

İDİYO PATİK HİPEREOSİNOFİLİK SENDROM

Ali KOKULUDAĞ*, Ender TERZİOĞLU*, Filiz SEBİK*, Mehmet ÖZKAHYA**,
Hayri ÖZSAN**, Mustafa AKIN***, Gül YÜCE****, Tomris KABAKÇI*

Ege Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji Bilim Dalı*
Ege Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı**
Ege Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı***
Ege Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı****

ÖZET

Yaklaşık üç yıldır konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedeniyle izlenmekte olan hastaya, kliniğimizde yapılan tetkikler sonucu idiyopatik hipereosinofilik sendrom (HES) tanısı kondu. Hastanın KKY semptomları ve karaciğer sirozu HES'a bağlandı. Uygulanan tedavi sonrası hastanın KKY semptomları geriledi ve genel durumu düzeldi. Nadir görülmesi, kalp ve karaciğer tutuluşu olmasına ve hipereosinofiliye yönelik tedavi görmemesine rağmen, üç yıl gibi uzunca bir yaşam süresine sahip olması nedeniyle olgu ilginç bulunarak sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: İdiyopatik hipereosinofilik sendrom, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu

SUMMARY

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) was diagnosed in a patient who had been followed with the diagnosis of congestive heart failure (CHF) for three years. CHF and hepatic cirrhosis were due to HES. The patient has responded to corticosteroid therapy. HES is a rare condition. The patient was presented, because he both had cardiac and hepatic involvement and he was able to survive for three years even though he didn't have any specific treatment for HES.

Key words: Idiopathic hypereosinophilic syndrome, congestive heart failure, hepatic cirrhosis

İdiyopatik hipereosinofilik Sendromu (HES), eosinofillerin aşırı yapımı sonucu periferik kanda ve kemik iliğinde eozinofili ile karakterize nadir görülen myeloproliferatif bir hastalıktır (1,2). HES'in tanı kriterleri; 1) altı aydan daha uzun süre devam eden 1500/mm³'den fazla eosinofili. 2) eosinofili için başka bir etyolojik sebebin olmayışı. 3) organ tutuluşu bulgularının olmasıdır (1).

Hipersinofili yapan sebepler: Paraziter hastalıklar (Toxoplasmosis, amebiasis, enterobiasis, malaria); Allerjik hastalıklar (allerjik rinit, astma bronşial, ürtiker); Myeloproliferatif hastalıklar (HES, Hodgkin hastalığı, lenfoma, eozinofilik lösemi, KML); Deri hastalıkları (büllöz pemfigoid, psöriasis); Konnektif doku hastalıkları (hipersensitivite vaskülit, Churg-Strauss sendromu, romatoid artrit); İmmün yetmezlik hastalıkları (selektif IgA eksikliği,

hiper IgE sendromu Wiscot-Aldrich sendromu); Toksik nedenler (L-Triptofan, toksik yağ sendromu) ve Addison hastalığı (3).

HES'da sinir sistemi, pulmoner, hepatosplenik, kas, deri, renal ve gastrointestinal tutuluş görülebilmekle birlikte, kardiyak tutuluş morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (2). Olguların yaklaşık %75'inde kardiyak tutuluş görülebilir (4). Tutuluş daha çok biventriküler olup, en sık rastlanan semptomlar KKY'ne aittir. Histopatolojik bulgular; endokardial fibrozis, miyokardial inflamasyon, mural trombüs ve olguların ancak %38'inde saptanan eosinofil infiltrasyonudur. Papiller kas disfonksiyonu sonucu mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği gelişebilir. Tanıda ekokardiografi oldukça yararlıdır. Sol ventrikül serbest duvar kalınlığının artması, sol atrium transvers çapının artması, pe-

rikardial efüzyon, sol ventrikül kompliansında azalma ve diastolik dolumda azalma önemli ekokardiyografik bulgulardır (4).

HES'da karaciğer tutuluşu mortalite ve morbiditede az rol oynar. Bununla beraber birinde karaciğer sirozu olan, kronik aktif hepatitli 4 erkek HES olgusu bildirilmiştir (5). Mortalite ve morbitideyi etkileyen bir diğer tutuluş da santral sinir sistemi tutuluşudur (2).

HES 'da doku hasarından sorumlu tutulan faktörler eosinofillerden salgılanan major bazik protein, eosinofilik katyonik protein, eosinofilden derivate nörotoksin ve eosinofilik peroksidaz ile H₂O₂ arasındaki reaksiyondan oluşan oksidantlardır (6,7,8). Tedavide kullanılan steroidlerin eosinofil sayısında belirgin düşmeye sebep olmadan klinik düzelme oluşturması, buna karşın hidroksiürenin eosinofil sayısını düşürmesine rağmen yetersiz klinik yanıt oluşturması da olayın eosinofil sayısından çok eosinofillerden salgılanan mediatörlerle ilişkili olduğunu gösterir (2).

HES'in konvansiyonel tedavisinde kortikosteroid ve hidroksiüre kullanılır. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgulara alfa interferon önerilmektedir (9).

OLGU

30 yaşında erkek hasta karın ve bacaklarında şişlik, nefes darlığı, kaşıntı, halsizlik yakınmaları ile 14.07.1992 tarihinde yatırıldı. Hastanın ilk defa 3 yıl önce bacaklarında şişlik ve nefes darlığı yakınması başlamış. Bu süre içinde romatizmal kalp hastalığı tanısı ile takip edilen hastaya kardiyotonic, diüretik ve arada şikayetleri çoğaldığında romatizmal aktivasyon düşüncesi ile kısa süreli kortikosteroid tedavisi uygulanmış. Son zamanlarda yukarıdaki şikayetlerinin artması ve ekokardiyografide mitral ve triküspit yetmezliğine ek olarak vena kava inferiorunda

trombus şüphesi olması üzerine Behçet Hastalığı ön tanısı ile hastanemize sevk edilmiş. Hastanın alışkanlıkları arasında 4 yıldır 1 paket/gün sigara ve 8 yıldır 350ml/gün rakı içme öyküsü var.

Fizik bakıda; boyunda venöz dolgunluk, akciğerlerin dinlenmesinde tek tük ronküsler, kalbin dinlenmesinde aritmi komplet ve mezokardiak odakta 1-2/6 dereceden sistolik üfürüm, karında belirgin assit, umbilikal herni, 3cm hepatomegali, (++++) pretibial ödem ve her iki bacakta yaygın varisler ve staz dermatitine ait pigmentasyon artışı saptandı.

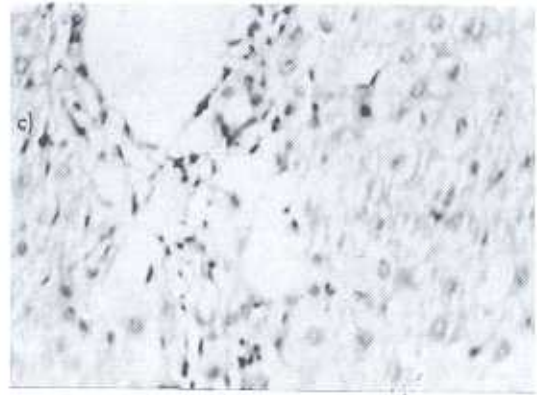
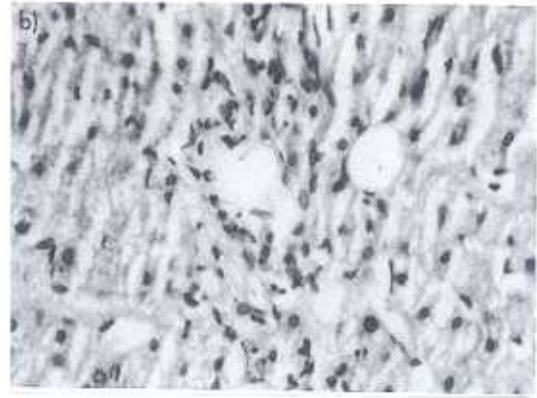
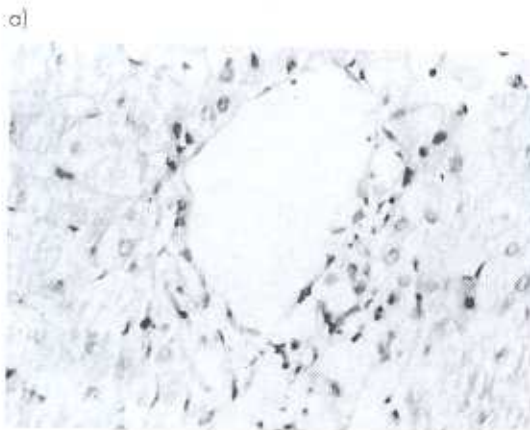
Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon 19mm/saat, lökosit 12300/mm³ Hb %10gm hematokrit %33, trombosit 195000/mm³ periferik yayma: %65 eosinofil, %20 nötrofil, %13 lenfosit; %2 monosit, eritrositler normositer normokrom, trombositler normal kümeler halinde, eosinofil morfolojisi normal. Total eosinofil sayısı 6200/mm³. Kemik iliği ponksiyonunda myelositer serinin %60'ından fazlasını eosinofiller ve prekürsörleri oluşturuyor, diğer seri elemanları normal. Kemik iliği biopsisinde myelofibrozis saptanmadı.

Kan biyokimyasal incelemelerinde açlık kan şekeri, kan lipidleri, iyonlar normal sınırlarda, üre %51-88mg, kreatinin %1.1-1.7mg arasında, kreatinin klirensi 33mm/dakika, tekrarlanan idrar tetkikleri normal bulundu. SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz, bilirübinler minimal sapsmalar dışında normal sınırlar içinde saptandı. Kan proteinleri ve protein elektroforezi normaldi. Serum bakırı, alfa 1 antitripsin, LDH, CPK normal sınırlarda bulundu. Serum demirinde ve demir bağlama kapasitesinde hafif azalma mevcuttu. Ferritin normal, Folik asid 24 nanogram/ml (N: 3-17), Vitamin B12 1396 pikogram/ml (N: 200-950) idi.

İmmunolojik incelemelerinde IgG %2410mg (N: 800-1800), IgA %353 mg(N:100-490), IgM %335mg (M: 50-350), IgE 27 KIU/L (N: 0-100), romatoid faktör, anti nükleer antikor, anti-tiroglobulin, anti-mikrozomal antikorlar, Coombs testleri menfi, C³ ve C⁴ normal bulundu. İntradermal deri testleri negatif, PPD 15mm, Pikür testi menfi ve HBsAg, HBcIgM, Anti-HBc Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-CMV IgM olumsuz olarak saptandı.

Parazitolojik incelemelerde defalarca yapılan gaita tetkiklerinde ve safra tubajında parazit saptanmadı. Serolojik olarak toksoplazmosis ve kisti hidatik ekarte edildi.

Gastroenteroloji yönünden yapılan incelemelerde; üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal bulundu. Ösafagus varisleri yoktu. Rektosigmoidoskopide iç hemoroidler saptandı. Batın ultrasonografisinde yaygın serbest sıvı, minimal splenomegali bulundu. Batın bilgisayarlı tomografisinde asit dışında patoloji saptanmadı. Laparoskopide makronodüler karaciğer sirozu gözlemlendi. Eksuda karakterindeki asitin sitolojisinde bol miktarda eosinofil saptandı. Yapılan biyopsilerde; karaciğerde yaygın eosinofil infiltrasyonu ve siroz (Şekil 1) midede antral gastrit ve eosinofil infiltrasyonu, ösafagusta kronik ösafajit saptandı.

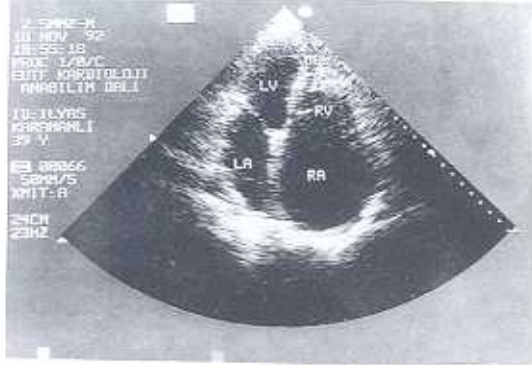


Şekil 1. a,b,c: Karaciğerde vena centralis çevresinde biloblu eosinofillerin yoğun infiltrasyonu. Hematoksilen Eosin 40X11, 440.

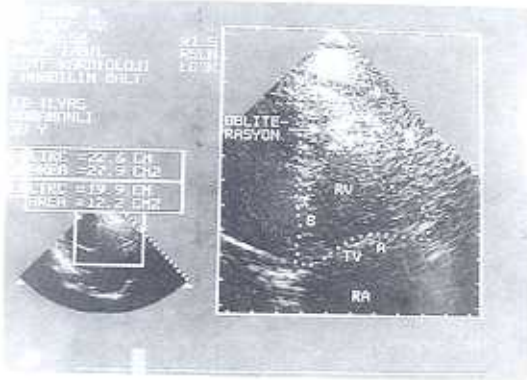
Kardiyovasküler sistemin incelemesinde; EKG'de orta ventriküler cevaplı atrial fibrilasyon ve yaygın T menfiliği, telekardiografide kardiyomegali saptandı. Hastanın ekokardiografisinin, basınç ölçümlerinin ve anjiyografisinin değerlendirilmesinde büyük bir sağ atrium, 1-2. derece mitral ve triküspit yetmezliği, sağ ventrikülde apeksde trombus ile uyumlu kaviteyi küçülten oluşum ile restriktif tipte kardiyomyopati saptandı (Şekil 2). Dopler ultrasonografide vena kava inferiora trombus saptanmadı. Endokard biopsisinde

normal endokard ve miyokard hücrelerinde hipertrofi bulundu.

a)



b)



Şekil 2. Ekokardiyografide apikal dört boşluk görünümü (a) ve sağ yapıların büyütülmüş görünümü (b)

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif ve obstruktif karakterde bozukluk, bronkoalveoler lavajda %62 makrofaj, %3 polimorf, %20 lenfosit, %15 eosinofil saptandı.

Deri biyopsisinde; eosinofilleri de içeren az sayıda perivasküler infiltrasyon, endotelde belirginleşme ve perivasküler ödem saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kliniğimizde yatırılarak ayrıntılı olarak incelenen ve 5 ay süreyle takip edilen hastaya li-

teratürdeki tanı kriterlerine uygun olarak idi-yopatik hipereosinofilik sendrom tanısı konmuştur (1).

Hasta hematolojik olarak değerlendirildiğinde malign bir özellik saptanmamıştır. Hastamızın NIH serisine göre düşük hematolojik skora sahip olması da bunu desteklemektedir (1).

Hastanın konjestif kalp yetmezliği, mitral ve triküspit yetmezliği, teledaki kardiyomegalisi, EKG'deki atrial fibrilasyonu ve yaygın T menfiliği, restriktif kardiyomyopati ile uyumlu basınç trasesi, ekokardiyografide ve anjiyografide saptanan sağ ventrikül kavitesini küçülten oluşum HES'in kardiyovasküler tutuluşuna ait bulgulardır (4). Olguların %38'de saptanabilen eosinofil infiltrasyonu bizim olgumuzda bulunamamıştır. Hastanın geçmişinde akut eklem romatizmasına ait hikayenin olmaması, restriktif bulguların saptanması nedeniyle romatizmal kalp hastalığından uzaklaşmıştır. Hastanın kardiyovasküler bulgularının mevcut tedaviye kortikosteroid eklenmesi ile hızla düzelmesi de bunun dolaylı bir bulgusu olarak kabul edilebilir. Eosinofilik endomyokardial hastalığı olan hastalarda endokarda ve miyokarda immuno-histoşimik yöntemler ile aktive eosinofiller ve major bazik protein, eosinofilik katyonik protein gibi endomyokardiyal fibrozise yol açan granül proteinleri gösterilmiştir (6).

Karaciğer sirozu HES'da zaman zaman rapor edilmiştir (5). Hastamızda viral markerların olumsuz olması, alkol alınımı olmasına rağmen biyopside yaygın eosinofil infiltrasyonu olması nedeniyle karaciğer sirozu HES'e bağlanmıştır. Olgumuzda karaciğer sirozunun biyokimyasal bulgularının olmayışı ilginçtir. Ayrıca assitin sitolojisinde ve mide biyopsisinde eosinofillerin saptanması da olgumuzda

gastrointestinal tutuluşun göstergeleridir.

Hastanın tedavisinde kullanılan 30mg/gün metil prednisolon ve 1gm/gün hidroksiüre ile eosinofil sayısında 1900/mm³'e kadar azalma

oldu. Hastanın şikayetlerinin ve bulgularının kontrol altına alınmasına rağmen eosinofilinin devam etmesi nedeniyle hastada alfa-interferon kullanılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood* 1981; 58: 1012-20.
2. Schooley RT, Flaum MA, Gralnick HR, Fauci AS. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical Manifestations. *Blood* 1981; 58: 1021-6.
3. Franklin AZ. Eosinopenia and eosinophilia. In: Williams WJ, ed. *Hematology*, fourth Edition. New York: McGraw-Hill Publishing Company, 1991; 845-9.
4. Parrillo JE, Borer J, Henry W, Wolff S, Fauci AS. The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. *Am J Med* 1979; 67: 572-82.
5. Crofty B, Kopelman R, Kaplan M. Hypereosinophilic syndrom association with chronic active hepatitis. *Digestive Disease and Sciences* 1988; 33: 233-9.
6. Tar PC, Ackerman SJ, Spry CJF, Dunnette S, Olsen EGJ, Gleich GJ. Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet* 1987; 643-7.
7. Gleich G, Frigas E, Loegering D, Wassom D, Steinmüller D. Cytotoxic Properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123: 2925-7.
8. Wassom D, Loegering D, Solley G, et al. Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. *J Clin Invest* 1981; 67: 651-61.
9. Zielenski R, Lawrence WD. Interferon-alpha for the Hypereosinophilic syndrome. *Ann intern Med* 1990; 113: 716-8.