

EKSUDA NİTELİĞİNDE PLEVRA SIVISIYLA ORTAYA ÇIKAN BİR HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM OLGUSU

Münire GÖKIRMAK*
Canan HASANOĞLU*
İsmet AYDOĞDU**
Nurhan KÖKSAL*
Zeki YILDIRIM*
Cemal TUNCER***

ÖZET

İdyopatik hipereozinofilik sendrom (HES) altı aydan uzun süreli hipereozinofili ve eozinofiliye bağlı organ tutulumu ile karakterli etyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. HES'a bağlı olarak oluşan plevra sıvıları çoğunlukla transuda niteliğinde olup kalp tutulumu ve yetmezliğine bağlıdır. Eksuda niteliğinde plevra sıvısıyla ortaya çıkan olgumuz nadir bir HES olgusu olarak sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipereozinofilik sendrom, plevra sıvısı, eksuda

SUMMARY

IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME WITH AN EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare disorder of unknown etiology characterized by eosinophilia of at least six-month duration and organ involvement due to eosinophilia. Pleural effusions in HES are mostly transudates which are due to cardiac involvement and

- * İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı, MALATYA.
*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, MALATYA

Yazışma adresi:

Dr. Münire Gökırmak İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları A. D. 44069 Anabilim Dalı, MALATYA
Tel: 0 422 341 06 60/ 38 03 Fax: 0 422 341 07 28
e-mail: gokirmak@superonline.com

failure. This case of HES is reported as a rare one presenting with an exudative pleural effusion.

Key words: Hypereosinophilic syndrome, pleural effusion, exudate

GİRİŞ

İdyopatik hipereozinofilik sendrom (HES) eozinofillerin fazla üretilmesi sonucunda doku infiltrasyonu ve "end-organ" hasarı ile karakterli, etyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. HES'un tanımlanmasında kullanılan kriterler ilk kez 1975 yılında Chusid ve arkadaşlarınca ortaya konmuştur. Bunlar; altı aydan daha uzun süre devam eden 1500/mm³'den fazla eozinofili olması; eozinofiliye neden olabilecek paraziter, allerjik veya diğer nedenlerin ekarte edilmiş olması; ve klinik prezentasyonda nedeni bilinmeyen veya eozinofiliye bağlı olarak oluştuğu düşünülen organ disfonksiyonu veya tutulumuna ait semptom ve bulguların saptanmasıdır (1). HES erkeklerde kadınlara göre daha fazla oranda (9:1) ve özellikle 20-50 yaş arasında görülür (2). Hemen hemen tüm doku ve organların tutulabileceği HES'da akciğer tutulumu olguların yaklaşık yarısında vardır. Akciğer tutulumu konjestif kalp yetmezliğine sekonder olarak ortaya çıkabildiği gibi, akciğerlerde eozinofilik infiltrasyona veya sekestrasyona bağlı olabilir. Yine kalp tutulumu olan olgularda, ventriküler trombüse sekonder pulmoner emboli görülebilir (1). Konjestif kalp yetmezliği olan HES'lu hastalarda transuda niteliğinde plevra sıvısı saptanmakla birlikte, HES'a bağlı eksudatif plevra sıvısı yalnızca bir olguda bildirilmiştir (3). Hastamız, eksuda niteliğinde plevra sıvısıyla ortaya çıkan nadir bir HES olgusu olarak sunulmaktadır.

OLGU

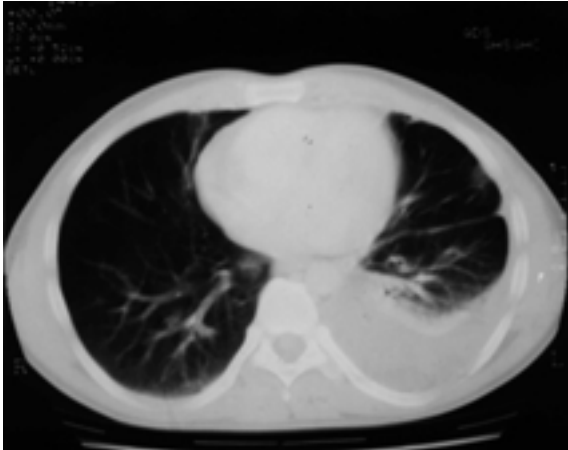
Hastamız M. A., 34 yaşında bir erkek hasta idi. Üç yıldır devam eden kuru öksürük ve her iki kulağında işitme kaybı şikayetleri vardı. Ayrıca kilo kaybı, gece terlemeleri ve yaklaşık bir yıldır devam eden sol yan ağrısından yakınıyordu. Kliniğimize başvurusundan 3 ay kadar önce bir başka hastaneye başvurmuş ve burada sol akciğerde plevra sıvısı tespit edilmişti. Plörezi etyolojisini aydınlatmak üzere tekrarlanan torasentez ve plevra biyopsileri sonucunda bir tanıya ulaşılamamıştı. O dönemde yapılan tam kan sayımında lökositoz ve eozinofili saptanması üzerine birkaç kez yapılan dışkı muayenesinde parazite veya parazit yumurtasına rastlanmamıştı. Alınan plevra sıvısında da eozinofili mevcuttu. Plevra biyopsilerinin histopatolojik incelemesi ise kesin bir tanı vermemekle beraber eozinofil infiltrasyonunu gösteriyordu. Hastaya bronkoskopi yapılmış ve normal bulunmuştu. Yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) plevra sıvısı dışında bir patoloji saptanmamıştı. Abdominal BT'si de normal olarak rapor edilen hasta buradan kendi isteği ile taburcu edilmişti.

Kliniğimize başvurduğu sırada hastanın yakınmaları aynen devam ediyordu. Muayenesinde ateşi ve vital bulguları normaldi. Bilateral işitme kaybı vardı. Akciğer muayenesinde sol bazalde matite alınıyordu ve solunum sesleri azalmıştı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 29.000/mm³ olup total eozinofil sayısı 10.800/mm³ (%43.7) idi. Biyokimyasal tetkik sonuçları ve idrar tetkiki normal bulundu. Akciğer grafisinde sol tarafta plevra sıvısı mevcuttu (Resim 1).



Resim 1: Hastanın kliniğimize başvurusu sırasında çekilen PA akciğer grafisinde solda plevra sıvısı izlenmektedir.

Toraks BT'sinde de solda plevra sıvısı ve buna bağlı olarak komşu akciğerde ortaya çıkan kompresyon atelektazisi dışında bir patoloji saptanmadı (Resim 2).



Resim 2: Hastanın yatışından birkaç gün sonra çekilen Toraks BT'sinde plevra sıvısı ve komşu akciğerde kompresyon atelektazisi görülmektedir.

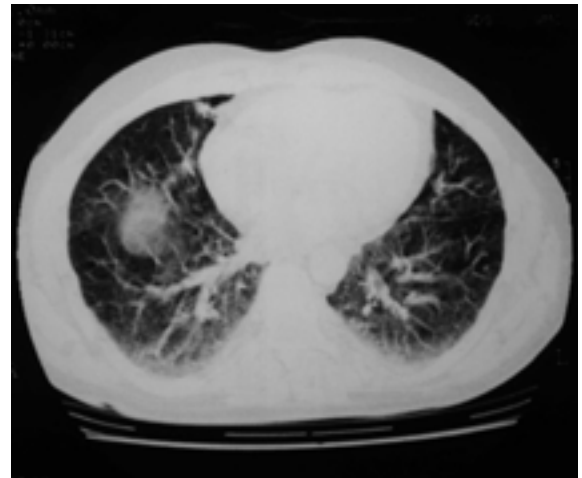
Torasentezle alınan plevra sıvısı hafif bulanık görünümde, açık sarı renkte idi. Sıvının biyokimyasal incelemesi sonucunda total protein 4.4 mg/dl (serum 6.8, normali 6.5-8.3), laktat dehidrogenaz 326 IU/dl (serum 121, normali 90-230) ve glukoz 114 mg/dl (serum 86, normali 75-115) olarak ölçüldü. Light kriterlerine göre

eksuda niteliğinde bir sıvı idi. Yaymada %14 eozinofil ve %86 lenfosit görüldü. Hastaya önceleri yatışında iki kez plevra biyopsisi uygulandığı için yeniden biyopsi yapılmadı.

Pulmoner fonksiyon testlerinde hafif derecede obstrüksiyon saptandı. Zorlu vital kapasite (FVC) 4.13 litre (%90), birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) 2.96 litre (%77), FEV1/FVC %72 ve ekspirasyon ortası maksimum akım hızı (FEF25-75%) 2.50 litre/saniye (% 55) idi.

Hastanın EKG'sinde normal sinüs ritmi mevcuttu. Ekokardiyografisinde bazal septum ve sol ventrikül serbest duvarının kalınlaşmış olduğu görüldü; ejeksiyon fraksiyonu normal (%58) idi. Transözofajiyal ekokardiyografide trombus görülmedi. İşitme kaybının değerlendirilmesi amacıyla yapılan odyogram, bilateral sensorinöral işitme kaybını doğruladı. Eozinofiliye yol açabilecek paraziter hastalıkları ekarte etmek üzere üç kez tekrar edilen dışkı muayenesi normal bulundu. Hematoloji bölümü ile konsülte edilen hastada eozinofilik löseminin ekarte edilmesi için yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde matür ve immatür eozinofillerin sayısında artış görüldü, ancak blast görülmedi. Sitogenetik değerlendirme normal olarak sonuçlandı.

Romatoid faktör, ANA, anti-dsDNA ve p-ANCA değerleri normal veya negatifti. IgE düzeyi 54.42 kU/l (normali 1.00-100.0) olarak ölçüldü. Hastaya idiyopatik HES tanısı konularak prednizolon tedavisine (1 mg/kg/gün) başlandı. Tedavinin birinci ayında plevra sıvısı kayboldu. İkinci ay sonunda tekrarlanan ekokardiyografide ventrikül serbest duvarındaki kalınlaşmanın azaldığı saptandı, ancak eozinofili sebat etmekteydi (Lökosit: 55.800/mm³, eozinofil: 18.800/mm³ (%33.7)). Prednizolon dozu tedricen azaltılarak sürdürülürken tedavinin dokuzuncu ayında hastanın dispne şikayeti olması üzerine yapılan pulmoner fonksiyon testlerinde mikst obstrüktif ve restriktif patern saptandı (FVC: %78, FEV1: %59, FEV1/FVC: %69, FEF25-75%: %40). Yüksek rezolüsyonlu toraks BT'sinde bilateral septal çizgilerde kalınlaşma görüldü (Resim 3).



Resim 3: Prednizolon tedavisinin 9. ayında çekilen Yüksek Rezolüsyonlu Toraks BT'sinde septal çizgilerde kalınlaşma izlenmektedir.

Hastanın pulmoner fonksiyonlarındaki bu bozulmanın HES'a bağlı olabileceği düşünüldü. Akciğer tutulumunun prednizolon tedavisi altındayken gelişmesi ve eozinofilinin de kontrol altına alınmaması nedeniyle bu tedavi kesilerek hidroksiüre (1 gr/gün) tedavisine başlandı. Bu tedavi ile hastanın nefes darlığı şikayeti kayboldu, solunum fonksiyon testlerindeki bozulma düzeldi. Son altı aydır kontrolümüz altında hidroksiüre tedavisine devam eden hastanın yapılan son tam kan sayımında lökosit: 9500/mm³, eozinofil: 1200/mm³ (%12.9) olarak saptandı.

TARTIŞMA

İdyopatik HES, eozinofillerin devamlı olarak fazla üretilmesi ile karakterli lökoproliferatif bir bozukluktur. Chusid ve arkadaşlarının ilk kez ortaya konan tanımlayıcı özellikler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (1). Bunlar; etyolojisi bilinmeyen veya bir hastalıkla ilgisi olmayan sürekli eozinofili ile organ tutulumuna ait bulguların birarada olmasıdır. HES tanısı koyduracak spesifik testler yoktur; hastalık laboratuvar ve klinik bulguların biraraya getirilmesi ile teşhis edilir. HES tanısı koyulurken dikkat edilecek en önemli nokta, hipereozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesidir. Öncelikle, sekonder eozinofiliye neden olabilecek paraziter etkenler ekarte edilmelidir. Bunun için en az üç kez dışkı incelemesi yapılması önerilmektedir. Eozinofili nedeni araştırılan hastalarda ideal olarak strongyloides, trichinella ve toxocara için serolojik testler de yapılmalıdır (1). Hastamızda defalarca yapılan dışkı incelemesi normal bulundu; ancak sayılan parazitler için serolojik testler yapılamadı. Sekonder eozinofiliye neden olabilecek patolojiler arasında Hodgkin hastalığı, akciğer ve batından köken alan maligniteler de bulunmaktadır. Hastamızda bu malign patolojiler toraks ve abdomen BT'lerinin normal oluşu nedeniyle ekarte edildi.

HES'un ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer tanımlar eozinofilik pnömoni veya eozinofilik gastroenterit gibi spesifik organlara sınırlı eozinofilik sendromlar, Churg-Strauss sendromu ve cilt tutulumu ile birlikte olan bazı eozinofilik sendromlardır (1). Eozinofilik pnömonili olgularda genellikle HES'da görülen "end-organ" hasarı (örneğin kardiyak tutulum) görülmemektedir. Hastamızda parankimde lezyon olmayışı ve kardiyak tutulum oluşu nedeniyle eozinofilik pnömoni tanısı ekarte edilmiştir. Churg-Strauss sendromu ve HES'un nörolojik ve pulmoner bulguları benzerlik gösterse de, HES'lu hastalarda astımın görülmemesi bu tanının ekarte edilmesine yardımcıdır.

Cilt tutulumu ile birlikte olan eozinofilik sendromlar ise çoğunlukla cilt lezyonlarından alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile HES'dan ayrılırlar. Son olarak HES'un ayırıcı tanısında akut ve kronik eozinofilik lösemi ve hipereozinofili ile giden diğer miyelodisplastik sendromlar da düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (1). Bunun için eozinofili etyolojisi araştırılan hastalarda sitogenetik inceleme ile birlikte kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması önerilmektedir ki, hastamızda bu işlemler sonucunda eozinofilik lösemi ve diğer miyelodisplastik sendromlar ekarte edildi. Hastamızda HES tanısı yönünden tartışılması gereken bir konu eozinofili süresidir. Her ne kadar yatışından üç ay önce yapılan tetkiklerinde eozinofili mevcut olsa da, altı aydan uzun süre sebat eden eozinofili olması kriterini hastamız başlangıçta taşımamaktadır. De Vriese ve arkadaşları da benzer şekilde, HES'un tipik klinik tablosunun bulunduğu ancak eozinofili süresinin bilinmediği bir vaka bildirmişlerdir. Yazarlar, geçici eozinofiliyi ekarte etmek için tanı kriterlerine ilave edilen bu altı aylık süre gerekliliğinin, sendromun tanımındaki bir zayıflık olduğunu ifade etmişlerdir (4). Dolayısıyla, en az üç ay süre ile devam eden eozinofili ve organ tutulumu (kalp ve plevra) bulunan ve eozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edildiği hastamıza HES tanısı konmuştur.

Klinik olarak HES farklı şekillerde ortaya çıkabilen heterojen bir hastalıktır. Ani kardiyak ve nörolojik komplikasyonlarla kendini gösterebilmekle beraber, çoğunlukla sinsiz olup aylar ve hatta yıllardır devam etmekte olması muhtemeldir (2). HES pek çok doku ve organı etkileyebilmekle beraber, kalp ve SSS tutulumu en kritik olanlardır. Kardiyovasküler bulgular konjestif kalp yetmezliği ve kapak hasarına aittir. Patolojik olarak önce miyokardiyal nekroz ve buna bağlı mural trombus görülür, ardından endomiyokardiyal fibrozis gelişir. Hastaların yarısından fazlasında ekokardiyografik anormallikler saptanır; en sık bulgu sol ventrikül serbest duvarında kalınlaşmadır (1). Hastamızda tedavi öncesinde bazal septum ve sol ventrikül duvarında saptanan kalınlaşma steroid tedavisinin ikinci ayında azalmıştı.

HES'un nörolojik komplikasyonları üç şekilde ortaya çıkar; davranış değişiklikleri, kognitif disfonksiyon ve ataksi ile karakterli ensefalopati; çoğunlukla duyuşsal olan periferik nöropati; ve tromboembolik serebral infarktüsler (4). Hastamızda son üç yıldır var olan ve odyogram ile doğrulanan bilateral sensorinöral işitme kaybının HES tanısı ile ilgisi ortaya konamadı; literatürde HES'a bağlı akustik sinir tutulumuna ait bilgiye rastlanmadı.

HES'da akciğer tutulumu da sık görülür; en sık görülen

semptom kronik ve genellikle de kuru vasıfta olan öksürüktür (1). Çoğu semptomatik hastanın akciğer grafisi normaldir. Bazı serilerde HES'lu hastalarda bronkospazm görüldüğü bildirilmekle beraber Spry HES'lu hastalarda astımın az görüldüğüne işaret etmiştir (5). Ancak olgulara, çoğunlukla gece ataklar halinde gelen ciddi öksürük semptomu ve dispnenin birarada oluşu nedeniyle, başlangıçta yanlışlıkla astım tanısı konulabilmektedir (5). HES'lu hastaların %14 ila %28'inde pulmoner infiltratlar saptanır. Bu infiltratlar fokal veya diffüz olabilir ve buradan alınan biyopsilerde parankimde eozinofil birikimi ve nadiren de küçük pulmoner arterlerde eozinofil infiltrasyonu görülür. Kang ve arkadaşları akciğer tutulumu olan beş HES'lu hastanın BT'sini değerlendirdikleri çalışmalarında, en belirgin bulguları çevresinde buzlu cam görünümü ile birlikte olan veya bunun bulunmadığı küçük nodüller ve yine fokal buzlu cam görünümü alanları olarak bildirmişlerdir (6). Hastamızın yatışında toraks BT'sindeki tek bulgu plevra sıvısı iken, tedavinin dokuzuncu ayında tekrarlanan BT'de plevra sıvısının kaybolduğu ancak septal çizgilerde kalınlaşma olduğu görülmüştür. Akciğer tutulumu olan hastaların bronkoalveoler lavajında fazla sayıda eozinofiller görülür. HES'un ARDS tablosu ile ortaya çıktığı bir vaka da bildirilmiştir (7). HES'lu hastalarda görülen plevra sıvıları çoğunlukla konjestif kalp yetmezliğine sekonder olarak ortaya çıkan transuda niteliğindeki sıvılar olmakla birlikte, eozinofil içeren eksudatif sıvılı bir olgu da bildirilmiştir (3). Hastamızda kalp tutulumu olmakla beraber, ne konjestif kalp yetmezliği bulguları vardı, ne de efüzyon transuda niteliğindedir. Ayrıca plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesinde eozinofil infiltrasyonu da olduğundan plevra sıvısının HES'un direk plevra tutulumuna bağlı olabileceği düşünüldü. Sıvının prednizolon tedavisi ile kayboluşu da bu görüşümüzü desteklemekteydi. Hipereozinofilik sendromun tedavisinde ilk basamağı kortikosteroidler oluşturur. "End-organ" hasarı bulunmayan eozinofilili hastalarda ise tedavi önerilmemektedir. Ancak HES'lu hastalarda mortalitenin en önemli nedeninin kardiyak tutulum olması ve hastalarda ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonların eozinofilinin süresi ve düzeyinden bağımsız oluşu nedeniyle böyle hastalarda en azından başlangıçta altı ayda bir ekokardiyografik kontrol yapılması gerekir (2). HES tedavisinde primer amaç eozinofilinin baskılanması değil "end-organ" hasarının önlenmesi olmalıdır çünkü, prognozun belirleyicisi "end-organ" hasarının ciddiyetidir. Tanımlandığı ilk yıllarda oldukça kötü bir prognozu olduğu bildirilen HES'da son verilere göre beş yıllık sağ-kalım % 80'dir (1). Kortikosteroid tedaviye cevap alınamayan hastalarda

hidroksiüre tedavisine başlanmalıdır. Tedavide etkin diğer ajanlar, vinkristin, alkileyici ajanlar ve interferondur (1, 8). Az sayıda hastada kemik iliği transplantasyonu denenmiştir (9).

Sonuç olarak, HES akciğer tutulumu da yapabilen nadir bir hastalıktır. Hastalıkta çoğunlukla konjestif kalp yetmezliğine bağlı transudatif plevra sıvısı görülür. Çok nadiren eksuda niteliğinde plevra sıvısıyla da ortaya çıkabilen HES'da olgumuz, literatürdeki bulgulara göre bu şekilde ortaya çıkan ikinci olgudur. Plevra sıvısında eozinofil ve plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesinde eozinofil infiltrasyonu oluşu HES'a bağlı direk plevra tutulumunun kanıtları olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, and the hypereosinophilic syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatill JJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology. Basic Principles and Practice. New York, Churchill Livingstone 2000: 702-720.
2. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994; 83: 2759-2779.
3. Cordier JF, Faure M, Hermier C, Brune J. Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. Eur Respir J 1990; 3: 115-118.
4. De Vriese AS, Kips JC, Vogelaers DP, Vandewoude KH, Cuvelier CA, Colardyn FA. Pitfalls in the diagnosis of hypereosinophilic syndrome: a report of two cases. J Intern Med 1997; 241: 165-170.
5. Spry CHF. The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. Allergy 1982; 37: 539-551.
6. Kang E, Shim JJ, Kim SS, Kim K. Pulmonary involvement of idiopathic hypereosinophilic syndrome: CT findings in five patients. J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 612-615.
7. Wim RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. Chest 1994; 105: 656-660.
8. Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alfa. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 1318-1326.
9. Esteva-Lorenzo FJ, Meehan KR, Spitzer TR, Mazumder A. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with hypereosinophilic syndrome. Am J Hematol 1996; 51: 164-165.