

Hipereozinofilik Sendrom ve Hipereozinofili ile ilgili Sendromlar

*Semra DÜNDAR **

Eozinofillerin sirkülasyonda çok fazla artması ile giden haller "Hipereozinofili" genel ismi altında toplanır. Eozinofilinin nedenleri pek çok ve çeşitlidir (7, 14, 15). Bunlar arasında "Hipereozinofilik Sendrom", "Dissémine Kollagen Eozinofilik Hastalık" ve "Eozinofilik Lösemi" ayrılması her zaman kolaylıkla yayılamamaktadır. Hatta bazı otörler her üçünün aynı hastalığın değişik klinik gösterileri olduğunu iler sürerler. Bu yazıda hipereozinofilik sendrom ve diğerleri, benzerlikleri ve ayrıldığı yönler bakımından ortaya koymaya 'alışılmaktadır.

I HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM "HES"(5,6, 10, 11)

Chusid ve arkadaşlarının ortaya koyduğu HES tanı kriterleri şunlardır:

1. Eozinofili $1500/\text{mm}^3$ üzerinde okup, 6 aydan uzun sürer. (Hastalık nedeniyle 6 aydan önce ölüm ortaya çıkmamışsa).
2. Eozinofiliye bağlanan (ya da açıklanamayan) organ - sistem tutulumu veya disfonksiyonu vardır.
3. Parazitik, allerjik veya diğer eozinofiliye neden olan hastalıklar bulunmaz.

Eozinofili oluşumunda önemli bir mekanizma; eozinofilopoetin gibi stimülatör faktörlere cevap olarak eozinofillerin kemik iliğinde yapımının artışıdır.

Bu hastalık dissémine eozinofillik kollajen hastalık, eozinofilik lösemi, idyopatik hipereozinofili, Loefflerin fibroplastik endokarditi adı altında da tanımlanmıştır.

Bu sendromun iki altı grubu vardır :

1. Vaskülit spektrumu (eozinofili ile birlikte)
2. Hiporproliferatif eozinofili spektrumu (neoplastik) (benign veya malign olabilir).

Bütün hastalıklarda dikkatli bir hikâye ve tam bir fizik muayene gerekir.

Laboratuvar Bulguları

Tam kan sayımı, idrar analizi, böbrek fonksiyon testleri, infeksiyöz ve kollajen doku hastalıkları için multipl serolojik testler yapılmalı, akciğer grafisi çekilmelidir. EKG, akciğer fonksiyon testleri, tutulan organların röntgenleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, kromozom analizi gereklidir. Serum vitamin B 12 ve lökosit alkalin fosfatı istenmeli, tutulan organlardan biyopsi yapılmalıdır. Gaitada parazit aranmalı, duodenal tubaj yapılmalı, bakteri, fungus, mycobakteriler için kültürler alınmalıdır. Bunların 3 - 6 ay ara ile tekrarlanması gereklidir. Tablo 1 'de idyopatik HESün ilk klinik değerlendirmesi özetlenmiştir.

Klinik Özellikler

Hastaknn çoğunluğu 50 yaşından yukarı erkekler (% 90) dir. İştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, kuru öksürük, karın ağnsı, göğüs ağrsı nörolojik anormallikler, prurutik raş, kalb yetmezliği bulunabilir. Multipl organ tutulumu mevcuttur. Çoğu hastada lökositoz mevcuttur. Orta derecede normositik anemi, normal trombosit sayısı görülür. Kemik iliği incelemesinde eozinofili bulunur. % 95 hastada kalb tutulumu ve konjestif kalb yetmezliği bulunur. % 40 hastada pulmoner infiltrasyon görülür. 1/3 hastada diffüz natürde nörolojik tutulum görülür. Deride eritematöz veya makülopapüler raşlar bulunur.

1/5 hastada böbrek hastalığı (hematüri, proteinüri) bulunur. Daha sonra hastalığın seyrinde sıklıkla prerenal orijinli üremi görülür. Konjestif kalb yetmezliği ile ilgili olmayan karaciğer hastalığı vakalann % 14 ünde görülür. Hastalarda ortalama ömür bir çalışmada 9 ay bulunmuştur.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi

Tablo 1**Idyopatik hipereozinofilik sendromda ilk klinik değerlendirme**

<u>ORGAN SİSTEM</u>	<u>HİKAYE VE FİZİK</u>	<u>LABORATUVAK İNCELEMESİ</u>
1) Kardiovasküler	Konjestif kalb yetmezliği, angina, mitral yetmezliği, S3 veya S4 gallop	EKG Ekhocardiogram Göğüs grafisi
2) Sinir sistemi	Tranâent iskemik atak veya serebro-vasküler olay, Diffüz santral sinir sistemi disfonksiyonu, periferik nöropati	Serebral angiogram (klinik endikasyon varsa) sinir iletimi sinir biyopsisi
3) Akciğerler	Astmatik nöbetler	Göğüs grafisi, akciğer fonksiyon testleri
4) Karaciğer	Büyükçlük, nadiren ağrı	SGOT, SGPT, Alkalen fosfataz, Skening, Biopsi
5) Dalak	Büyüme, ağrı	Skening
6) Kaslar	Ağrı, halsizlik	CPK, LDH, Aldolaz, Biyopsi
7) Gastrointestinal	Diarhea veya malabsorbsiyon	Radyografiler, biyopsi
8) Deri	Pruritus Angioedema Makulopapuler veya pustular eropsiyon	Biyopsi
9) Böbrekler		İdrar analizi Kreatinin, BUN, Biyopsi

Tablo 2 ve 3'de 50 vakalık bir seride HES semptomu ve bulgularının sıklığı, tutulan organların oranı gösterilmiştir (7).

Tablo 2
HES'da bulgu ve semptomlar (7).

	Hastalar	
	(n = 50)	%
Halsizlik ve yorgunluk	13	26
Öksürük	12	24
Dispne	8	16
Miyalji	7	14
Angioedema	7	14
Döküntü	6	12
Ateş	6	12
Tesadüfen eozinofili bulunuşu	6	12
Rinitis	5	10

Tablo 3
Idyopatik HES'da Organ - Sistem tutulum sıklığı (7).

	Hastalar	
	(n = 50)	%
Hematolojik	50	100
Nörolojik	32	64
Deri	28	56
Kardiovasküler	27	54
Dalak	23	46
Pulmoner	20	40
Karaciğer	16	32
Burun ve sinüsler	13	26
Oküler	9	18
Gastrointestinal	7	14
Lenf nodları	6	12
Kaslar	6	12

Experimental çalışmalar:

Bu sendromdaki eozinofiller ekseriya vakuollüdür. Değişik tip granüller vardır. Vakuolizasyonun erken veya parsiyel degranülasyon sonucu olduğu sanılır. Eozinofillerin bu sendromda normalden daha yüksek oranda IgG için Fc reseptörleri taşıdığı gösterilmiştir. Bu hastalarda normal dokularla reaksiyona giren immüoglobulinlerin varlığına dayanarak immün patogenetik bir mekanizma üzerinde de durulmaktadır. Hastaların immünolojik incelemesinde % 32 hastada dolaşımda immün kompleksler ve % 38 hastada IgE seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Dolaşımdaki T - hücrelerde hafif azalma görülebilir. Serum IgE seviyesi yükselmiş olanlar steroidlere daha iyi cevap verirler. Bir çalışmada HES'da CFU-C kültürlerinde, eozinofil loaltürlerinin sayısı normaldeki gibi bulunmuştur. Diğer bir çalışmada kemik iliği kültürlerinde L1 tipi blastlar görülmüştür (3,4).

Doku hasarının mekanizması:

Kemik iliğinde çok fazla miktarda eozinofil infiltrasyonu miyelofitizik etkiye yol açabilir, özellikle kalb ve sinir sistemi daha ağır tutulur. Doku hasarı ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar. Bunlar sadece dokuların eozinofilik infiltrasyonuna bağlanamaz. Diğer alternatif mekanizmaların da rolü vardır. Eozinofillerin intrasellüler içeriği ve granül içeriği üzerinde durulmaktadır. Hodgkin hastalarında elde edilen lenf nodu homojenatlarının laboratuvar hayvanlarına intraserebral enjeksiyonu neurotoksik etki ortaya çıkarmıştır. Bunun lenf nodlarındaki mevcut eozinofillere bağlı olduğu anlaşılmıştır. Son zamanlarda insan eozinofillerinden bir nörotoksik fraksiyon elde edilmiştir. Eozinofil majör basık protein ve eozinofil katyonik protein üzerinde özellikle durulmaktadır. Bu hastalarda serumdaki majör basık protein konsantrasyonu trakeal epitel hücrelerinde ağır hasara neden olabilir.

Eozinofilik katyonik proteinin in vitro koagülasyon sistemini etkilediği anlaşılmıştır. Bu da sendromdaki rastlanan tromboembolik fenomenlerden (mural trombus ve embolizasyon) sorumlu olabilir.

HES'da kardiopatiyi başlatan lezyonun endokarda olduğuna inanılır. Hasara uğrayan endokard üzerinde platelet trombusu oluşur. Mural trombusu takiben periferik embolizasyon ortaya çıkar. Mural trombus, majör basık proteine sekonder oluşan hiperkoagülabl durumla da ilgili olabilir.

Aşağıda HES'da doku hasar mekanizması şekilleri özetlenmektedir (2).

1. Eozinofillerin doku infiltrasyonu (yer işgal ederek).

2. Eozinofil fonksiyonu ile ilgili hasar.
 - Direkt sitotoksisite.
 - Antibody dependent sellular sitotoksisite.
3. Eozinofil ürünlerine bağlı hasar.
 - İntrasitoplazmik kontentlerin dokulara salınımı.
 - İntrasitoplazmik kontentlerin dolaşıma salınması ve selektif dokularda hasara yol açması.
4. Tromboembolik fenomen.

Endorniyokardial hastalık ile ilgili olarak trombus oluşumu
Hiperkoagülabl duruma bağlı tromboz.
5. Eozinofiliye yol açan hastalığa bağlı hasar oluşumu

HES'DA HEMATOLOJİK SİSTEM (5, 7, 10)

Kemik iliği ve periferik yaymada artmış sayıda eozinofil bulunuşu nedeniyle HES'u hematolojik bir hastalık kabul edenler vardır. Bu nedenle bu sendroma daha önce eozinofilik lösemi ve eozinofilik miyeloz adı da verilmiştir. Eozinofili ve kardiovasküler hastalığı olan hastalarda eozinofili ile birtakım anormallikler bulunmuştur. Bunlar vakuollü ve hipogranülasyon gösteren eozinofillerdir. Bu bulgular tropikal pulmoner eozinofili, astım ve allerjilerde de tanımlanmıştır. HES'da tromboz insidansı yüksek olduğundan eozinofillerin koagülasyondaki rolü de araştırılmıştır. Lösemik eozinofillerde artmış doku faktör aktivitesi saptanmıştır. Ayrıca eozinofillerin plasminogen sentez ve depo yeri olduğu Barnhart ve Riddle tarafından gösterilmiştir. Venge ve arkadaşları, eozinofil katyonik proteinin F XII ile ilgili reaksiyonları arttırdığını, ayrıca ürokinase ile uyarılan plasminogen aktivasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Eozinofillerin koagülasyonu arttırdığı ve fibrinolizi aktive ettiği gösterilmesine karşın, klinik çalışmalarda çok az anormallik bulunmuştur. Bir çalışmada HES'da dissémine intravasküler koagülasyon olduğu gösterilmiştir. Fakat diğer çalışmalarda trombotopeni ve trombosit disfonksiyonuna rağmen normal hemostaz tanımlanmıştır.

HES'da kan eozinofilleri ile yapılan çalışmalarda normal granüositlere göre eozinofillerde fibrinolitik ve proteolitik aktivitenin düşük olduğu gösterilmiştir.

Eozinofiller bir plasminogen aktivatörü olan streptokinaz ile inhibe edilirse, eozinofilik veya proteolitik aktivitede bir artım gözlenmez. Halbuki normal granüositlerin fibrinolitik aktivitesi % 25

artar. Bu, eozinofillerde bulunan plasminogen harcanmış veya eksik olduğunu akla getirir.

Bu sendromun eozinofillerin malign bir proliferasyonu olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Fakat eozinofillerin, gerçekten hücrelerin klonal proliferasyonu sonucu oluştuğunu gösteren spesifik işaretler bulunmadığı için bu düşünce kanıtlanamamıştır. Bu işaretlerin olmamasına karşın HES ve miyeloproliferatif veya miyelodisplastik sendromlar arasında benzerlik mevcuttur. Bazı HES'lu hastalarda Philadelphia kromozomu (+) bulunmaktadır. Değişik kromozom anormallikleri eozinofillerin klonal proliferasyonunu akla getirmektedir.

Mahmoud ve arkadaşlarının çalışmalarında HES'da kanda eosinophilopoietin bulunamamıştır. Bu, polisitemia verada eritrosit kitlesi artmış olmasına rağmen eritropoietinin artmamasına benzer. Proliferasyonun fizyolojik kontrolden çok otonom olduğunu akla getirir. HES hastalarından birinde intermittent polisitemi bulunduğu, flebotomi gerektiği ve polisitemia vera kriterlerini taşıdığı görülmüştür. HES ve eozinofilik lökemia arasında ilgi tartışmalıdır (1, 2, 8, 13, 15). Hastaların bir kısmında blast formasyonu, T - celi lenfoma, histiositik medüller retiküloz geliştiği gösterilmiştir.

Dolaşımdaki eozinofil CFU'lerin in vitro kültürü HES'tu hastaların heterojen grup olduğunu göstermiştir. Bazı hücreler normal hücrelerden ayrılamazken, bazılarında anormal büyüme patterni görülmüştür. Eozinofil serisinin artışına neden olarak, dolaşımdaki progenitor hücrelerde artış veya eozinofil koloni stimulating faktörün fazla yapımı üzerinde durulmaktadır (3,4).

KARDİOPATİ

1936'da Loeffler, ağır eozinofili, lökositoz, konjestif kalb yetmezliği, hepatomegali, splenomegali, mitral yetmezliği üfürümü olan ve otopside her iki ventrikülde yaygın olarak endokarda fibröz kalınlaşma, sol ventrikülde trombüsle giden 2 hasta tanımladı. Buna fibroplastik parietal endocarditis adını verdi. Eozinofiliyi allerjik reaksiyon olarak kabul etti. Kalb yetmezliğini endokardın kalınlaşması sonucu normal diastolik relaksasyonun yapılamamasına bağladı. Bunun daha sonra endomiyokardial fibrosis olarak tanımlanan hastalığa büyük benzerlik gösterdiği anlaşıldı. HES'da endokarda fibröz kalınlaşma, mural tromboz karakteristik bulgulardır. Eozinofillerin miyokardı infiltrasyonu görülebilir. Başlangıç hasarı endokarda olup, sonradan trombus teşekkül eder. Tromboslar AV valvleri tutarsa fonksiyonunu bozarak valv yetmezliğine yol açar. Trom-

büsler koparak pulmoner veya periferik embolilere neden olur. Hasara uğrayan endokardın fibrosisi, sekonder restriktif endomyokardiopati gelişmesiyle sonuçlanabilir (2).

VASKÜLİT SPEKTRUMU

Vaskülitlerin sıklıkla eozinofili ile birlikte oldukları bilinmektedir. Kollejen doku hastalıkları vasküitle birlikte iseler eozinofili görülür. Hipereozinofilik sendromda multiorgan tutulumu vaskülitin özelliğidir. Bu nedenle vaskülit hipereozinofilik sendromda ayrı bir alt gruptur. Vaskülit patogenezini iyi bilinmemektedir. İmmünopatolojik mekanizma üzerinde durulmaktadır. Buna göre damar duvarında immün kompleks presipitasyonu kompleman aktivasyonuna yol açarak eozinofil için kemotaktik kompleman fragmanlarının salınımına neden olabilir.

Diğer bir görüş şudur: Mast hücreleri bilindiği gibi perivasküler dağılım gösterirler. Herhangi bir vasküler patoloji bu hücrelerin stabilitesini bozarak degranülasyona yol açar. Eozinofilotaktik substanslar salınır.

Hepatitis B antijeni, bu tip bir immün kompleks teşekkülüne yol açabilir.

Poliarteritis nodosa, orta çaplı mükşül arterleri tutar. Dalak ve akciğer damarlarını tutmaz. Bu hastalığın bir formunda kanda eozinofili, allerjik angüitis, granlomatozis bulunur. Akciğerlerde astıma neden olabilir. Patolojik olarak bu tip hastalıkta kalbte, akciğerlerde, deri ve sinir sistemindeki ufak damarlarda nekrotizan vaskülit, granüloamatöz inflamasyon bulunur. Ateş ve epikardial tutulum sıktır. Platelet sayısı normal olmasına karşın, purpura ve subkutan nodüller görülür.

Hipersensitivite angüitisi ufak damarları tutar. İlaç (sülfonamid), mikroorganizm (B-hemolitik streptokok, hepatitis B virüsü), endojen substans (Tumor Associated antijen, cryoglobulin) antijenleri ile oluşan immün komplekslerin depozisyonuna bağlanır. Deri, böbrek, sinir sistemi, dalak, kalb, akciğerleri musap eder. Wegener granülomatozu ve lenfoid granüloamatöz gibi vaskülitlerde genellikle eozinofili yoktur.

POLİFERATİF HASTALIK SPEKTRUMU

Neoplastik poliferasyon söz konusudur. Eozinofilikpoliferatif hastalığın olduğuna inanılmaktadır. Klinik seyir kronik granülositik lösemiye benzer. Lökositoz kaidedir. Progressif seyredir. Diğer lösemik durumlarla birlikte olabilir. Eozinofillerde belirgin morfolojik anormallik gözükür. İmmatür form-

lar kanda gözükmez. Kemik iliğinde ise daha sıktır. Miyelofibrosis görülebilir.

Bu hastalarda blastik kriz tanımlanmıştır, ölüm nedeni, yaygın endomyokardial fibrosis ve mural trombüsle giden kardiak tutulumdur. Eozinofillerle doku infiltrasyonu sıktır. % 50 hastada kromozom anormallığı görülür. Philadelphia kromozomu bulunabilir.

Serum vitamin B 12 seviyesinde artış, kronik miyeloid lösemide görülene benzediği gibi, lökosit alkalin fosfat anormallikleri de bulunabilir.

Hastalığın neoplastik natiirde olduğunun kanıtlanması için klonal poliferasyon gösterilmelidir.

Eozinofilik poliferatif hastalıkların klonal natiirünü kanıtlayacak çok az veri mevcuttur.

TEDAVİ

HES kötü prognozo sahiptir. Literatürde değişik raporlarda morbitide ve mortalité oranı yüksek olarak belirtilmektedir. 57 vakalık bir seride ortalama ömür 9 ay ve 3 yıllık ömür % 12 olarak bulunmuştur (7).

Progressif organ - sistem bozukluğu olmayanlar tedavi edilmeyerek 3 - 6 aylık intervallerle yakından izlenmelidir. Organ • sistem disfonksiyonu mevcutsa Prednison 1 mg/kg/gün dozunda başlanır. Daha sonra gün aşırı doza geçilir. Kardiovasküler komplikasyonlar yakından izlenir. Hastalık stabilize olur veya düzelmeye başlarsa Steroid dozu azaltılır.

Kortikosteroide rağmen hastalık ilerlerse, sitotoksik bir ajan olarak hidroksiürea (0,5 - 1,5 gr/gün) ilave edilebilir. Lökosit sayısı 10000/mm³'ün altında tutulmaya çalışılır. Daha az kullanılan sitotoksik ajanlar, siklofosamid, busulfan, methatrexate ve vincristin'dir.

Son zamanlarda okoforez denenmiş ve sonucun iyi olduğu bildirilmiştir. Ancak, lökosit sayısı 100 000/mm³'ten fazla ise uygulanması tercih edilmez. Nadiren kullanılan bir yöntemdir (6).

1981'de yapılan bir çalışmada hastalar klinik ve hematolojik olarak derecelendirilmiş ve tedavi seçimi objektif kriterler bulunmaya çalışılmıştır (12, 14). Tablo 4'de hematolojik değerlendirme, Tablo 5'de klinik değerlendirme ve tedavide alınan cevaplar görülmektedir.

Tablo-4

Hematolojik Değerlendirme Ve Tedavi

Periferik Kan	
Anemi	2
Orta veya ağır eritrosit şekil anomali	1
Trombositoz	1
Trombositopeni	2
Miyeloid dispoiesis ve hipersegmentasyon	1
Bazofili(200/mm ³)	2
İmmatür lökositler	
miyeloblastlar	2
Miyelosit veya metamiyelositler]
Kemik İliği	
Hipersellülarite	
hafif - orta	1
Belirgin	2
Megakaryositlerde azalma	1
Miyelofibrosis	2
Miyeloid dispoiesis	2
Bazofili (%lf)	2
% 5'ten fazla miyeloblast	2
Anormal sitogenetik	2
Vit B 12 yüksekliği	1
Lökosit alkalin fosfat anormallığı	1
Skor: 2,33+0,61	Tedavi gereksiz.
Skor: 3,44 +0,77	Prednisona cevap iyi.
Skor: 15,8 +1,5	Ve daha yüksek ise sitotoksik tedavi gerekli.

Tablo - 5

Klinik Değerlendirme (14)

1. Kardiak Tutulum :	
A) Konjestif kalb yetmezliği	5
B) İletim bozukluğu	5
C) Ekokardiyografi anormallığı	
— Sol ventrikül duvarı > 11 mm	4
— Diğer eko anormallığı	3
D) Angina	3
E) Mitral yetmezliği üfürümü	3
F) Diğer anorm allikler	2
2. Sinir Sistemi Tutulumu:	
A) Diffüz SSS tutulumu	5
B) TIA / CVA	3
C) Periferik nöropati	2
3. Akciğer Tutulumu :	
A) Filmden fibrosis	3
B) Diğer film anormallığı	2
C) Akciğer fonksiyon testleri	2
bozuk veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı.	

4. Hepatosplenik Tutulum:
- A) Hepatomegali 2
B) Anormal karaciğer fonksiyon testi 2
5. Kas Tutulumu :
- A) Anormal biyopsi 2
6. Gastrointestinal Tutulum:
- A) Açıklanamayan kronik diare 1
B) Mukozanın eozinofil infiltrasyonu 1
7. Deri Tutulumu:
- A) Orta ve ağır 2
B) Hafif angioedema 1
8. Renal Tutulum:
- A) Fonksiyonel bozukluk veya anormal biyopsi 3 puan
Klinik skora göre tedavi :
— Steroid tedavisine iyi cevap verenler : 3,33 ± 1,09
ortalama klinik skor.
Steroid tedavisine cevap vermeyenler : 7,78 ± 0,92
ortalama klinik skor.
— Sitotoksik tedaviye cevap vermeyenler : 12,00 ± 1,35
ortalama klinik skor.

II- EOZİNOFİLİK LÖSEMİ

1919'da Griffin, hepatosplenomegali, lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonu olan, konjestif kalb yetmezliğinden ölen, kanda 170 000/mm³ eozinofili bulunan bir hasta tanımladı. Eozinofillerin çoğu segmente, anormal ölçüde büyük granüllü idi. Granül sayısı azdı. Nekropside endokardit ve organlarda eozinofilik infiltrasyon bulundu. Benzer vakalar eozinofilik leukemia, dissémine eozinofilik kollojen hastalık, Leoffler'in endocarditis parietalis fibroplastieası veya hipereozinofilik sendrom olarak adlandırıldı (1, 2, 8, 9).

Eozinofilik leukemia ilk kez 1912 yılında tanımlanmıştır. Fakat böyle bir hastalığın olduğunu şüphe ile karşılayanlar vardır. Eozinofilik lösemi 1961'de Bentley ve Reardon tarafından,

- a) Belirgin eozinofili,
b) Kemik iliği veya periferik yaymada hastalığın seyri sırasında blastların normalin üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır. Otopside kro-

nik miyelositik lösemiye benzer şekilde eozinofilik infiltrasyon görülür.

1969'da yayınlanan bir yazıda eozinofilik lösemi kriteri olarak hepatosplenomegali, lenfadenopati, belirgin eozinofili, anemi, trombositopeninin bir arada bulunuşu kabul edilmektedir. Allerjik, parazitik, kollajen ve diğer malign hastalıklar ekarte edilmelidir.

Eozinofilik lösemi 3 grup altında toplanmıştır:

- a) *Elastik (akut),*
b) *İmmatür,*
c) *Matür form.*

Eozinofilik lösemi için Bentley inkinden daha rijit tanı kriterleri önerenler vardır. Bunlara göre:

- a) *Periferik yayma veya kemik iliğinde immatür formların hakim olduğu belirgin persistan eozinofili.*
b) *Kemik iliğinde blast sayısının % 5'in üzerinde olması.*
c) *Eozinofillerin doku infiltrasyonu.*
d) *Akut klinik seyir (kisa sürede anemi, trombositopeni, enfeksiyon, hemoraji ortaya çıkışı) eozinofilik lösemi tanısı için gereklidir.*

Bu tarife uyan eozinofilik lösemide klinik tablo:

Hastalık erkeklerde daha çok görülür. % 90 hasta erkektir. Orta yaşta siktir. Anemi, nötropeni, trombositopeni bulunur. Akciğerde yer değiştiren infiltrasyonlar, steril endokardit, konjestif kalb yetmezliği bulunabilir. Migratuar tromboflebit ve embolizasyon ölüm nedenini teşkil eder. Konjestif kalb yetmezliği, % 75 vakada, mitral yetmezliği % 49 vakada, kardiomegali % 37 vakada ve EKG'de T (—) ligi % 37 vakada görülmüştür.

Hastalarda klinik nörolojik bulgu olarak, hemiparazi, plözi, koma görülebilir. Bu bulgular direkt eozinofilik infiltrasyon ve multipl trombüslere bağlıdır.

Deride makülopapüler döküntü ve ufak subkutan tümörler bulunur. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, bulantı, kusma, baş ağrısı siktir.

Fizik muayenede hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanabilir.

Patolojik Bulgular

Endokardial fibrosis, miyocardial inflamasyon ve mural trombozdur. Doku hasarı eozinofil ürünlerine

bağlı olabilir. Eozinofilinin, lösemi'nin bir formu mu yoksa reaktif mi (eozinofilik leukomid reaksiyon) olduğunun tayini güçtür. Eozinofili, insanda bir çok tümörlerde görülebilir. Akciğer Ca da eozinotaktik pepfitlerin arttığı bildirilmiştir. Eozinofilinin akut miyeloblastik veya akut lenfoblastik lösemiye eşlik edebileceği veya daha önce görülebileceği rapor edilmiştir. Çoğu zaman sekonder fenomendir. Eozinofilik lösemide eozinofillerde lobulasyon azalır. Sitoplazmada vakulizasyon ve granülasyonda azalma dikkat çeker (8, 9). Fakat bu değişiklikler reaktif eozinofili hastalarda da tanımlanmıştır. Eozinofil ve nötrofil prekürsörlerinde benzer kromozom anormalliği bulunmuş, nötrofil ve eozinofillerde anormal büyük granüller, eozinofillerde Auer cisimciği bulunmuş, biastik faza sıklıkla dönüşüm, eozinofilik lösemnin varlığını desteklemektedir.

Laboratuvar Bulguları :

Lökositöz 50 000 - 200 000 /mm³, periferik yaymada % 60'tan fazla eozinofili vardır (8, 9). İmmatür eozinofilik granüositler eozinofilik promiyelosit, miyelosit ve metamiyelositler bulunabilir. Periferik yaymada muhtül u bu ler bulunabilir, Periferik yaymada multilobuler eozinofiller bulunabilir. Blast hücreleri görülebilir. Kemik iliğinde eozinofili % 30 - 80 arasındadır. Biyopside fibrosis bulunabilir.

Kromozom çalışmalarına anormallik görülür. Fiadelfia (ph) kromozomu (+) olabilir (9).

Tedavi:

Sıklıkla etkisizdir. Değişik kemoterapötik ajanlara cevabı zayıftır. Bazı hastalarda steroid tedaviyle parsiyel remisyon veya geçici tam remisyon görür.

Bazıları hidroksiüre tedavisine cevap verirler. Lökoförezi takiben düzelme olduğu tarif edilmiştir.

III- DISSEMİNE EOZİNOFİLİK KOLLAGEN HASTALIK

İlk kez 1956'da Engfeld ve Zetterstrom tarafından 2 pediatrik hastada tanımlanmıştır. Klinik semptomları, dermatomyositin akut formuna benzer. İlk kan ve kemik iliği çalışmaları inflamasyonla uyumlu iken sonunda kronik veya subakut granülositik veya eozinofilik leukemiya döner (10, 12, 14, 15). Paroksizmal kas güçlüğü, eklem ağrısı, eklemde sertlik, myokard tutulumu, periferik ödem, hipergammaglobulinemia, Coombs (+) liği bulunabilir.

Majör Klinik Bulgular

— *Dermai ödem ve eri tem.*

— *Kaşıntı ve soyulma.*

.....*İskelet kaslarında ağrı ve hassasiyet.*

— *Halsizlik, ağır artralji, eklemlerde sertlik.*

— *Hep atome gali.*

Periferik yaymada normokrom anemi, eozinofili, nötrofilik lökositöz bulunur. Hastalar kalb yetmezliği ve enfeksiyondan ölürlür. Otopside organlarda eozinofilik ve nötrofilik infiltrasyon deri, miyokard ve iskelet kasında yaygındır. Sebebi bilinmemektedir.

Hasta steroidlerden istifade eder. Etiolojide ilaçlara ve bakterilere karşı hiperimmünite, çevresel toksisite üzerinde durulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bentley H H, Reardon A E, Knoedler S P : Eosinophilic leukemia, Am. J. Med. 32: 310, 1961.
2. Benvenisti I) S, Ultman J E : Eosinophilic leukemia, Arm. Int. Med. 71:731, 1961.
3. Bjomson H, Harley J B, Andre - Schwartz J, Fauci A S, Desforjes J F : Peripheral Blood Myeloid Progenitor Cell Cultures in Patients with hipereosinophilic syndrome, Blood,60: 721, 1982.
4. Chilcote R R, Pergament E, Kretchmer R, Mikuta J C: The hipereosinophilic syndrome and lymphoblastic leukemia with extra C -group chromosome and 914 + marker, J. Pediatrics, 101, 37 : 1982.
5. Chusid M S, Dale D C, West B C, Wolff S M : The hipereosinophilic syndrome, Medicine, 54 (1): 1, 1975.
6. Elimann L, Miller L, Rapoport J: Leukopheresis therapy of a hipereosinophilic disorder, JAMA, 230 (7): 1004, 1974.
7. Fauci, A S : The idiopathic hipereosinophilic syndrome, Ann. Int. Med. 97 : 78, 1982.
8. Goldman J M, Najfeld V, Thng, K H : Agar culture and chromosome analysis of eosinophilic leukemia, J. Clin Path. 28 : 956, 1975.
9. Gruenwald H, Kiosoglou K A , Mitus W J, Dameshek W : Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia, Am. J. Med. 39: 1003, 1965.
10. Hardy W R, Anderson R E : The hipereosinophilic syndromes, Ann. Int. Med. 68 (6) : 1220, 1968,
11. Kay A B : Functions of the eosinophil leucocyte, Brit. J. Haematol. 33: 313, 1976.

12. Pierce I E, Hosseinian A H, Constantine A B : Disseminated eosinophilic collagen disease, *Blood*, 29 (4): 540, 1967.
13. Rickles F R, Miller D R : Eosinophilic leukemoid reaction. *J. Ped.* 80 (3): 418, 1972.
14. Schooley R T , Flaum M A, Gralnick H R, Fauci A S : A clinicopathologic correlation of the idiopathic hipereosinophilic syndrome II clinical manifestations, *Blood*, 58 (5): 1021, 1981.
15. Tavassoli M : Eosinophil, eosinophilia and eosinophilic disorders, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 16 (1): 35, 1981.
16. Parrillo J E, Fauci A S, Wolff SM : Therapy of the hiper-eosinophilic syndrome, *Ann. Int. Med.* 89 : 167, 1978.