

Yaygın ölümcül trombozlarla seyreden idiyopatik hipereozinofilik sendrom: Olgu sunumu

Idiopathic hypereosinophilic syndrome with disseminated fatal thrombosis: a case report

Emel Gönüllü,¹ Özgür Mehtap,² Hakan Keski,² Abdullah Hacıhanefioğlu²

Araştırma yapılan kurum:

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Yazar adresleri:

¹Eskişehir Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Tekrarlayan ve yaygın trombozların altında sistemik hastalıklar yatabilir. Bunlardan biri de idiyopatik hipereozinofilik sendromdur. Altta yatan ikincil bir nedenin bulunmadığı eozinofiliyle birlikte hedef organ hasarı bulgusunun da olduğu bir durumdur. Etkilenen hedef organlar sıklıkla kalp, akciğer, merkezi ve periferik sinir sistemi ve cilttir. Hipereozinofilik hastalıklar, kanda ve dokularda eozinofil sayısının artmasıyla ilişkilidir. Eozinofiliyi etkili bir şekilde tedavi edebilmek için doğru tanı çok önemlidir. Bu yazıda, trombotik komplikasyonlar yüzünden kaybedilen idiyopatik hipereozinofilik sendromlu 38 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Anahtar sözcükler: Hipereozinofilik sendrom; sistemik hastalık; tromboz.

Özellikle yaygın ve tekrarlayan trombotik olayların altında sistemik hastalıklar yatabileceği için dikkatli olunmalıdır. Üst ekstremitelerde derin ven trombozlarında en sık görülen predispozan faktörler arasında; santral venöz kateterler, malignansiler, enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, geçirilmiş alt ekstremitelerde derin ven trombozu, geçirilmiş travma ya da cerrahi, konjestif kalp yetmezliği, nörolojik hastalıklar ve hiperkoagülabilité gibi durumların bulunduğu öne sürülmektedir.^[1] Bunlardan bir tanesi de idiyopatik

ABSTRACT

Systemic diseases may be present in the underlying recurrent and disseminated thromboses. One of them is idiopathic hypereosinophilic syndrome. It is a condition which is associated with the presence of eosinophilia without a secondary underlying cause and also with an evidence of end-organ damage. Affected end organs are most frequently the heart, lungs, the central and peripheral nervous system, and the skin. Hypereosinophilic disorders are associated with the increased counts of eosinophils in the blood and tissues. Correct diagnosis is of utmost importance for effective management of eosinophilia. Herein, we present a 38-year-old male patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome who died due to thrombotic complications.

Keywords: Hypereosinophilic syndrome; systemic disease; thrombosis.

hipereozinofilik sendromdur (HES). İdiyopatik hipereozinofilik sendrom ciddi trombotik komplikasyonlarla seyredabilmektedir. Eozinofililer ikincil, klonal ve idiyopatik olarak sınıflandırılabilir. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom, idiyopatik eozinofili grubundadır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Özellikle 2003 yılında PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor-alpha) mutasyonu olanlarda imatinibin yüksek etkinliğinin gösterilmesinden sonra bu ayırım çok daha fazla önem kazanmıştır.^[2]



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.12120
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 27 Haziran 2015 *Kabul tarihi:* 31 Temmuz 2015

Yazışma adresi: Dr. Emel Gönüllü, Eskişehir Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, 26060 Odunpazarı, Eskişehir, Türkiye.

Tel: 0533 - 664 05 39 e-posta: emelorge@yahoo.com

Bu yazıda idiyopatik hipereozinofilik sendrom tanısıyla izlenen, kortikosteroid ve hidroksiüre tedavisiyle eozinofil sayısının ve akciğer tutulumunun büyük oranda kontrol altına alındığı fakat ciddi trombotik komplikasyonların görüldüğü ve bu nedenle kaybedilen bir olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında bir erkek hasta 2005 yılında son bir haftadır olan karın ağrısı, kilo kaybı, ateş, öksürük ve nefes darlığı yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenesinde, kaburga altında 3 cm ele gelen ağrılı splenomegali ve solunum muayenesinde iki taraflı akciğer alanlarında yaygın kaba raller saptandı. Hemogramda lökosit sayısı: 135.000 μ L eozinofil sayısı: 115.000 μ L, nötrofil sayısı: 10.900 μ L hemogloblin: 11.7 gr/dL, trombosit: 173.000 μ L ve periferik yaymada tüm alanlarda yaygın eozinofil infiltrasyonu izlendi. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde, tüm parankimi yaygın olarak infiltre eden matür görünümde eozinofilik lökositler ve eozinofilik promiyelositler görüldü. Blast artışı saptanmadı ve sitogenetik inceleme sonucu normal bulunan hastaya idiyopatik hipereozinofilik sendrom tanısı kondu. Total immünoglobulin (Ig) E: 11.4 ve vitamin B12 seviyesi normal olarak ölçüldü. Hastaya 1 mg/kg/gün metil prednizolon başlandı. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğerde daha belirgin olmak üzere alt lob üst segmentten başlayıp her iki akciğer parankiminde yaygın buzlu cam görünümü ve yamalı tarzda infiltrasyon saptandı. Bu durum eozinofilik infiltrasyon olarak değerlendirildi. Transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografi (USG)'sinde 17.5 cm hepatomegali ve 17.5 cm çapında splenomegali saptandı. Sadece kortikosteroid tedavisiyle bir ay içinde lökosit sayısı 26.600 μ L ve eozinofil sayısı 19.400 μ L seviyesine kadar geriledi ve fizik muayenede akciğer seslerinde düzelme saptandı. Eozinofil sayısını kontrol etmek amacıyla tedaviye hidroksiüre de eklendi. Tanıdan üç ay sonra ve eozinofil sayısının 7.800 μ L'ye düştüğü dönemden bir ay sonra hasta sol omuz ve koltukaltında şiddetli ağrı ve kızarıklık yakınmasıyla polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde sol supraklaviküler bölge, omuz ve sol memeye kadar olan bölgede kızarıklık, sol omuzda şişlik ve elle muayenede ağrı saptandı, acil üst ekstremitte venöz Doppler USG yapıldı ve sol subklavyen ven trombozu saptandı. Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin tedavisi başlandı. Bir hafta sonraki poliklinik kontrolünde yakınmalarının düzeldiği, aynı zamanda kızarıklık ve şişlikte gerileme olduğu görüldü. Kontrol akciğer tomografisinde üç ay önceki lezyonların tamamen düzeldiği görüldü. Hidroksiüre,

metilprednizolon ve antikoagülan tedavisiyle izlenen hastada kontrol hemogramında hemogloblin: 7.2 gr/dL nötrofil: 420 μ L eozinofil 1880 μ L trombosit: 114.000 μ L saptanınca akut eozinofilik veya akut miyeloid lösemiye dönüşüm olabileceği düşünülerek periferik yayma tekrar değerlendirildi. Blast artışı görülmediği için akut lösemi dönüşümü düşünülmedi. Pansitopeninin hidroksiüreye bağlı gelişebileceği düşünülerek hidroksiüre kesildi ve tedaviye interferon tedavisiyle devam edilmesine karar verildi. Günde üç milyon ünite interferon alfa tedavisine başlandı. Bu tedaviyle birlikte hastaya günde 16 mg metilprednizolon verildi. Bu tedavilerin yanı sıra toplam beş aydır varfarin tedavisi devam eden ve izlem altında olan hasta şiddetli karın ağrısı nedeniyle polikliniğe başvurduğunda yapılan acil batın Doppler USG'de vena kava inferior lümeninin sağ atriya açılmasına 4 cm kala lümeni tama yakın tıkayan 33.5x17 mm çapında trombüs saptandı. Varfarin tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin eklenerek 10 gün sonra kontrol Doppler USG yapıldı ve trombüs boyutlarına küçülme saptandı. Ancak hasta bir ay kadar sonra nefes darlığı yakınmalarıyla başvurduğu acil poliklinikte resüsitasyona rağmen kaybedildi. Otopsi yapılamadığı için ölüm nedeni netleştirilemedi ama yine yüksek ihtimalle trombotik bir komplikasyona bağlı olduğu (pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü gibi) düşünüldü.

TARTIŞMA

Eozinofili, batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında tropikal ülkelerde helmint enfeksiyonları nedeniyle göreceli olarak daha sık görülmektedir. Batı ülkelerinde ise eozinofilinin en sık rastlanan ikincil nedenleri, alerjik hastalıklar, vaskülit, ilaçlar ve miyeloid dışı malign hastalıklardır. Özellikle endemik bölgelere seyahat edenler başta olmak üzere paraziter enfeksiyonlar da akılda tutulmalıdır. İkincil eozinofiliyi dışlarken seyahat öyküsünü iyi sorgulamak, hastanın ilaç listesini gözden geçirmek, dikkatli bir fizik muayene yapmak ve bazı laboratuvar testlerini uygulamak gerekmektedir. Bu testler arasında akciğer radyografisinin değerlendirilmesi, paraziter incelemenin yapılması gibi tetkikler yer almaktadır. Hipereozinofilik sendrom, kemik iliğinde eozinofil yapımının artması ile eozinofili, dokuda eozinofillerin infiltrasyonu ve organ hasarına neden olan nadir bir hematolojik hastalıktır. Tanıda şu kriterlere bakılmaktadır. Altı aydan daha uzun süren ve milimetreküp 1500'ün üstünde seyreden eozinofil sayısı, alerjik hastalıklar ve parazitik enfeksiyonlar gibi eozinofiliye neden olabilecek hastalıkların olmaması, organ tutulumlarının belirti ve bulgularının olmasıdır. En sık tutulan organlar, kalp, akciğer, merkezi ve periferik sinir sistemidir. Hastalık

daha sık olarak erkeklerde ve 20-50 yaş arasında görülmektedir.^[2-7]

Tedavide kalp ve nörolojik tutulum gibi durumlar ve belirgin eozinofili varsa ilk tedavi yöntemi yüksek doz kortikosteroid olmalıdır (Örn. intravenöz 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi). Kortikosteroid, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda trombosit kaynaklı büyüme faktörü PDGFRA geni mutasyonu olmayanlarda imatinib yanıtı belirsiz de olsa çalışma dahilinde denenebilir. Yaşamı tehdit eden hızla ilerleyen hastalarda eozinofil sayısını düşürmek için vinkristin tedavisi planlanmalıdır. Yaşamı tehdit eden çok ciddi durumlarda tedavide bazen çok daha yüksek doz kortikosteroid kullanılabilir (10-20 mg/kg/gün). Ayrıca interferon, etoposid, klorambusil, hidroksiüre ve siklosporin de tedavide kullanılan ilaçlar arasındadır.^[8,9]

Bizim hastamızda kortikosteroid ve hidroksiüre tedavisiyle eozinofil sayısı büyük ölçüde kontrol altına alındı. Hastada önce sol subklavyen vende trombüs gelişti sonra vena kava inferiorunda trombüs saptandı ve en son acil polikliniğe başvurduğunda muhtemel bir trombotik komplikasyon nedeniyle hasta kaybedildi. Hipereozinofilik sendromda tromboza eğilim bilinmektedir fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktive olmuş eozinofillerde katyonik proteinin ve majör bazik proteinin koagülasyon ve fibrinoliz mekanizmalarını etkileyerek tromboza eğilim yarattığı düşünülmektedir. Hatta bazı durumlarda hastanın semptomları olmasa bile antikoagülan tedavinin başlanmasını öneriler vardır.^[9,10]

Sonuç olarak, özellikle tekrarlayan yaygın trombozlarla seyreden hastalar altta yatan sistemik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Bunlardan bir tanesi hipereozinofilik sendromdur. Eozinofililere yaklaşımda sistematik yaklaşım gereklidir. İkincil nedenleri dışladıktan sonra moleküler genetik çalışmaların katkısıyla hastalık sınıflandırılmalı, tirozin kinaz inhibitörlerinin (imatinib gibi) etkili olduğu hastalıklar mutlaka tanımlanmalıdır. Trombotik komplikasyonlar akılda tutularak antikoagülan tedavi geciktirilmemelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kapisız NS, Kapisız HF, Ceylan D, Yücel E. Üst ekstremitelerde derin ven trombozlu hastaların değerlendirilmesi. *Türk Gogus Kalp Dama* 2007;15:281-5.
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:158-64.
3. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
4. Bain BJ, Gilliland DG, Horny HP, Vardiman JW. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. In: Swerdlow SH, editor. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 68-73.
5. Bain BJ, Gilliland DG, Vardiman JW, Horny HP. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, editor. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 51-3.
6. Helbig G, Wiczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2009;94:1236-41.
7. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:357-75.
8. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009;114:3736-41.
9. Narayan S, Ezughah F, Standen GR, Pawade J, Kennedy CT. Idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with cutaneous infarction and deep venous thrombosis. *Br J Dermatol* 2003;148:817-20.
10. Sakuta R, Tomita Y, Ohashi M, Nagai T, Murakami N. Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated by central sinovenous thrombosis. *Brain Dev* 2007;29:182-4.