

Eozinofili ve İlişkili Hematolojik Hastalıklar

EOSINOPHILIA AND RELATED HEMATOLOGICAL DISORDERS: REVIEW

Dr. Abdullah ALTINTAŞ,^a Dr. Şehmus ÖZMEN,^b Dr. Orhan AYYILDIZ^a

İç Hastalıkları ABD, ^aHematoloji BD, ^bNefroloji BD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Özet

Eozinofili primer yada altta yatan ikincil bir nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Total eozinofil sayısı $600/\text{mm}^3$ 'ü geçtiğinde eozinofiliden bahsedilir. Orta ve şiddetli eozinofilinin varlığında spesifik nedene bağlı olmaksızın organ hasarı görülebilir. Primer eozinofilinin yanı sıra familial ve sekonder formlarda da organ hasarı karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda klonal hipereozinofilinin patogenezi daha iyi anlaşılmış, hipereozinofilik sendromun patogenetik olarak farklı varyantları tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eozinofili, hipereozinofilik sendrom

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:711-717

Abstract

Eosinophilia is defined by an eosinophile count of $>600/\text{mm}^3$; it may be primary or secondary due to the underlying cause. End-organ damage may develop in familial form as well as primary or secondary eosinophilia and it may also develop regardless of a specific cause in severe or mild eosinophilia. Recently, the pathogenesis of clonal hypereosinophilia is well recognized and different variants are defined.

Key Words: Eosinophilia, hypereosinophilic syndrome

Eozinofili kanda ve dokularda eozinofillerin artışıdır. Hematopoetik klonal hastalıklar ve sekonder pek çok neden eozinofiliye ve eozinofiliyle ilişkili doku hasarına neden olmaktadır. Bu makalede hematolojik olarak önemli eozinofili nedenlerini inceledik. Hipereozinofilik sendrom (HES) patogenezindeki son yenilikleri aktardık. Kendi klinik pratiklerimizde, eozinofiliyle ilişkili organ hasarına neden olan hastalıklar arasında, Churg-Strauss sendromu (CSS) ve HES ayırıcı tanıda en önemli ve en fazla dikkate alınması gereken hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki kliniko-patolojik antite de hedef organ hasarı açısından son derece benzer sonuçlarla karşılaştığımızdan dolayı CSS'yi de ana hatlarıyla irdeledik.

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Abdullah ALTINTAŞ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD
21280, DİYARBAKIR
draaltintas@dicle.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

Eozinofillerin Yapısı ve Gelişimi

Eozinofiller hematopoietik kök hücreden köken alan, nükleusları iki loblu, bol stoplazmalı, pembemsi-kırmızı belirgin granülleri olan hücrelerdir. Granüllerinde katyonik proteinler (majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin, eozinofil peroksidaz), sitokinler (interlökinler, tümör nekrozis faktör) ve lipid mediyatörler (lökotrien C4) bulunur.¹ Eozinofillerin büyüme ve çoğalmasında en önemli faktör interlökin-5 (İL-5)'tir. İL-5'in yanı sıra, İL-2, İL-3, İL-13, Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (RANTES)' granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör gibi sitokinler ve çeşitli adhezyon moleküllerinin (integrinler, vasküler adhezyon molekülleri) eozinofil trafiğinde etkili olduğu bildirilmektedir.²⁻⁵ Eozinofil granüllerinde bulunan, eozinofil katyonik protein, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve majör bazik protein eozinofillerin normal dokulara ve mikroorganizmalara karşı oluşturduğu toksisiteden sorumlu tutulmaktadır. Total eozinofil sayısı $600/\text{mm}^3$ 'ü geçti-

ğinde eozinofiliden bahsedilir. 600-1500/mm³ hafif, 1500-5000/mm³ orta, 5000/mm³'den fazla ise şiddetli eozinofili mevcuttur.^{1,5} Organ hasarı hafif eozinofilide olağan değildir. Fakat orta ve şiddetli derecedeki eozinofilinin varlığında spesifik nedene bağlı olmaksızın organ hasarı gözlenebilmektedir. Primer eozinofilinin yanı sıra familial ve sekonder formlarda da organ hasarı karşımıza çıkabilmektedir.^{1,5-7}

Eozinofili Nedenleri

Eozinofili familial ve akkiz olarak 2'ye ayrılır. Akkiz form birçok sekonder nedene bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi, nadir olarak primer şekilde, klonal bir hastalık olarak da ortaya çıkabilir. Primer-klonal eozinofili, hematopoetik kök hücrenin kazanılmış anomalileri sonucu ortaya çıkarken, sekonder eozinofilide ise hematopoetik kök hücre normaldir. Kök hücre gelişiminin esas olarak eozinofilik seriye doğru yönlendiği klonal hastalıklarda eozinofilik lösemi tabiri kullanılır. Buna karşın eozinofilik kronik miyelomonositik lösemi, kronik miyeloid lösemi gibi klonal miyeloproliferatif hastalıklarda, eozinofili diğer miyeloid seri hücrelerinin artışına eşlik eden bir bulgudur.⁸ Sekonder formlarda ise eozinofili sitokin aracılı reaktif bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Sekonder nedenler arasında gelişmekte olan ülkelerde parazitik enfeksiyonlar, gelişmiş ülkelerde ise atopi başta gelmektedir.^{3,8} Parazitik enfeksiyonlardan özellikle dokulara invazyon yapan parazitler eozinofili nedeni olarak karşımıza çıkarlar. Bunlar arasında; Şistozomiazis, Strongiloides, Toksokariasis, Fasiolazis, Trişinellosis sayılabilir. İnvazyon yapmayan, daha ziyade intestinal lümeninde saptanan parazitlerin ise dokulara invazyon yapmadıkları takdirde eozinofiliye neden olmaları olağan değildir. Nadiren Borrelia ve İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlarında da eozinofili bildirilmiştir.^{1,3} Tablo 1'de eozinofili nedenleri ve sınıflandırılması görülmektedir.

Familiyal Eozinofili

Son derece nadir rastlanan otozomal dominant geçişli bir durumdur. Bazı olgularda eozinofili

doğumda başlar ve sürekli olarak aynı düzeyde devam eder. Morfolojik olarak değerlendirildiğinde eozinofiller normaldir. Genetik temeli belli değildir. Eozinofiliye neden olan sitokin düzeylerinde ve bu sitokinleri kodlayan genlerde herhangi bir mutasyon tariflenmemiştir. Eozinofil sayısı sabittir ve HES ile karşılaştırıldığında eozinofil aktivasyonu daha azdır, benign bir seyir söz konusudur. Hipereozinofiliye rağmen benign bir seyir gözlenmesi, HES ile ayırıcı tanı dikkate alınmalıdır. Familial eozinofili olgularında serum majör bazik protein ve eozinofil kaynaklı nörotoksin düzeyleri etkilenmemiş aile üyelerine oranla daha yüksekken, HES olgularıyla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen etkilenen aile üyelerinde endomiyokardiyal fibrozis, nöropati gibi eozinofili ile ilişkili organ hasarı bildirilmiştir.^{1,9}

Eozinofilik Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

MDS'de eozinofili gözlenebilir. Literatürde eozinofilik kronik miyelomonositik lösemi, eozinofilik MDS, atipik kronik miyelomonositik lösemi gibi farklı isimlerle adlandırılmıştır. Eozinofili, karyotip analizlerinde 5, 7, 16. kromozom anomalileri ve t(5;12)'nin eşlik ettiği MDS ve kronik miyelomonositik lösemi olgularında saptanmaktadır.^{5,10} Matsushima ve ark.nın yeni tanı MDS'li 288 hastadan oluşan serisinde, 36 (%12.5) olguda kemik iliğinde eozinofil infiltrasyonu gözlenmiş ve bu olguların prognozları diğerlerine göre daha kötü bulunmuştur. Eozinofilinin eşlik ettiği olgularda akut lösemiye dönüşüm daha fazla gözlenmiştir. Eozinofili, 7. kromozom anomalisinde, kompleks karyotip varlığında ve i(17q)'nun eşlik ettiği hastalarda saptanmıştır. Yazarlar MDS'de eozinofili ve bazofilinin varlığının kötü prognoz kriterleri olarak dikkate alınmasını önermektedir. Literatürde dic(1;7) dengesiz translokasyonunun eşlik ettiği, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile klonal eozinofilinin ispatlandığı olgular bildirilmiştir. İL-3, İL-5, GM-CSF gibi eozinofil proliferasyonunda etkili sitokinleri ve büyüme faktörlerini kodlayan genler, 5. kromozom üzerinde kümelenmiştir. Bu kromozomu etkileyen anomalilerin eozinofiliye yol açtığı düşünülmektedir.^{5,10-12}

Tablo 1. Eozinofili nedenleri ve sınıflandırılması.^{1,13}

Familiyal	Toksik reaksiyonlar
Akkiz	Eozinofil miyalji sendromu
Enfeksiyöz ajanlar	Toksik oil sendromu
Parazitik:	İlaçlar
Tropikal Eozinofili	Karbamazepin
Helmint enfeksiyonları:	İL-2
Filariiazis (Wuchereria bancrofti, Brugia Malayi)	GM-CSF
Onkoserkiiazis	Maprotilin
Şistozomiazis	Minosiklin
Paragonimiyazis	Kutanöz Hastalıklar
Fasioliiazis	Atopik dermatit, Kronik idiyopatik ürtiker
Strongyloidiazis	Uyuz, Herpes, Rekürren granüloamatöz dermatit
Trişinozis	İmmünolojik cilt hastalıkları
Hookworm	Eozinofilik sellülit
Askariyazis	Eozinofilik epizodik anjiyoödem
Ekinokokozis	İmmün Yetmezlik Sendromları
Non-parazitik	Wiskot Aldrich sendromu
Koksidomikozis	Atopiyle birlikte Selektif IgA eksikliği
Klamidyal pnömoni	Visseral larva migrans
Kızıl ve pnömokok pnömonisi	Job's sendromu
Kedi tırmığı hastalığı	Nezelof sendromu
Kriptokokozis	X' bağlı kombine immün yetmezlik
HIV, HTLV-II	GVHD
Allerjik Hastalıklar	Kollojen Doku Hastalıkları
Astum (Atopik ve intrinsik, nazal polip, aspirin intoleransı sendromu)	Hipersensitivite vaskülit
Bronkopulmoner Aspergilloz	Churg-Strauss sendromu
Allerjik rinit	Serum hastalığı
Ürtiker	Eozinofilik fasiitis
Atopik dermatit	Sjögren sendromu
Akut ilaç reaksiyonları (İnterstisyel nefrit, kolestatik hepatit, ekfoliyatif dermatit)	Romatoid artrit
Akciğer Hastalıkları	Neoplastik ve Miyeloproliferatif Hastalıklar
Hipersensitivite pnömonisi	Eozinofilik lösemi
Eozinofilik pnömoni	Over kanseri
Loefflerr's sendromu	Lenfoma (T hücreli, Hodgkin hastalığı)
Tropikal pulmoner eozinofili	KML
Bronşiektazi	T-KLL
Kistik Fibroz	AML M4Eo, ALL, MDS
Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz	Solid tümörler
Churg-Strauss sendromu	İdiyopatik hipereozinofilik sendrom
Endokrinolojik Hastalıklar	Anjiyoimmünoblastik lenfadenopati
Addison Hastalığı	Kimura hastalığı
Gastrointestinal Hastalıklar	Sistemik mastositoz
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	Nadir nedenler
Eozinofilik gastroenterit	Kronik aktif hepatit
Allerjik gastroenterit	Kronik diyaliz
Çölyak hastalığı	Akut pankreatit
	Postirradiyasyon
	Hipopituitarizm

Lenfoma ve Hipereozinofili

Hodgkin hastalığı, T hücreli lenfoblastik lenfoma ve erişkin T hücreli lösemi/lenfoma seyri eozinofili gözlenebilir. T hücreli lenfoma olgularında, lenfoma hücrelerinden eozinofiliye

yol açan İL-3 ve İL-5 gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak eozinofili ortaya çıkmaktadır. Lenfomalı olgularda eozinofil sayısı HES'de görülen düzeylere pek çıkmaz. Genellikle hafif bir eozinofili söz konusudur.¹³

Akut Lösemiler ve Eozinofili

Akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoid lösemide (ALL) eozinofili gözlenebilir.⁵ AML-M2 alt tipinde t(8;21)'in eşlik ettiği olgularda kemik iliğinde eozinofil öncülleri artmaktadır. Periferik kanda ise eozinofili daha az gözlenir. Ayrıca İnv(16) veya daha nadiren t(16;16), del (16), t(5;16), t(16;21)'in eşlik ettiği FAB M4 Eo subtipinde de kemik iliği ve daha az oranda olmak üzere periferik kanda eozinofiller artmaktadır. Eozinofil artışının eşlik ettiği AML tiplerinde MDS'nin aksine prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Bu iki subtipden farklı olarak nadiren AML akut eozinoblastik lösemi (AEL) olarak karşımıza çıkabilir. Ancak bu durumda kemik iliği ve periferik kanda çok az eozinofil saptanmasına karşın spesifik olarak siyanid-rezistan peroksidaz ile boyandığında eozinofilik transformasyon gösteren lösemik blastları tanımak mümkündür. Broustet ve Fischkoff tarafından t(10;14)'ün eşlik ettiği gerçek AEL olabileceği düşünülen 2 olgu bildirilmiştir. Kronik eozinofilik lösemi seyrinde, kemik iliğinde miyeloblast artışı ile (>%30) karakterize akut blastik transformasyon gelişimi de söz konusu olabilir. Bazı olgularda bronkospazm ve endomiyokardiyal fibrozise bağlı bulgular tespit edilir. ALL'de eozinofili non-klonal olarak sitokin sekresyonu sonucu ortaya çıkabileceği gibi klonal olarak da [t(5;14) translokasyonu sonucu] karşımıza çıkabilir. Genellikle eozinofili ALL'den önce ortaya çıkar, bazende relapsın habercisi olabilir.^{5,14-17}

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Eozinofili

Kronik miyeloid lösemi de daha belirgin olmak üzere, miyelofibrozis, polisitemia rubra vera ve esansiyel trombositeminin seyrinde eozinofili gözlenebilir.⁵ Literatürde BCR-ABL negatif, t(4;7)'nin eşlik ettiği kemik iliği ve periferik kanda eozinofilinin gözlendiği atipik KML olgusu bildirilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Sistemik Mastositoz

Sistemik mastositoz nadir rastlanan, pluripotent kök hücreden kaynaklanan, klonal, klinik olarak heterojen bir grup hastalıktır. Histopatolojik olarak deri, kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf

düğümü gibi dokularda mast hücre artışı ile kendini gösterir. Olguların %17-43'ünde eozinofili ortaya çıkar. Sistemik mastositozlu olgular eozinofili ile de başvurabilirler. Lenf nodlarındaki eozinofil infiltrasyonundan dolayı agresif mastositoz eozinofilik lenfadenopatik mastositoz olarak da adlandırılmıştır. McElroy ve ark. tarafından sistemik mastositozda kardiyak eozinofilik infiltrasyon tanımlanmıştır.^{5,21-24}

Primer Eozinofili

Eozinofili ve eozinofili ile ilgili organ hasarının gözleendiği HES klinik olarak heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır.¹⁴ HES ile ilişkili organ hasarına benzer tablonun sekonder nedenlere bağlı hipereozinofili sonucunda da ortaya çıktığı bilinmektedir.¹ Organ hasarından sorumlu olan faktör eozinofil degranülasyonu sonucu açığa çıkan majör bazik protein ve eozinofil katyonik protein gibi eozinofil granüllerinden salınan proteinlerdir.¹⁴ İdiyopatik hipereozinofilik sendromun (İHES) ilk olarak Chusid ve ark. tarafından tanımlanan tanısal kriterleri günümüzde de hala kullanılmaktadır.²⁵ Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kronik eozinofilik lösemi ve İHES tanı kriterleri tekrar tanımlanmış olup bu kriterler;

1. Eozinofil sayısının 1500/mL veya daha fazla olması ve 6 aydan uzun süreli devam etmesi
2. Eozinofiliye neden olan klonal hastalıklar ve anormal T hücre popülasyonu da dahil olmak üzere sekonder nedenlerin ekarte edilmesi,
3. Organ tutulumunun bulgu ve semptomlarının olması şeklindedir.

DSÖ'nün önerisi klonalitenin ispatlandığı olguların kronik eozinofilik lösemi, geri kalan olguların ise İHES olarak tanımlanmasıdır.²⁶ Organ tutulumu ve prognoz açısından değerlendirildiğinde geniş bir klinik yelpazede heterojen bir klinik tablo söz konusudur. Tutulan majör hedef organlar cilt, kalp ve sinir sistemidir. Genel olarak tutulumu anjiyoödematöz, ürtikeriyal lezyonlar, eritematöz, pruritik papül ve nodüller şeklindedir. Kardiyak tutulum 3 aşamada meydana gelir. Erken nekrotik evre nadiren semptomatiktir, takiben ha-

sarlı endokardiyumda intrakaviter trombüslerin meydana geldiği trombotik evre gelir. Son olarak meydana gelen fibrotik evrede ise endomiyokardiyal hasar, fibrozis ve atriyoventriküler kapak harabiyeti sonucu konjestif kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkar. Nörolojik olarak hem santral hem de periferik sinir sistemi tutulumu söz konusu olabilir. Tromboembolik ataklara bağlı iskemik olaylar, konfüzyon, ataksi, hafıza kaybıyla karakterize etiyojisi bilinmeyen difüz santral sinir sistemi disfonksiyonu, simetrik veya asimetrik polinöropatiler gözlenebilir. Bunların dışında akciğer, karaciğer, sindirim sistemi, eklemler ve böbrek tutulumuna bağlı çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkar. Klinik ve prognostik olarak heterojenite söz konusudur, çok hafif semptomatik olgulardan hızlı fatal seyirli olgulara kadar değişen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar.^{13,27}

Son yıllarda yapılan çalışmalarla klonal hipereozinofilinin patogenezi daha iyi anlaşılmış, HES'in patogenetik olarak farklı varyantları tanımlanmış, kronik eozinofilik lösemi ise atipik miyeloproliferatif hastalıklar arasında yerini almıştır.

Miyeloproliferatif Varyant Hipereozinofilik Sendrom (m-HES)

M-HES, hastalığın diğer miyeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, artmış vitamin B12 düzeyleri, periferik kanda öncü miyeloid prekürsörlerle karakterize agresif tabiatlı formudur. Kötü prognozlu ve steroid tedavisine dirençlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla klonal m-HES patogenezi daha iyi anlaşılmış, en azından olguların bir kısmından sorumlu olan faktörün 3 farklı reseptör tirozin kinaz geninde aktivasyona neden olan mutasyonlar olduğu gösterilmiştir.^{1,28} Çoğu olguda kriptik 4q12 interstisyel delesyonu, nadiren de t(4;22) (q12;q11) kromozomal translokasyonu sonucu meydana gelen FIP1L1-PDGFRα füzyon geni FIP1L1-PDGFRα(F/P) füzyon proteinine neden olur. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren bu protein m-HES patogenezinde hipereozinofiliden sorumludur. F/P füzyon proteininin neden olduğu olgularda kemik iliği biyopsisinde mast hücre artışı

da gösterilmiştir. Mast hücre kökenli serum triptaz aktivitesinin F/P füzyon proteini gibi klonalitenin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. F/P pozitif olgular, negatif olgulara göre daha kötü prognozlu, eozinofilik kalp hastalıklarına daha yatkın hastalardır. Kromozom 5q33 bölgesinde lokalize PDGFRB geninin 5. kromozomla ilişkili çeşitli mutasyonlar sonucu aktivasyonu belirgin eozinofili ve bazende monositozla karakterize atipik eozinofilik miyeloproliferatif hastalıkların diğer bir nedenidir. Kromozom 8p11 bölgesinde lokalize FGRF1 geninin çeşitli kromozomal partnerlerle eşleşmesi de eozinofilik miyeloproliferatif sendroma neden olmaktadır.^{1,26,28}

Lenfositik Varyant Hipereozinofilik Sendrom (L-HES)

L-HES İL-5 gibi eozinofilopoietik sitokinleri sekrete eden, klinik olarak hafif seyirli, benign klonal T hücre hastalığıdır. Olguların yaklaşık %25'ine neden olur. Th2 tipi sitokin profili söz konusudur. T hücreleri CD3(-), CD4(+)'tir. L-HES olgularında kutanöz bulgular; pruritis, egzema, eritrodermi, anjiyoödem, ürtiker hemen hemen tüm olgularda bildirilmiştir. Bazı olgular T hücreli lösemi veya lenfomalara dönüşebilir. Serum IgE ve IgM düzeyleri genellikle artmıştır.^{1,27-28}

CSS

CSS küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan, eozinofilden zengin, granümatöz inflamasyonudur. Astım neredeyse tüm olguların değişmez bulgusudur. İlk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanmıştır. Genel popülasyonda son derece nadir olarak, milyonda 2.4-6.8 oranında gözlenirken, astım olguları incelendiğinde sıklığı artmaktadır. 1990 yılında Amerikan romatoloji derneği tarafından belirlenen tanı kriterleri;

- 1- Astım,
- 2- Eozinofili >% 10,
- 3- Nöropati; polinöropati veya mononöropati,
- 4- Pulmoner infiltratlar,
- 5- Paranasal sinüs anomalileri,

6- Biyopside ekstravasküler eozinofil infiltrasyonu şeklindedir.

Bu 6 kriterin 4'ünün bulunması halinde CSS tanısı konur. Çeşitli serilerde değişmek üzere olguların yaklaşık yarısında ANCA pozitifliği tespit edilir. Nedeni bilinmemektedir. Fakat inhaler allerjenler başta olmak üzere makrolidler, zafirlukast, steroid kesilmesi, aşılama gibi pek çok tetikleyici ajan başlatıcı faktör olarak bildirilmiştir. HES kliniğinde olduğu gibi kardiyak, nörolojik, gastrointestinal sistem, vasküler yapılar, paranazal sinüsler, böbrek ve hemen her orguda gözlenen akciğer tutulumu ile karşımıza çıkar. HES'de olduğu gibi kardiyak tutulum en önemli ölüm nedenidir. Hastalığın seyrinde allerjik faz, eozinofilik faz ve vaskülitik faz olmak üzere 3 farklı dönem bildirilmiştir. Özellikle eozinofilik fazda HES ile ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Her iki durumda da çeşitli organ hasarları olmasına karşın CSS'de olguların neredeyse tamamında karşımıza çıkan astım tablosu ayırıcı tanı açısından yardımcıdır. HES'de klinik olarak kardiyak tutulum daha ön planda ortaya çıkarken, astım karakteristik olarak gözlenmez. Bazı CSS olgularında nadiren astım tablosu vaskülitik faz sonrasında geç başlangıçlı olabilir. Özellikle bu olgularda HES ile ayırıcı tanı zorluk arz etmektedir.^{9,29-31}

Sonuç olarak; eozinofili ile karşılaşıldığında ilk olarak ayrıntılı hikaye ve fizik muayene ile olgu değerlendirilmelidir. Kullandığı ilaçlar sorgulanmalı, parazitozların tanısı amacıyla; gayta, idrar, balgam, akciğer grafisi, serolojik testler, gerekliyse ince bağırsak ve kas biyopsisi yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene bulgularında astımı destekleyen verilerin varlığında ayırıcı tanıda CSS dikkate alınmalıdır. CSS seyrinde astım hemen hemen tüm olgularda görülen bir bulgu olmasına karşın literatürde bazı CSS olgularında astım tablosunun vaskülitik faz sonrasında geç başlangıçlı olabileceği unutulmamalıdır. Biz kendi klinik pratiklerimizde de CSS ve HES arasında ayırıcı tanıda zaman zaman zorlandığımız olgularla karşılaştık. Primer eozinofiliden şüphelenilen olgularda kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik inceleme yapılmalı, biyopsi materyali sistemik mastositoz tanısı açısından

dan immünohistokimyasal yöntemlerle triptaz ve CD25 ile boyanmalıdır. PDGFRB rearranjanları geleneksel sitogenetik yöntemlerle, PDGFRA rearranjanı ise polimeraz zincir reaksiyonu veya FISH yöntemleriyle araştırılmalıdır. Kutanöz bulguların ön planda olduğu hastalarda L-HES tanısı için altta yatan T hücreli maligniteler, T hücre klonalitesi incelenmelidir. Ayrıca sekonder nedenlere bağlı olsa olguların organ hasarlanması açısından ekokardiyografi, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve gerekliyse histopatolojik olarak tetkik edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tefferi A. Blood eosinophilia: A new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
2. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y, Miura Y, Kasahara T, Kitamura S, et al. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs in vitro survival. IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med* 1988;167:1737-42.
3. Elsner J, Kapp A. The chemokine network in eosinophil activation. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:139-48.
4. Dobrina A, Menegazzi R, Carlos TM, Nardon E, Cramer R, Zacchi T, et al. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells. Eosinophils bind to the cytokine-induced ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late activation antigen-4 integrin receptor. *J Clin Invest* 1991;88:20-6.
5. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203-23.
6. Lin AY, Nutman TB, Kaslow D, Mulvihill JJ, Fontaine L, White BJ, et al. Familial eosinophilia: Clinical and laboratory results on a U.S. kindred. *Am J Med Genet* 1998;76:229-37.
7. Yakulis R, Bedetti CD. Löffler's endocarditis. Occurrence with malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes ('Lennert's lymphoma'). *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:531-4.
8. Bain BJ. Eosinophilia--idiopathic or not? *N Engl J Med* 1999;341:1141-3.
9. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, McMaster ML, Brown MR, Horne M, et al. Familial eosinophilia: A benign disorder? *Blood* 2004;103:4050-5.
10. Hyde J, Sun T. Chronic myelomonocytic leukemia with abnormal bone marrow eosinophils. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1214-6.
11. Forrest DL, Horsman DE, Jensen CL, Berry BR, Dalal BI, Barnett MJ, et al. Myelodysplastic syndrome with hypereosinophilia and a nonrandom chromosomal abnormality dic(1;7): Confirmation of eosinophil clonal involvement by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;107:65-8.

12. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003;101:3386-90.
13. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated disease, chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, et al eds. *Hematology Basic Principle and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.763-86.
14. Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. Proposal for classification, literature review, and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;107:111-7.
15. Lichtman MA, Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Companies; 2001.p.1047-83.
16. Miller KB, Daoust PR. Clinical manifestation of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, et al eds. *Hematology Basic Principle and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1071-97.
17. Rapanotti MC, Caruso R, Bernardini S, Coletti V, Lo-Coco F, De Rossi G. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A case evolving in B-lymphoblastic lymphoma. *Leuk Res* 2005;29:975-9.
18. Duell T, Mittermuller J, Schmetzer HM, Kolb HJ, Wilmanns W. Chronic myeloid leukemia associated hypereosinophilic syndrome with a clonal t(4;7)(q11;q32). *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94:91-4.
19. Rabinowitz I, Larson RS. Chronic myeloid leukemia. In: Greer JB, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 2235-58.
20. Means RT. Polycythemia vera. In: Greer JB, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2259-72.
21. McElroy EA Jr, Phyllyk RL, Li CY. Systemic mast cell disease associated with the hypereosinophilic syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:47-50.
22. Worobec AS, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. In: Greer JB, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004.p. 2285-300.
23. Parker RI, Metcalfe DD. Basophils, mast cells, and systemic mastocytosis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, et al eds. *Hematology Basic Principle and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.p.911-25.
24. Galli SJ, Metcalfe DD, Dvorak AM. Basophil and mast cell and their disorder. In: Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Companies; 2001.p.801-15.
25. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
26. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004;18:734-42.
27. Roufousse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003;54:169-84.
28. Roufousse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;59:673-89.
29. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M Disease of the month. The Churg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-55.
30. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-94.
31. Drage LA, Davis MD, De Castro F, Van Keulen V, Weiss EA, Gleich GJ, et al. Evidence for pathogenic involvement of eosinophils and neutrophils in Churg-Strauss syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:209-16.