

BİR İDİOPATİK HİPEREZOZİNOFİLİK SENDROM VAKASI

Atilla ATEŞ (*) • Bahattin ÇOLAKOĞLU (*) • Murat DAL (*) • Cemil TAŞÇIOĞLU (*) • Fusun ERDENEN (*)
• Settar ÖZTÜRK (**) • Süleyman YALÇIN (*) • Ayтуğ AKKOR (*)

ÖZET: İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom'un temel özelliklerinin bulunduğu ve tanısı deri, burun mukozası, karaciğer biyopsilerinin patojetkiki l nulan bir vaka unulmuştur. Bu vaka, literatürde İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom'a ait vaka serilerine nadir rastlanması yönü ile de ilgi çei bulunmuştur.

SUMMARY: A case having the basic features of Idiopathic Hypereosinophilic syndrome is presented. It is diagnosed by the pathological examination of the biopsies from the skin, mucosa of the nose and liver. The case is thought to be interesting, because Idiopathic Hypereosinophilic syndrome is rarely found in the literature as case serials.

GİRİŞ

İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom (IHS), periferik kanda ve kemik iliğinde yüksek derecede eozinofili ve çeşitli organların eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Tanı kriterleri: 1. Periferik kanda eozinofil sayısının 6 aydan daha uzun süre 1500/mm³'ün üzerinde seyretmesi, 2. Eozinofilinin bilinen diğer sebeplerinin bulunmaması, 3. Organ infiltrasyonuna ait belirti ve semptomların mevcudiyeti olarak özetlenebilir.

IHS'a 20-50 yaş arasında ve erkeklerde daha sık rastlanır. Başlangıç semptomları, halsizlik, yorgunluk, adale ağrıları, ateş, anjioödem olabilir. Daha sonraları eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ile karakterize spesifik organ tutulumuna ait belirti ve semptomlar ortaya çıkar (1,3). Hepatomegali, splenomegali, kardiyak üfürümler, çeşitli deri lezyonları, öksürük, diyare, artralji ve abdominal ağrı sık rastlanan semptom ve bulgulardır. IHS'da kardiyak tutulma oldukça yaygın olup, morbidite ve mortalitenin temelini oluşturur (10). Kardiyak hastalığın ortaya çıkışında endokardiyal fibrozis, müral trombüs oluşumu ve miyokard iltihabı etkili olur (8).

Nörolojik tutulma; periferik nöropati, embolik ve trombotik olaylara bağlı fokal veya diffuz santral sinir sistemi dis-

fonksiyonu meydana getirebilir. IHS'da diğer organ sistemlerinin tutulması söz konusu olabilir.

VAKA

S.A. isimli 25 yaşındaki erkek hastamız 18.11.1992 tarihinde 422 klinik protokol numarası ile tetkik ve tedavi amacıyla yatırılmıştı. Şikayetleri vücutta şişme, nefes darlığı, karın şişkinliği, halsizlik, çabuk yorulma idi. İlk defa 6-7 yıl önce yüzde ve göz kapaklarında zaman zaman şişmeler başlamış. 1-2 yıl sonra tüm vücudunda yaygın şişmeler ortaya çıkmış. 7-10 gün kadar süren bu şişme atakları kendiliğinden geçiyor ve ortalama ayda bir kere tekrarlıyormuş. 4 yıl önce bu şişmelere nefes darlığı, çabuk yorulma, karında şişkinlik şikayetleri ilave olmuş. Müracaat ettiği hastanede "Kalp Yetersizliği" tanısı ile kardiyotonik ve diüretik tedavi uygulanmış, ancak şikayetlerinin devamı üzerine Erzurum Tıp Fakültesi'ne yatırılmış. Yapılan tetkiklerinde "Alerjik Vaskülit" ön tanısı konulan hasta ileri tetkik ve tedavisi için kliniğimize gönderilmiş.

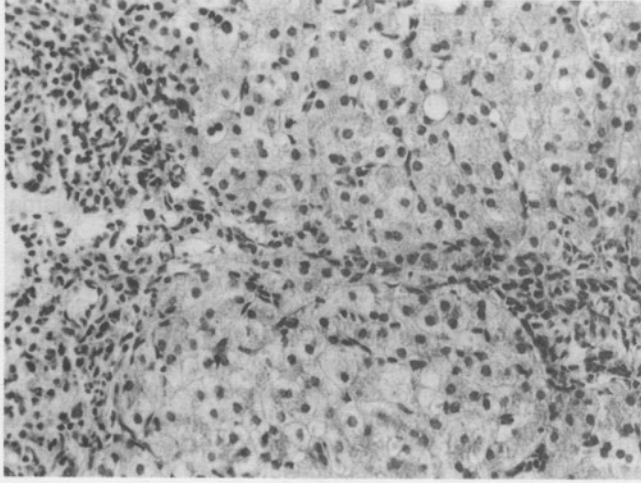
Hastamızın öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde obesite, yüzde, bacaklarda ve deride ödem, dermografizm, 0.5-1.5 cm. çapında birkaç tane aksiller adenomegali, pozitif hepatojuguler reflü, 12 cm. hepegali, 4 cm. splenomegali, sağ bacak lateralinde ve sol bacak medial bölgede duyu kusuru tesbit edildi.

Laboratuvar incelemelerinde, sedimantasyon 96 mm/

* İstanbul Üniv. İst. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı

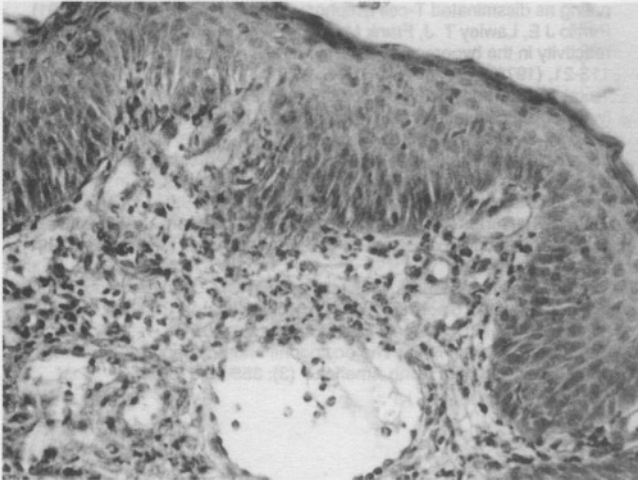
** İstanbul Üniv. İst. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı, Çapa-İst.



Resim 1. Karaciğer portal bölgede ve fibroz septumla ayrılmış lobuluslar arasında eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (H.E. x 310)

saat, Hb % 12 gr. Hct % 36, eritrosit sayısı 4.150.000, Lökosit sayısı 27.470, Trombosit sayısı 124.000, Lökosit formülünde eozinofil polimorf nüveli lökosit oranı % 56 olarak bulundu. İdrar tetkikinde bir özellik yoktu. Kan biyokimyasında özellik olarak Albümin % 1.9 gr., Globulin % 5.2 gr., Protein Elektroforezinde Albümin % 1.9 gr., Globulin % 5.2 gr., Protein Elektroforezinde Albümin % 27.3, Gamma globulin % 56.2; Immunoglobulinlerin kantitatif tayininde IgG, IgM, IgE düzeylerinde artma; Immuno elektroforezde IgG'nin hakim olduğu poliklonal gammopati tesbit edildi. Kanın bakteriyolojik incelemesinde Anti HBs pozitif olarak bulundu. Akciğer grafisi ve EKG'de önemli bir bulgu yoktu. Ekokardiyografik tetkikte, sol atrium ve sağ kalpte hafif genişleme, orta derecede triküspid yetersizliği, hafif mitral yetersizliği bulguları görüldü. Kalbin manyetik rezonansla tetkiki normal idi. Karın ultrasonografi ve CAT tetkiklerinde hepatosplenomegali dışında patolojik bulgu görülmedi. Toraks CAT tetkiki normal olarak bulundu.

Kemik iliği aspirasyonunda, hücreden zengin kemik iliği ve % 31 oranında eozinofil polimorf nüveli lökosit tesbit edil-

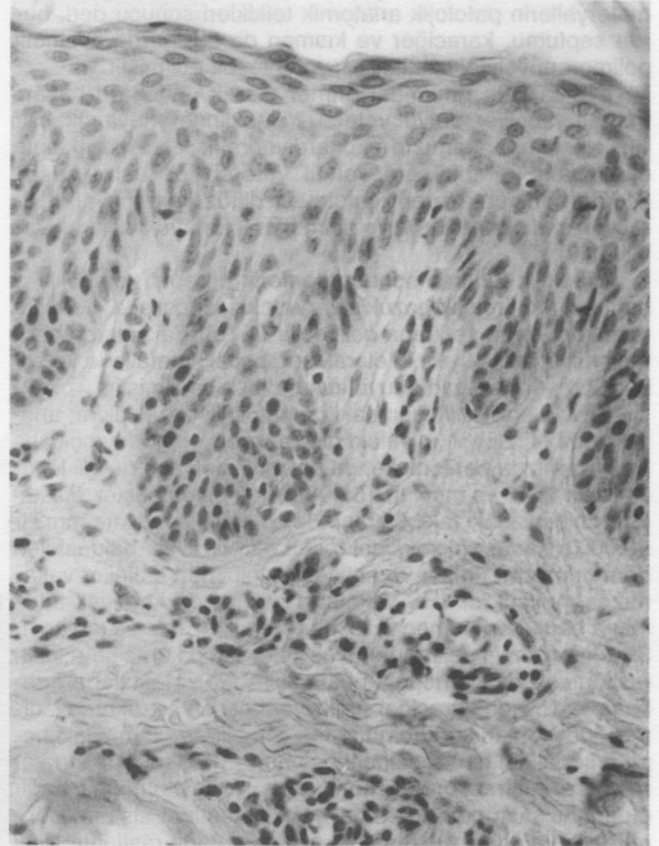


Resim 2. Burun mukozasında yüzeyde çok katlı yassı epitel örtüsü, subepitelyal alanda ektazik damarlar içerisinde ve stromada yoğun eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (H.E. x 310).

di. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde (ponksiyon No. 18.157/92), lobüler ve portal yapının eozinofillerden ileri derecede zengin olduğu; portal alanlardan parenkim içine uzanan, fibroblastik elemanlardan fakir, hafif liften zengin bağ dokusu gelişmesi meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca hepatositlerde serpintili sıkça rastlanan yağ vakuolleri ile eritrositten zengin sinüsoidlerde bolca eozinofil polimorf nüveli lökositlerin bulunduğu karaciğer doku kesitleri görülmüştür (Resim 1).

Burun mukozasından alınan materyal makroskopik olarak 5.0x0.4x0.3 cm. ölçülerinde grimsi, pembe renkte düzensiz bir parça şeklindeydi (Prot. No. 4445/92). Mikroskopik incelemede özellikle submukozada yaygın eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu saptandı (Resim 2). Tanı "Eozinofillerden zengin iltihap" olarak bildirildi.

Deriden alınan materyalin tetkikinde, (Prot No.3934/92) özellikle damarlar çevresinde daha belirgin olmak üzere eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görüldü (Resim 3). Transbronşial akciğer biyopsisinde yer yer eozinofil polimorf nüveli lökositlere rastlandı. Sağ kalpten alınan endokard biyopsisinde özellik yoktu.



Resim 3. Derinin dermis tabakasında özellikle damarlar çevresinde daha belirgin olarak eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (H.E. x 310).

TARTIŞMA

İlk defa 1879 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanan eozinofil polimorf nüveli lökositlerin, solunum ve sindirim sistemi mukozaları ile deride yaygın olarak bulunması, bu hücrelerin konağı dış çevreden gelen zararlı etkenlere karşı

koruduğunu düşündürmüştür (11). Eozinofil polimorf nüveli lökositler özellikle doku invazyonu yapan parazitlere karşı kanda artar ve antikora bağımlı hücrel sitotoksiste veya komplemana bağlı mekanizmalarla parazite bağlanıp, sitoplazmik enzimleri ile paraseti öldürür (10,11). Kanda eozinofil polimorf nüveli lökositler parazitos dışında çeşitli allerjik hastalıklarda (Astma, rinit, allerjik bronkopulmoner aspergiloz), deri hastalıklarında (Atopik dermatit, büllöz pemfigoid, uyuz), bağ dokusu hastalıkları, malign hastalıklar ve immün yetersizlik sendromlarında (Hiper IgE Send., selektif IgA yetersizliği, Wiscott-Aldrich Send.) artabilir (10,11). Eozinofil polimorf nüveli lökositlerin toksik etkili en önemli mediatörleri major bazik protein ve eozinofilik katyonik proteindir (10).

IHS'da eozinofil polimorf nüveli lökositlerin hem periferik kanda ve kemik iliğinde artışı hem de organ infiltrasyonu karakteristiktir (6). Yapılan araştırmalara göre organ sistem tutulması ortalama olarak, hematolojik tutulma % 100, nörolojik tutulma % 64, deri % 56, kardiyovasküler tutulma % 54, dalak % 46, akciğerler % 40, karaciğer % 32, burun ve sinüsler % 26, gözler % 18, gastrointestinal sistem % 14, lenfoid dokular % 12, adale sistemi % 12 şeklindedir (1,3).

Vakamızda yapılan çeşitli organ biyopsileri ve alınan materyallerin patolojik anatomik tetkikleri sonucu deri, burun septumu, karaciğer ve kısmen de akciğerde eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu tesbit edilmiştir.

IHS'da kalb tutulması primer olarak endokard hasarı, tromboemboliler, valvül yetersizliği şeklinde ortaya çıkabilir (9). Nitekim, vakamızın ekokardiyografik tetkikinde kalpte dilatasyon ve triküspid valvül yetersizliği tesbit edildi. IHS'da solunum sistemi tutulması diffüz interstisyel infiltrasyon, pulmoner fibroz ve pulmoner infarktüs şeklinde olabilir (3,8).

Nörolojik tutulma sonucu periferik nöropati, embolilere bağlı fokal nörolojik bozukluklar, ataksi, spastisite, hemiparezi, konfüzyon ve koma gelişebilir (1,10). Vakamızda periferik nöropati ile uyumlu olarak sağ bacak lateralinde ve sol bacak medial bölgede duyu kusuru tesbit edilmiştir.

IHS'da eozinofili dışındaki hematolojik bozukluklar; anemi, trombositopeni, miyeloid displazi şeklinde ortaya çıkabilir. Vakamızda periferik kanda eozinofil polimorf nüveli lökosit oranı % 56 ve mm^3 'te 15.508 olarak bulunmuştur. Hastanın kliniğimizdeki takibi sırasında eozinofil sayısının mm^3 'te 50.000'e kadar yükseldiğini tesbit ettik. IHS'da bulunabilen dermografizm, ürtiker ve anjiödem gibi deri belirtiler vakamızda mevcut idi. IHS vakalarının çoğunda kardiyak tutulmaya bağlı hepatomegali tesbit edilebilir. Keza vakaların 1/3'ünde eozinofil polimorf nüveli lökositlerin karaciğere infiltrasyonu ve kronik hepatit bulunabilir (2,4). Hastaların ortalama % 15'inde karaciğer fonksiyon testleri bozuktur. Nadiren Budd-Chiari sendromuna rastlanabilir. Vakamızdaki hepatomegalinin hem eozinofil polimorf nüveli lökositlerin karaciğere infiltrasyonuna hem de kardiyak tutulumla bağlı olduğunu düşündük. IHS'da gastrointestinal sistem, böbrek, göz ve adale tutulmasına nispeten nadir rastlanır. Nitekim vakamızda bu organlara ait tutulma bulguları mevcut değildi. IHS'lu hastalarda zamanla lenfoblastik lösemi veya T hücreli lenfomaya dönüş olabilir (5,7).

IHS'lu tedavi edilmeyen olguların çoğu yıl içinde kaybedilir. 3 yıllık sürvi % 12 civarındadır. Organ disfonksiyonu göstermeyen vakalar 3-6 aylık aralarla kontrol edilerek izlenir. Organ fonksiyon bozukluğu varsa Prednisolon (PRD) 1 mg/kg olarak verilebilir. Kortikosteroide cevap vermeyen hastalarda Hydroxyurea 0.5-1.5 mg/kg kullanılabilir. Bazı hastalarda kortikosteroid ve siklosporin kombinasyonu ile olumlu sonuçlarındığı bildirilmiştir (1,3). Selektif vakalarda kapak replasmanı, trombektomi uygulanabilir.

Hastamızda organ infiltrasyonu ve buna bağlı klinik belirtiler mevcut olduğu için kortikosteroid tedaviye başlanması uygun görüldü. 1 mg/kg dozunda PRD ile önemli klinik düzelme elde ettik. Derilezyonları, ödemler, hepatosplenomegali geriledi ve hasta ortalama 10 kg verdi. PRD tedavisinin 10. gününde periferik kanda lökosit sayısı mm^3 'te 10.000 civarına, eozinofil polimorf nüveli lökosit oranı % 3'e kadar düştü. Sedimantasyon kontrolleri önce 30 mm/saat, daha sonraları 5 mm/saat olarak bulundu.

Kortikosteroid ile tedavi esnasında yapılan ikinci karaciğer ponksiyon biyopsisinde eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun gerilediğini ve klinik olarak hepatomegalide 5-6 cm. kadar bir küçülme olduğunu tesbit ettik. Kalp kate-terizasyonu ve ikinci defa yapılan elektrokardiyografik tetkik normal olarak bulundu.

Sonuç olarak, periferik kanda yüksek derecede eozinofili yanında çeşitli organlarında eozinofil polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu mevcut olan vakamız, kortikosteroid ile tedaviye oldukça iyi cevap vermiş ve hem klinik hem de laboratuvar bulgularında önemli düzelme elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Anthony S, Fauci M.D., John B, Harley M.D., William C, Roberts, M.D., Victor J, Ferrans M.D., Harvey R, Gralnick M.D., Barbara H, Bjornson M.D.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome, Ann Int Med 97: 78-92 (1982).
2. Baker B L, Axiotis C, Hurwitz E S, Leavitt R, Di Bisceglie A.M: Nodular regenerative hyperplasia of the liver in idiopathic hypereosinophilic syndrome. J Clin Gastroenterol 13 (4): 452-6, (1991).
3. Chusid M J, Dale D C, West B C, Wolf S M: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of literature. Medicine 54: 1-27, (1975).
4. Foong A, Scholes J V, Gleich G J, Kephart G M, Holt P R: Eosinophil-induced chronic active hepatitis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Hepatology 13 (6): 1090-4, (1991).
5. Kim C J, Park S H, Chi J G: Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating as disseminated T-cell lymphoma. Cancer 67 (4): 1064-9, (1991).
6. Parillo J E, Lawley T J, Frank M M, Kaplan A P, Fauci A S: Immunologic reactivity in the hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol. 64: 113-21, (1979).
7. Takai K, Sanada M: Hypereosinophilic syndrome evolving to acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 54 (3): 231-9 (1991).
8. Take M, Sekiguchi M, Hiroe M, Oshimi K, Mizoguchi H, Kaneta Y: Clinicopathological analysis of a patient with hypereosinophilic syndrome who demonstrated disseminated eosinophilic infiltration in various organs at autopsy. Heart Vessels Suppl. 5 p 19-23. (1990).
9. Thomas R, Cupps M D: Cardiac and Vascular Diseases. "Basis and Clinical Immunology, Ed: Daniel P. Stites, Abba I. Terr, VII. Baskı, (1991)" kitabında, 492-505.
10. Thomas B, Nutman Eric A, Ottesen Sheldon G. Cohen: Eosinophilia and eosinophil-related disorders. "Allergy Principles and Practice, Ed: Elliot Middleton, Jr., M.D. III Baskı (1988)" kitabında, 866-67.
11. Thomas B, Nutman M.D.: The eosinophil and eosinophilia. Immunology and Allergy Clinics of North America 7 (3): 355-68, (1987).