

Hipereozinofilik Sendrom (Bir Olgu Nedeniyle)

THE IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME (CASE REPORT)

Yavuz BAYKAL*, Salih PAY**, Kenan SAĞLAM**, Bayram KOÇ**, Ersin ODABAŞI**,
Bülent CELASUN****, Mehmet KARAAVVAZ*****, Selahattin ERİKÇİ*****, Fikri KOCABALKAN*****

* Yrd.Doç.Dr. GATA İç Hst. BD,
** Dr. GATA İç Hst. BD,
*** Uz.Öğr. GATA Hidroklimatoloji ABD,
**** Doç.Dr. GATA Patoloji ABD,
***** Yrd.Doç.Dr. GATA Allerji ABD,
***** Doç.Dr. GATA İç Hst. BD,
***** Prof.Dr. GATA İç Hst. BD Başkanı, ANKARA

ÖZET

İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom (HES) aşırı eozinofil yapımı ile karakterize olan lökoproliferatif bir hastalıktır. HES olasılıkla tek bir hastalık olmayıp, bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Bu sendromun farklı yönü kalp dahil spesifik organları tutmasıdır. Biz bu makalede HES ile ilgili bir olgu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Hipereozinofilik sendrom

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:168-171

SUMMARY

The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES) is a leukoproliferative disorder, or more likely disorders, marked by a sustained overproduction of eosinophils. The distinctiveness of the syndrome, in addition to its eosinophilia, is its marked predilection to damage specific organs, including the heart. In this article we presented a case report associated with HES.

Key Words: Hypereosinophilic syndrome

Eozinofili periferik kanda eozinofillerin arttığını ifade eden bir terimdir. Eozinofili tanısı, periferik yaymada %5'ten fazla eozinofil tespit edilmesi, total lökosit göre periferik yaymadan hesaplandığında eozinofil sayısının 0.7×10^9 /L'den fazla olması veya mutlak sayım metodları ile sayıldığında 0.02×10^9 /L'nin üzerinde eozinofil tespit edilmesi ile konur (1). Pratik uygulamada periferik yaymada %5'in üzerinde eozinofil tespit edilmesi oldukça sık bir bulgudur. Bu düzeyde eozinofili genel popülasyonda %10 oranından tespit edilmektedir (1). Eozinofilinin etiolojisini tespit etmek genellikle problem yaratmamaktadır. Tüm eozinofililerin büyük çoğunluğunun atopi ve parazitozlar oluşturmaktadır. Yapılan 47 olgulu bir çalışmada eozinofilinin nedeni olarak %92 oranında atopi ve parazitoz olduğu tespit edilmiştir (2). Biz burada eozinofilinin nadir bir nedeni olan hipereozinofilik sendromun benign bir formunu sunduk.

OLGU SUNUMU

21 yaşında erkek hasta sağ üst kadranda ağrısı ve ateş şikayeti ile polikliniğe müracaat etti. Bu şikayet-

lerinin beş gündür devam ettiğini ifade ediyordu. Hastanın fizik muayenesinde sağ üst kadranda palpasyonla hassasiyet, subikler ve subfebril (37.5°) ateş tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; BK:65.00/ μ L, Periferik yayma: nötrofil %8, eozinofil: %85, lenfosit: %3, %4 manosit, Hb: 15 g/dl, Hct: %48, Kemik iliğinde %60-70 oranında eozinofil %8, eozinofil serinin erken hücreleri ile infiltrate diğer hücreler baskılanmıştı. Batın ultrasonografisinde safra kesesi duvarında hafif kalınlaşma haricinde patoloji tespit edilmedi. KC fonksiyon testlerinde SGOT: 67 (8-40)Ü, SGPT: 78 (5-40)Ü, ALP: 157 (30-94)MÜ olarak tespit edildi. Diğer biyokimyasal tetkikler normal sınırlarda bulundu. Gaitada parazit yumurtası tespit edilmedi. Kas enzimleri ve kas biyopsisi normal olarak değerlendirildi. IgE düzeyi 550 KU/L (81-100 KU/L) tespit edildi. Karaciğer iğne biyopsisinde portal alanlarda, safra kanalı küllerinin içinde ve çevresinde yoğun eozinofil infiltrasyonu izlendi. Klinik takip esnasında iki kez ürtiker atağı oluştu. Bu ataklar eozinofilinin azaldığı dönemde ortaya çıktı. Ataklar esnasında total BK ve eozinofil sayısında artış tespit edilmedi. Bu ürtiker atakları yaklaşık 24 saat sürdü. Kliniğe yatışının 15. gününde total BK göreceli olarak normale indi. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri yaklaşık 40 gün sonra normal sınırlara döndü.

Geliş Tarihi: 31.3.1995

Yazışma Adresi: Dr. Yavuz BAYKAL
GATA İç Hst. BD
Etlik, ANKARA

TARTIŞMA

İdiopatik hipereozinofilik sendrom (HES) aşırı eozinofil yapımı ile karakterize olan lökoproliferatif bir hastalıktır. HES olasılıkla tek bir hastalık olmayıp bir hastalık grubunu ifade etmektedir (3). HES genellikle erkekleri etkileyen bir hastalıktır. Erkek /Kadın oranı: 9/1'dir. Hastalık en sık 20-30 yaşları arasında izlenmektedir. Nadiren çocuklarda da görülmektedir. Sebebi belli olan diğer eozinofillerden HES'un farkı, başta kalp olmak üzere organ tutulumunun olmasıdır. HES'un tanısı için üç temel özellik tanımlanmıştır. 1) 6 aydan daha uzun süren eozinofili (>1500/L) olması, 2) Eozinofili yapacak bir neden tespit edilememesi 3) Organ tutulumuna ait semptomların ve bulguların olmasıdır (3).

HES'da eozinofil yüzdelerine göre organ tutulumu şöyle sınıflandırılmaktadır (4): I) %80-100 oranında eozinofili: Retinal lezyonlar, endomiyokardiyal tutulum, tromboembolitik olaylar. II) %50-80 oranında eozinofili: Deri tutulumu, lenf ve dalak tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, yapısal semptomlar (anoreksi, kilo kaybı, ateş, terleme) III) %20-50 oranında eozinofili: (Akciğer tutulumu, böbrek tutulumu, gastrointestinal tutulum, eklem tutulumu). Bizim olgumuzda; Lökositoz ile birlikte eozinofili (total lökosit: 65.000/ μ L, %85 eozinofili) 15 gün sürdü. Daha sonra total lökosit sayısı 8.000/ μ L'e düştü ve bunun %12'si eozinofildi. Biz olgumuzda bu düzeyde eozinofili yapacak bir sebep bulamadık. Olgumuzda kardiak tutulumu ait bir bulgu olmamasına karşın sağ üst kadranda ağrısının olması ve karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması nedeniyle KC iğne aspirasyon biopsisi yaptık. KC biopsisinde tüm portal alanın ve safra yollarının eozinofiller ile infiltrte olduğunu tespit ettik. Bu bulgular ile hastamıza HES tanısı koyduk.

HES'da total lökosit sayısı genelde <25.000/ μ L ve eozinofil oranı %30-70 arasındadır. Bazen total lökosit >90.000 / μ L olarak tespit edilir. Lökosit sayısının bu kadar yüksek olması prognozun kötü olduğunu gösterir. Periferik yaymada eozinofiller matur görünümde olmasına rağmen bazı morfolojik anormallikler gözlenir. Eozinofillerde granül sayıları ve granül hacimleri azalır, sitoplazmik vakuoller ve nüklear hipersegmentasyon izlenir. Bazen nötrofil ve bazofil gözlenebilir. Lökosit alkalin fosfatı yüksek olabilir. Olguların %50'sinde anemi gözlenir. Periferik yaymada eritrositler damla şeklinde ve nükleuslu olarak izlenebilir. Kemik iliğinde %30-60 oranında eozinofil görülür ve sola kayma vardır. Olguların %40'ında splenomegali tespit edilir. Splenomegalili hastalarda hipersplenizm nedeniyle anemi daha da belirginleşir ve trombositopeni görülebilir. Bizim olgumuzda total BK sayısı 60.000/ μ L, periferik yaymada %85 eozinofil, %12 nötrofil ve %3 lenfosit tespit ettik. Eozinofillerin granül sayıları azalmış ve sitoplazmik vakuoller içermektedir. Kemik iliği %60-70 oranında eozinofilik seri hücrelerinden oluşmaktaydı.

HES'da organ tutulumu önemlidir. En sık olarak da kalbin tutulduğu bilinmektedir. Kalp tutulumu 3 evrede oluşmaktadır. 1) Akut nekrotik evre: Ortalama olarak 5.5 haftalık zaman süresinde oluşmaktadır. Bu dönemde klinik ve laboratuvar olarak tanı konulamamaktadır. Patolojik olarak; bu evre endokardium ve miyokardiyumda eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu, miyokardiyal nekroz ve de eozinofilik mikroapseler ile karakterizedir. 2) Trombotik evre: Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 10 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Hasara uğramış endokardiyumda tromboz oluşmaktadır. HES'da trombolitik olayların diğer bir sebebi de muhtemelen aşırı miktardaki eozinofil katyonik proteindir (EKP). EKP peroksidaz pozitif granüller içinde eozinofillerden salgılanan ve eozinofillere özgü olan bir proteindir. Faktör 12'nin aktivitesini artırarak pıhtılaşma zamanını kısalttığı düşünülmektedir. Trombotik olaylara neden olarak ortaya atılan diğer faktörler yine eozinofil proteinlerinden olan majör basic protein (MBP) ve eozinofil peroksidazdır (EPO). Hem MBP, hem de EPO peroksidaz pozitif granülleri içinde yer alan eozinofil proteinleri olup trombosit agregasyonunu artırıcı fonksiyonları vardır (4). 3) Fibrotik evre: Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 24.5 aylık bir süre geçtikten sonra fibrotik evreye geçilmektedir. Fibrotik evrenin gelişmesinde EKB, EPO, MBP ve eozinofil protein x veya eozinofil derived nörotoksinin (Epx/EDN) önemli rolleri olmaktadır. Bilindiği gibi bu proteinlerin hepsinin sitotoksik aktiviteleri vardır. EKP'nin sitotoksik aktivitesinin dışında insan fibroblastlarında glikozaminoglikan yapımını arttırdığı bilinmektedir (3,4). Progresif olarak ortaya çıkan skar dokusu kordoendonealarda kısalmaya ve buna bağlı mitral yetmezlik ve triküspit yetmezliğine neden olmaktadır. Endokardiyum ve miyokardiyumdaki aşırı fibrozis ise restriktif kardiyomiyopatiye yol açmaktadır.

Olgumuzda kalp tutulumu ait bulgu yoktu. Endokardiyumdaki trombus plaklarını görüntülemek ve restriktif kardiyomiyopati sonucu oluşacak diyastolik fonksiyon bozukluğunu tespit edebilmek için iki kez ekokardiyografi yapmamıza rağmen herhangi bir bulgu tespit edemedik. Biz bunu hastalığın erken safhasında olmasına veya aşağıda açıklayacağımız gibi prognozu iyi olan bir formda olmasına bağlarız. Hastanın ekokardiyografik kontrolleri devam etmektedir.

HES'da nörolojik tutulumda önemlidir. Yapılan çalışmalarda üç ayrı tipte nörolojik bulgu oluşmaktadır.

1) Tromboemboliye bağlı bulgular: HES'da endokardiyumun zedelenmesi ve eozinofil proteinlerinin katkısıyla trombusa eğilim artmaktadır. Sol ventrikülde oluşan bu trombusların beyin çeşitli damarlarını tıkanması sonucu embolik tipte serebrovasküler aksedanlar oluşmaktadır. 2) Merkezi sinir sisteminin tutulmasına ait bulgular: HES'lu hastalarda çeşitli tip ensefalopati bulguları tespit edilir. HES'da davranış bozuklukları, konfüzyon, ataksi, hafıza kaybı, üst motor nöron hastalığı

gibi bulgular ortaya çıkabilir. HES'da merkezi sinir sistemi bulgularının fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır (3). 3) Periferik nöropati: Nörolojik bulguları olan hastaların yaklaşık yarısına periferik nöropati gözlenir. Simetrik veya asimetrik sensoriyel polinöropati, miks polinöropati, pür motor nöropati, mononöritis multipleks ve radikulopati tipinde periferik nöropatiler gözlenebilir. Denervasyona bağlı kas atrofisi oluşabilir. Periferik nöropatinin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Bizim olgumuzda nörolojik bozukluk tespit edemedik.

HES'da en sık etkilenen organlardan biri de deridir. Olguların yaklaşık %50'sinde cilt bulguları ortaya çıkmaktadır. Başlıca iki tip cilt bulgusu izlenir. 1- Anjiödematöz ve ürtikeriyal lezyonlar, 2- Eritematöz, pruritik papul ve nodüller. Anjiödem ve ürtiker gelişen hastaların prognozları iyidir. Bu hastalarda kardiyak ve nörolojik tutulum olmamaktadır. Anjiödem ve eozinofili ile birlikte olan bu grup hastaları farklı bir sendrom olarak da tanımlayan yazarlar vardır. Episodik anjiödem ve eozinofili denilen bu sendrom; anjiödem, ürtiker, ateş ve belirgin eozinofili atakları ile karakterizedir. Bu ataklar 7-10 gün sürmektedir. Organ tutulumuna ait bulgular yoktur. Ataklar esnasında anjiödem bağlı kilo artışı (%6-18 oranında) izlenebilir. Bu tarz tutulumu olanlarda 20 yıllık takipte herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir (5).

Bizim olgumuzda başlangıçta cilt bulgusu olmamasına karşın, hastanın klinikte takibi esnasında iki kez ürtiker atakları izlenmiştir. Eozinofili atağının 15 gün sürdüğü göz önüne alınırsa hastamızın kliniği epizodik anjiödem ile birlikte eozinofil tablosuna kısmen uymaktadır. Fakat ürtiker ve anjiödem atakları prognozun iyi olduğunu göstermesine karşın olgumuzda organ tutulumu mevcuttur. Bu nedenle olgumuz tam olarak epizodik anjiödem ve eozinofili klinik tablosuna uymaktadır. Organ tutulumu olmasına rağmen kısa sürede tablonun düzelmesi, kardiyak ve nörolojik tutulum olmaması, olgumuzun yine de HES'in hafif formuna girdiğini düşündürmektedir.

HES'da akciğer tutulumuna ait semptomların nedeni farklıdır. Bu semptomlar; konjestif kalp yetmezliğine, pulmoner tromboemboliye ve direk eozinofillerin infiltrasyonuna bağlı olabilir. HES'da yaklaşık %40 oranında akciğer tutulumu rapor edilmektedir. Solunum sistemi ile ilgili en sık semptom kronik, persistan kuru öksürüktür.

Bu semptomun nedeni eozinofillerin akciğerlere infiltre olmasıdır. Olguların çoğunda radyolojik olarak bulgu tespit edilmez. Akciğer infiltrasyonu olguların %14-28'inde gözlenir. İnfiltrasyon diffüz veya lokal olabilir. Yapılan biyopsilerde akciğer parankiminin eozinofiller ile infiltre olduğu gösterilmiştir. Daha ileri dönemlerde pulmoner fibrozis gelişmektedir.

Bizim olgumuzda akciğer tutulumuna ait semptom, fizik muayene ve radyolojik bulgu tespit edilmiştir.

HES'li hastalarda göz bulguları da ortaya çıkmaktadır. Göz tutulumu ile ilgili en sık semptom bulanık görmedir. Floresan anjiyografide asemptomatik olanlar dahil olguların %50'den fazlasında koroidal anormallikler tespit edilmiştir. Yama tarzında ve gecikmiş dolum ve da retinal arter anormallikleri başlıca patolojik bulgularıdır. HES'da retinal arteritis gelişmesine rağmen bulguların çoğu mikroemboli ve lokal trombozlarla bağlıdır. Bizim olgumuzda göz bulgusu tespit edemedik.

HES'da atralji ve artrit gibi romatolojik bulgular tespit edilebilmektedir. Bunun dışında bazı olgularda Raynaud fenomeni ortaya çıkabilmektedir. Bizim olgumuzda nonspesifik atralji şikayetleri olmasına karşın artrit ve Raynaud fenomeni yok.

HES'da çeşitli tipte gastrointestinal sistem tutulumu olmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde diare izlenmektedir. Eozinofili gastritis, gastroenteritis, enterokolitis veya kolitis izlenmektedir (6). KC tutulumu kronik aktif hepatit ve Budd-Chiari sendromu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nadiren pankreatit ve sklerozon kolanjit formunda gastrointestinal tutulum gözlenmektedir. Özellikle eozinofili koleksistitinin oldukça nadir olduğu ve günümüze kadar bu tip tutulumu olan sadece 10 olgu yayınlanmıştır (7,8). Bu olguların hepsinde ortak özellik karın ağrısı, sarılık, ateş gibi kolestaz semptom ve bulguları ile birlikte periferik eozinofili olmasıdır. Hem eozinofili gastroenterit, hem de koleksiti olgularında spontan iyileşme bildirilmektedir (7,8). Bizim olgumuzun en önemli özelliği; klinik olarak sağ üst kadranda ağrısı, subikter, biyokimyasal olarak transaminazlar ve alkalen fosfatazda artış ile seyretmesidir. Bu veriler ile yaptığımız KC iğne biopsisinde, tüm portal alanları, safra kanalları ve çevresi eozinofil infiltrasyonu ile dolu olarak bulunmuştur. Bu eozinofil infiltrasyonunun yanı sıra nadir olarak mononükleer hücreler de izlenmekteydi. Biz olgumuzda kolanjitin yanı sıra koleksiti tablosununda mevcut olduğu kanaatine vardık. Çünkü batın ultrasonografisinde safra kesesinin duvar kalınlığının arttığını tespit ettik. Safra kesesi içinde ise kolelitiazisi düşündürülen hiporokolojen lezyon tespit edemedik. Olgumuzun diğer bir ilginç yönü de kolestaz semptom ve bulgularının 45 gün içinde eozinofilin ortadan kalkmasıyla birlikte tamamen düzelmesiydi. Biyokimyasal düzelmenin yanı sıra patolojik düzelmenin takibi için ikinci biyopsi yapılacaktır.

HES'li hastalarda çeşitli immünolojik bozukluklar tanımlanmıştır. Dolaşan immün kompleksler, IgE düzeyleri artmaktadır. ANA ve LE hücresi negatiftir. Bunların içinde en önemlisi olguların %38'inde belirgin derecede yüksek tespit edilen IgE'dir. IgE'nin yüksek tespit edildiği HES'un alt grubu genelde tedavi gerektirmez. Eğer tedavi edilirse kortikosteroid çok iyi cevap vermektedir. Sonuç olarak IgE düzeylerinin yüksek olması prognozun iyi olduğunu göstermektedir. Bizim olgumuzda da IgE düzeyleri belirgin yüksek tespit edilmiştir. Bu haliyle prognozun iyi olacağını düşünmemiz mümkündür. Gerçekten olgumuzda en önemli organ tutulumu olan kalp ve nörolojik tutulum yoktur. Fakat bunun yanında belirgin

karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olmuş kolestatik tipte bir KC tutulumu vardır. Bizim olgumuz iyi prognoz kriterlerini taşımasına karşın hastalığın başlangıcında organ tutulumuna ait bulgu mevcuttur. Kalp ve nörolojik tutulumuna ait semptom ve bulguların olmaması bu organların tutulmadığını göstermez. Belki bu organlara da yapılabilecek biyopsiler daha erken tanı koymaya yardımcı olacaktır. Burada ilginç olan nokta 15 gün kadar süren bir eozinofili atağının iyi prognostik kriterleri taşımasına rağmen organ tutulumuna neden olmasıdır. Fakat eozinofil sayısının çok yüksek olduğu da unutulmaması gereken önemli bir noktadır. Biz bu haliyle olgumuzun HES'nun prognozu iyi olan farklı bir formu olduğunu düşünmekteyiz. Bu kanıya ürtiker tipinde cilt bulgularının olması IgE düzeyinin yüksek olması, organ tutulumuna ait semptom ve bulguların tedavisiz düzelmesi sonucu vardık. Eozinofil sayısı normale indiği için herhangi bir tedavi uygulanmaksızın, hastamız takip edilmektedir. Bu takip programı tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği, kardiyak muayene, ekokardiyografi, nörolojik muayene, deri bulguları yönünden dermatolojik muayene, KC fonksiyon testleri ve ultrasonografik muayeneden oluşmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Athens JW. Variations of leukocytes in disease in wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Lea and Febiger Comp. 1993.
2. Teo CG. Evaluation of the common contitions associated with easinophilia. J Clin Pathol 1985;38:305.
3. Weller PF, Bublely GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood. 1994;8:2759.
4. Venge P, Bergstrand H, Hakansson L. Neutrophils and eosinophils in, Kelley WN, Harris Ed, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology. WB Saunders Comp. 4th ed. 1993;269.
5. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs, O'Connel EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. N. Engl J Med 1984;310:1621.
6. Sawaya SM, Misk RJ, Aftimos GP. Eosinophilic gastroenteritis: Report of two cases and comment on the literature. Evr-J-Surg 1992;158:439.
7. Felman RH, Sutherland DB, Conklin JL, Mitros FA. Eosinophilic Cholecystitis. Dig Dis Sci 1994;39:418.
8. Grauer L, Padilla VM, Bouza L, Barkin, Barkin JS. Eosinophilic Sclerosing Cholangitis associated with hypereosinophilic syndrome. Am J Gastroenterol 1993;88:1764.