологических исследований в ряде случаев позволяло выявить орофарингеальные комменсалы, которые могут вызвать инфекционный процесс при условии повышения колонизации. Кроме того, Shoemark A. и соавт. сообщили, что количество эозинофилов в крови

более 0,3 тыс/мкл может быть связано с микробиомом, в котором доминирует *Streptococcus* [20].

При изучении хронического эозинофильного риносинусита Fujieda S. и соавт. установили, что *S. aureus* и его энтеротоксины участвуют в стимуляции системы Th2 (T helper 2 — Т-хелперы 2-го типа), способствуя выработке IgE и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки носовых ходов и околоносовых пазух различными путями. При этом активируется свертывающая система крови и подавляется фибринолитическая система, что приводит к формированию фибриновых наложений в полипах носа [21]. Нельзя исключить подобный механизм развития тонзиллита со схожей локальной клинической картиной и в описанных нами случаях.

Нами выдвинута гипотеза о возможной взаимосвязи между повышенным уровнем эозинофилов в периферической крови и частым развитием клиники острого тонзиллита у пациентов с НБ при проведении ИТ динутуксимабом бета. В результате проведенного анализа выявлены статистически достоверные различия показателей максимального АЧЭ крови в группах пациентов с наличием и отсутствием клиники острого тонзиллита ($p < 0,05$). Также, в описанном клиническом случае эозинофильная инфильтрация небных миндалин подтверждена гистологически, что свидетельствует об органном поражении.

В ходе ретроспективного исследования Yücel Ekici N и соавт. изучено и проанализировано 125 клинических случаев детей, в т.ч. с атопией и течением аллергического ринита, перенесших аденоидэктомию/тонзиллэктомию по поводу гипертрофии аденоидов/миндалин. Обнаружено, что как тканевая эозинофилия (аденоиды/миндалины), так и сывороточная эозинофилия выше у детей с атопией, однако статистически значимой связи между тканевой и сывороточной эозинофилией получено не было [19]. Исходя из этого, можно предположить, что эозинофильная инфильтрация миндалин не является следствием аллергической реакции.

Известно, что максимальная концентрация динутуксимаба бета в плазме достигается в последний день инфузии, а период полураспада составляет восемь суток [22]. Из этого следует, что дебют клиники острого тонзиллита по срокам укладывается в картину возможных нежелательных лекарственных реакций, связанных с его инфузией.

Связывая развивающиеся реакции преходящей эозинофилии, не стоит забывать о таком состоянии, как DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) синдром, характеризующийся лекарственной сыпью, преимущественно макулопапулезной; лихорадкой; периферической эозинофилией и системными симптомами [23,24]. Ряд побочных эффектов ИТ также может совпадать с проводимой симптоматической терапии. Так, некоторые ароматические противосудорожные препараты, а именно фенobarбитал, карбамазепин могут вызывать изолированную гиперэозинофилию, развивающуюся на 2-8 неделе от начала терапии, клинически сопровождающуюся лихорадкой, генерализованной макулопапулезной сыпью, лимфаденопатией, периорбитальным отеком лица [23,25]. Безопасным противосудорожным препаратом является габапентин, применяемый в качестве профилактики развития нейропатической боли при проведении ИТ динутуксимабом бета. Однако, в литературных данных встречаются единичные сообщения о развитии синдрома гиперчувствительности при его применении. Так, Ragucci M.V. и соавт. сообщили о развитии лихорадки, спленомегалии, изменении психического статуса и развитии диффузной зудящей пятнисто-папулезной сыпи, захватывающей ладонные поверхности, переднюю поверхность бедер, грудь и живот. Данная клиническая картина развивалась через 9 дней после терапии габапентином и быстро нивелировалась после отмены препарата [26]. В исследовании Salah N. описан случай гистологически подтвержденной

эозинофильной пневмонии, развившейся спустя 14 дней после инициации терапии габапентином [18].

Ограничениями данного исследования следует признать его ретроспективный аналитический характер, в связи с чем установить какая продолжительность и степень гиперэозинофилии вызовут повреждение тканей у отдельных пациентов довольно затруднительно. Наши результаты показывают, что АЧЭ следует тщательно контролировать во время проведения ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ. На настоящий момент получены убедительные данные о взаимосвязи между развитием острого тонзиллита и эозинофилии во время проведения анти-GD2 ИТ. Однако, необходимо проведение дальнейших исследований изучения роли гиперэозинофилии и определения звеньев патогенеза, участвующих в поражении различных органов и тканей, так как знание побочных явлений терапии моноклональными антителами к дисиаialogанглиозиду GD2 позволит своевременно их распознать и проводить адекватную коррекцию, что в свою очередь обеспечит безопасность и эффективность проводимой ИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном исследовании продемонстрирован ряд нежелательных явлений, развившихся на фоне транзиторной эозинофилии, возникшей при проведении ИТ динутуксимабом бета у пациентов с НБ. Среди них отмечено частое развитие острого тонзиллита, агрессивная клиническая картина которого не соответствовала его бессимптомному течению, а морфологическая картина подтверждала инфильтрацию небных миндалин эозинофилами, что свидетельствовало в пользу неинфекционного генеза данного осложнения. Таким образом, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, проходящими ИТ динутуксимабом бета, с целью своевременного выявления и правильной интерпретации нежелательных реакций.

Источники финансирования. Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding. This study did not have financial support from third-party organizations.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов:

А.В. Быкова — сбор данных, анализ полученных данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы; Н.А. Андреева — сбор данных, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, научное редактирование статьи; Р.С. Оганесян — редактирование текста рукописи; И.В. Сидоров — редактирование текста рукописи; Н.С. Иванов, Д.Т. Уталиева, М.В. Телешова, О.С. Зацаринная, Л.А. Смирнова, Р.А. Моисеенко, Т.В. Страдомская — сбор данных; Д.Ю. Качанов — анализ научного материала, научное редактирование статьи, литературное редактирование; Т.В. Шаманская — разработка дизайна статьи, анализ научного материала, написание текста рукописи, научное редактирование статьи.

Authors contribution:

A.V. Bykova — data collection, analysis of the data obtained, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparation of the list of references; N.A. Andreeva — data collection, design of the article, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, writing the text of the manuscript, scientific editing of the article; R.S. Oganesyanyan — editing the text of the manuscript; I.V. Sidorov — editing the text of the manuscript; N.S. Ivanov, D.T. Utalieva, M.V. Teleshova, O.S. Zatsarinnaya, L.A. Smirnova, R.A. Moiseenko, T.V. Stradomskaya — data collection; D.Yu. Kachanov — analysis of scientific material, scientific editing of

the article, literary editing; T.V. Shamanskaya — development of the article design, analysis of scientific material, writing of the manuscript text, scientific editing of the article.

ORCID:

Bykova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3533-7108>

Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Oganesyan R.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>

Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Ivanov N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Zatsarinnaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

Smirnova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Stradomskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Balaguer J, García Hidalgo L, Hladun R, Márquez Vega C, Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. Target Oncol. 2023 Jan;18(1):77-93. doi: 10.1007/s11523-022-00930-w. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36504394; PMCID: PMC9928814
2. Н.А. Андреева, Е.О. Бездольнова, Д.Ю. Качанов, А.Б. Смирнова, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева, И.Г. Хамин, Т.В. Шаманская. Офтальмологическая токсичность анти-GD2 иммунотерапии

- (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (3): 248-257.
3. Swift CC, Eklund MJ, Kraveka JM, Alazraki AL. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. Radiographics. 2018 Mar-Apr;38(2):566-580. doi: 10.1148/rg.2018170132. PMID: 29528815.
 4. Zafar A, Wang W, Liu G, Wang X, Xian W, McKeon F, Foster J, Zhou J, Zhang R. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. Med Res Rev. 2021 Mar;41(2):961-1021. doi: 10.1002/med.21750. Epub 2020 Nov 6. Erratum in: Med Res Rev. 2022 Jan;42(1):641. PMID: 33155698; PMCID: PMC7906923.
 5. Barone G, Barry A, Bautista F, Brichard B, Defachelles AS, Herd F, Manzitti C, Reinhardt D, Rubio PM, Wieczorek A, van Noesel MM. Managing Adverse Events Associated with Dinutuximab Beta Treatment in Patients with High-Risk Neuroblastoma: Practical Guidance. Paediatr Drugs. 2021 Nov;23(6):537-548. doi: 10.1007/s40272-021-00469-9. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34541620; PMCID: PMC8563639.
 6. Krystal J, Foster JH. Treatment of High-Risk Neuroblastoma. Children (Basel). 2023 Jul 28;10(8):1302. doi: 10.3390/children10081302. PMID: 37628301; PMCID: PMC10453838.
 7. Anderson J, Majzner RG, Sondel PM. Immunotherapy of Neuroblastoma: Facts and Hopes. Clin Cancer Res. 2022 Aug 2;28(15):3196-3206. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1356. PMID: 35435953; PMCID: PMC9344822.
 8. Withycombe JS, Carlson A, Coleman C, Leslie SL, Skeens M, Tseitlin H, Duffy EA. Commonly Reported Adverse Events Associated With Pediatric Immunotherapy: A Systematic Review From the Children's Oncology Group. J Pediatr Oncol Nurs. 2021 Jan/Feb;38(1):16-25. doi:

- 10.1177/1043454220966590. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33111626; PMCID: PMC8822201.
9. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(3):173-178.
10. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1243-1259. doi: 10.1002/ajh.24880. PMID: 29044676.
11. Achbergerová M, Hederová S, Mikesková M, Husáková K, Hrašková A, Kolenová A. Implementation of immunotherapy into the treatment of neuroblastoma - single center experience with the administration of dinutuximab and management of its adverse effects. *Klin Onkol*. 2020 Spring;33(5):372-378. English. doi: 10.14735/amko2020372. PMID: 33108882.
12. Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Iglesias-Cardenas F, Roberts SS, Cheung NV. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody in infants with high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2023 Jan 15;152(2):259-266. doi: 10.1002/ijc.34233. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35913764.
13. Scanvion Q, Béné J, Gautier S, Grandvilllemin A, Le Beller C, Chenaf C, Etienne N, Brousseau S, Cortot AB, Mortier L, Staumont-Sallé D, Morschhauser F, Forestier A, Groh M, Launay D, Hachulla E, Labalette M, Kahn JE, Lefèvre G. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. *Oncoimmunology*. 2020 Apr 7;9(1):1722022. doi: 10.1080/2162402X.2020.1722022. PMID: 32313716; PMCID: PMC7153834.

14. Luo B, Deng C, Hou T, Xu F, Liao Q, Li Y, Wang J. Colon perforation due to cytomegalovirus infection in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jul 23;20(1):238. doi: 10.1186/s12876-020-01381-1. PMID: 32703162; PMCID: PMC7376729.
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Dinutuximab. 2018 Jan 3. PMID: 31644006.
16. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30442501.
17. Cafone J, Ruffner MA, Spergel JM. The Role of Eosinophils in Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jan 7;20(1):1. doi: 10.1007/s11882-020-0895-x. PMID: 31912246; PMCID: PMC9188741.
18. Salah N, Daniel I, Meyer-Krahmer HJ, Thölking G. Eosinophilic pneumonia induced by gabapentin. *Scand J Rheumatol*. 2021 May;50(3):246-247. doi: 10.1080/03009742.2020.1784462. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32803998.
19. Yücel Ekici N, Külahci Ö. Relationship between tissue and serum eosinophilia in children undergoing adenotonsillectomy with allergic rhinitis. *Turk J Med Sci*. 2019 Dec 16;49(6):1754-1759. doi: 10.3906/sag-1904-105. PMID: 31731330; PMCID: PMC7518682.
20. Shoemark A, Shteinberg M, De Soyza A, Haworth CS, Richardson H, Gao Y, Perea L, Dicker AJ, Goeminne PC, Cant E, Polverino E, Altenburg J, Keir HR, Loebinger MR, Blasi F, Welte T, Sibila O, Aliberti S, Chalmers JD. Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort

- Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Apr 15;205(8):894-902. doi: 10.1164/rccm.202108-1889OC. PMID: 35050830.
21. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, Yoshida K, Kidoguchi M, Takabayashi T. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Oct;68(4):403-412. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.002. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31402319.
22. Dinutuximab beta for neuroblastoma. *Aust Prescr*. 2020 Dec;43(6):212-213. doi: 10.18773/austprescr.2020.068. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33363307; PMCID: PMC7738693.
23. Kaur S, Sarkar R, Thami GP, Kanwar AJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2002 Mar-Apr;19(2):142-5. doi: 10.1046/j.1525-1470.2002.00045.x. PMID: 11994179.
24. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, Ciceri F, Castagna A, Colombo G, Dagna L. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 28;2018:9095275. doi: 10.1155/2018/9095275. PMID: 29619379; PMCID: PMC5829361.
25. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(5):468-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x. PMID: 16681635.
26. Ragucci MV, Cohen JM. Gabapentin-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Mar-Apr;24(2):103-5. doi: 10.1097/00002826-200103000-00007. PMID: 11307046.