

## İdiopatik Hipereozinofilik Sendrom

İlkay İçke\*, Pınar Yüksel Başak\*, Vahide Baysal\*,  
Sema Bircan\*\*, Özden Çandır\*\*

\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

## Özet

Yirmibir yaşındaki bayan hasta, periferik kanda uzun süreli eozinofili, deri ve kemik iliği biyopsilerinde eozinofilik infiltrasyon saptanması, kaşıntılı deri döküntüleri nedeniyle idiyopatik hipereozinofilik sendrom (HES) tanısı almış ve nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Eozinofili, deri hastalıkları

İçke İ, Başak PY, Baysal V, Bircan S, Çandır Ö. İdiopatik hipereozinofilik sendrom. TÜRKDERM 2005; 39: 124-127

## Summary

Hypereosinophilic syndrome is characterized by persistent hypereosinophilia and signs or symptoms due to organ involvement, specially heart, nervous system and skin. We present the case of a 21- year- old girl who was diagnosed as hypereosinophilic syndrom (HES) because of unexplained hypereosinophilia persisting for more than 6 months, eosinophilic infiltration in skin and bone marrow biopsies, so that it is rarely seen.

**Key Words:** Eosinophilia, skin diseases

İçke İ, Başak PY, Baysal V, Bircan S, Çandır Ö. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. TÜRKDERM 2005; 39: 124-127

İdiopatik hipereozinofilik sendrom (HES) önemli oranda mortalite riski bulunan, eozinofili yapan diğer durumlardan uzaklaşıldıktan sonra persistan eozinofili saptanan, sistemik multipl organ tutulumuna karşılık lösemi kriterlerinin yokluğu ile karakterize lökoproliferatif bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. İlk kez 1975 yılında Chusid ve ark. tarafından tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Erkek kadın oranı 9/1 olan hastalığın patogeneğinde, dokularda eozinofil birikimi ve aktivasyonuna bağlı ortaya çıkan eozinofil granüllerinin direkt toksik etkisi suçlanmaktadır<sup>1</sup>. Gerçek bir malinite olmayan HES tanımlanmadan önce hastaların bir kısmı eozinofilik lösemi olarak kabul edilmişlerdir. Bununla birlikte sonradan lenfomatooid papülozis, T hücreli lenfoma veya akut lenfoblastik lösemi gelişen HES'li olgular da bildirilmiştir<sup>1</sup>.

HES'de en sık tutulan organlardan biri deri olup anjiyoödem, ürtiker veya eritemli kaşıntılı papül ve nodüller izlenebilir<sup>1,4</sup>. Sık etkilenen organlar arasında kardiyak, nörolojik ve hematolojik sistemler yer alır. Kardiyak lezyonlar, morbidite ve mortalitenin esas sebebidir. Ayrıca artralji ve eklem efüzyonları, generalize lenfadenopati, retinal lezyonlar, miyalji, öksürük, dispne, hepatosplenomegali ve böbrek tutulumuna ait bulgular görülebilir<sup>1,4</sup>.

Olgumuz deri ve kemik iliğinden yapılan biyopsilerde yoğun eozinofiliyi açıklayacak malinite, parazitoz ve diğer dermatozlara ait bulguların olmaması sonucu HES düşünülen nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunulmuştur.

**Alındığı Tarih:** 04.07.2003 **Kabul Tarihi:** 29.09.2003

**Yazışma Adresi:** Dr. İlkay İçke, Bağlar Sağlık Ocağı, Dr. Ali İçke eliyle, Isparta, Tel:02462285504, Fax:02462329422, E-mail:ilicke@mynet.com

**Not:** 4-6 Haziran 2003 tarihli Dermatoloji 2003, İstanbul simpozyumunda yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

## Olgu

Ciltte döküntüler ve kaşıntı şikayeti ile polikliniğimize başvuran, 21 yaşındaki bayan hasta, bu şikayetlerinin 10-15 yıldır devam ettiğini, ilk olarak 5 yaşında eklem yerlerinde sivilce benzeri döküntülerin ortaya çıktığını, bu dönemden itibaren düzensiz olarak topikal ve sistemik steroid kullandığını ifade etti. Olgumuza 1994 yılında mastositoz tanısı konduğu, 4 yıl boyunca sistemik steroid kullandığı ancak lezyonlarının tüm vücuduna yayıldığı öğrenildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesi mezokardiak odakta 3. derece sistolik üfürüm dışında normal idi. Dermatolojik muayenesinde saç, saçlı deri, oral mukoza doğal olup kollarda, bacaklarda, gövde ön ve arka yüzünde yaygın, eritemli, yer yer ekskoriye papüler lezyonları mevcuttu. Genital mukoza ve tırnak tutulumu yoktu (Şekil 1,2).

Hastanemize başvurmadan önce 1989 yılında yapılan hemogramında beyaz küre (BK) değerinin  $20600 \times 10^9 / \text{UL}$  ve eozinofil oranının %34 olduğu tespit edildi.

Hastanemizde yattığı dönemde yapılan tetkiklerde ise BK:  $30600-27000 \times 10^9 / \text{UL}$ , Hb: 12.9 g/dL, Trombosit:  $321-244 \times 10^9 / \text{UL}$ , Periferik yaymada eozinofil oranı: %64.4-70.7, nötrofil oranı %25 bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 8-5 mm/saat, total IgE: 1120 IU/mL, ASO: 279 IU/mL, CRP: 11,4 IU/mL idi. Rutin biyokimyasal tetkikleri, gaitada parazit, tam idrar tetkiki, boğaz kültürü, VDRL, RF ve posteroanterior akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Toxocariasis ve fasciolosis açısından spesifik antikorları negatif idi. IgG, A, M, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, tiroid fonksiyon testleri ve hormon profili normal sınırlarda idi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutlarının arttığı, böbrek alt polünü 3.5 cm geçtiği, dalak boyutlarının üst sınırdaki ve parankiminin doğal olduğu saptandı. Batın içinde asit tespit edilmedi. Manyetik rezonans ile batın incelemesinde dalak ve karaciğerde büyüme dışında patoloji saptanmadı.

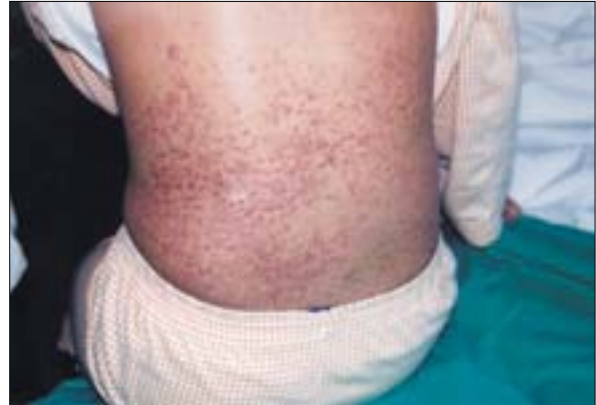
Ekokardiyografide mitral darlığı, mitral yetmezlik, sol atrium dilatasyonu, pulmoner hipertansiyon saptandı. Kemik grafileri ve sintigrafi tetkiki sonucunda osteoporoz tespit edildi. Kemik iliği yaymasında %90 oranında eozinofiller seri hakimiyeti ile birlikte diğer seri elementlerinin baskılandığı, ancak gelişimlerinin doğal olduğu

saptandı. Megakaryositler normal görünümde olup yabancı hücre ve blast artışı izlenmediği rapor edildi.

Deri biyopsisinde, çok katlı yassı epitel ve dermoepidermal bileşkede patoloji görülmedi. Yüzeysel ve orta dermiste kapiller damarlar çevresinde ve stromada yoğun eozinofilik infiltrasyon arasında lenfositler mevcuttu. Toluidin mavisi ile yapılan histokimyasal boyamada seyrek birkaç mast hücresi izlendi (Şekil 3). Kemik iliği biyopsisinde, serbest kanama alanları yanısıra ilik mesafesinde hemopoetik hücrelerin %80-90 kadarının eozinofilik seriye ait matür hücrelerden oluştuğu görüldü (Şekil 4). Kromozom analizi ise normal olarak değerlendirildi.

## Tartışma

HES yaklaşık 30 yıl önce ilk kez tanımlanan, nadir bir antitedir. HES patogenezi hala bilinmemektedir. Granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktör, IL-3



Şekil 1: Olgunun gövde lezyonlarının klinik görünümü.



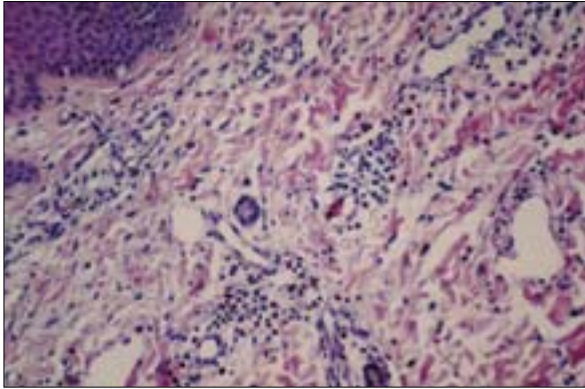
Şekil 2: Bacaklarda yaygın, eritemli, yer yer ekskoriye papüler lezyonlar.

ve IL-5 gibi sitokinler fonksiyonel olarak eozinofillerin aktive olmasına neden olur. IL-10'un ve solubl IL-2 reseptörünün serum seviyelerinin yükselmesi de HES' de tespit edilmiştir. Son zamanlarda HES'li bazı hastalarda IL-5 salgılayan anormal immunofenotipli klonal T hücre popülasyonları tanımlanmıştır<sup>5</sup>.

Hastalık aniden kardiyak veya nörolojik semptomlarla başlayabileceği gibi aylar süren ateş, halsizlik, öksürük, gece terlemesi, myalji, retinal lezyonlar, deri döküntüleri, anjioödem gibi bulgular da saptanabilir. Bazen rutin incelemeler sırasında eozinofilinin tespit edilmesiyle ortaya çıkar<sup>1,4</sup>. Kronik eozinofiliye sebep olduğu bilinen diğer durumlar ekarte edildikten sonra tanı konur. İlk kez 1975 yılında bildirilen ve günümüzde de geçerli olan tanı kriterleri; periferik kanda 6 aydan uzun süren ve mm<sup>3</sup>'te 1500'den fazla eozinofil sayısı, parazitik, allerjik veya bilinen eozinofiliye yol açan diğer hastalıkların bulunmaması ve organ tutulumuna ait (kalp ve/veya kemik iliği) bulgu ve semptomların olmasıdır<sup>1</sup>.

HES'in başlangıç yaşı genellikle 20-50 arası olmakla birlikte olgumuzdaki gibi çocukluk döneminde de başlayabilir. HES'de en sık tutulan organlar deri, beyin, kalp ve karaciğerdir<sup>5</sup>. Miyokard nekrozu, tromboz, miyokardda fibrozis olmak üzere üç aşamada meydana gelir<sup>4,6</sup>. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunda Löfler'in fibroplazik endokardidi ve kalp yetmezliği sonucu ölüm görülür.

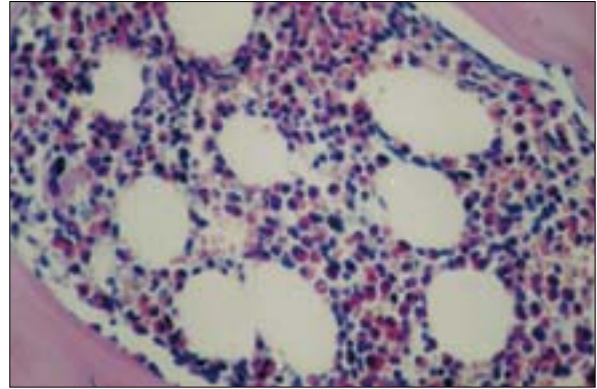
Deri, ikinci en sık tutulan organ olup deri bulguları hastaların %50'sinden fazlasında izlenebilir<sup>7</sup>. Sıklıkla



Şekil 3: Deri biyopsisi; Yüzeysel ve orta dermiste damarlar çevresinde daha yoğun olan bol eozinofil, lökosit, az sayıda lenfosit infiltrasyonu (H&E X 100).

görülen deri belirtileri anjioödematöz ve ürtikeryal lezyonlar ya da eritematöz pruritik papüller ve nodüller şeklindedir. HES'de ayrıca dermografizm, oral ve genital ülserler, vezikobüllöz lezyonlar, eritema annulare sentrifigum ve eritrodermi de rapor edilmiştir<sup>5</sup>. Olgumuzda deri bulguları tüm vücutta yaygın olarak görülen eritemli, pruritik papüller şeklindeydi. Klinik olarak ayırıcı tanıda düşünülen atopik dermatit, dermatitis herpetiformis, liken planus, mastositozun değerlendirilmesi amacıyla alınan deri biyopsisinde dermatitis herpetiformis, mastositoz, liken planus ile uyumlu bulgular saptanmadı. Atopik dermatit açısından incelendiğinde ise biyopsinin çok yoğun sıklıkta eozinofil içerdiği belirlendi<sup>8</sup>. Ayrıca olgumuzda ailede atopi öyküsü ve eozinofili mevcut değildi.

Periferik eozinofili sebeplerinden biri olan parazitöz açısından araştırılan hastada spesifik antikor saptanmadı. Olgumuzda sistemik tutulum olması ve eozinofil sayısının çok yüksek olması sebebiyle hiper-eozinofilik dermatit tanısından da uzaklaşıldı. Serum IgE değerinin yüksekliği hiperimmünglobulin E sendromunu akla getirmekle birlikte, olgumuzda IgE çok yüksek değildi, ayrıca nötrofil kemotaksis bozulduğunu gösteren bulgulardan tekrarlayan enfeksiyon veya stafilokok apselerinin de olmaması nedeniyle bu ön tanıdan da uzaklaşıldı. Eozinofili myalji sendromu ise myalji şikayetinin olmaması ve eozinofilinin çok yüksek oranda olması nedeniyle ekarte edildi. Eozinofili ile giden diğer bir hastalık olan Churg-Strauss sendromundan bronşial astım öyküsü olmaması, akciğer grafisinin normal bulunması, vaskülitte ait sistemik ve serolojik bulguların saptanmaması ile;



Şekil 4: Kemik iliği biyopsisi; Kemik iliği mesafesinde büyük bir kısmı eozinofilik seriden oluşan hemopoietik hücreler (H&E X 200).

uzun süredir devam eden yakınmalarına rağmen kemik iliği ve periferik yaymada malin hücre görülmesi nedeniyle de hematolojik malinite tanılarından uzaklaşıldı.

HES tanısında kutanöz histopatolojik bulgular diagnostik değildir. Deri biyopsilerinde genellikle mikst sellüler infiltrat görülür. Perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve hafiften orta dereceye değişen oranda nötrofilik ve mononükleer infiltrat gözlenir<sup>5</sup>. Olgumuzun histopatolojik bulguları HES ile uyumlu bulundu.

HES için organ tutulumunun kanıtı yoksa tedavi gerekli değildir. Yalnız deri tutulumu varsa PUVA veya dapson denenebilir. Organ tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler ilk tercih edilecek ilaçlardır<sup>4, 6, 7, 9, 10</sup>. Olgumuza deri lezyonları için haftada 3 kez olmak üzere PUVA tedavisi uygulandı. Toplam 11 seans (24 joule/cm<sup>2</sup>) PUVA tedavisi alan olgunun takiplerinde deri lezyonlarında gerileme gözlenmesi ve kaşıntının kaybolmasına rağmen periferik eozinofil değerlerindeki yüksekliğin devam etmesi ve kemik iliğinin yüksek oranda eozinofilik seri elemanlarınca basılmış olması nedeniyle hematoloji bölümüne devredildi.

HES'in özellikle kadınlarda ve çocukluk çağında nadir görülmesi yanında eozinofilinin sebep olabileceği komplikasyonlar ve gelişebilecek hematolojik maliniteler açısından tanısının ve takibinin önemli olduğunu vurgulamak amacıyla olgumuzu sunmayı uygun gördük.

## Kaynaklar

1. Bayramgürler D, Apaydın R, Namlı S: Eozinofilik dermatozlar. T Klin Tıp Bilimleri 2002; 22: 602-611.
2. Offidani A, Bernardini O, Simonetti C: Hypereosinophilic dermatosis: skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? Br J Dermatol 2000; 143(3): 675-677.
3. Yazıcı S, Bilginer R, Özgüneş N: Hipereozinofilik sendrom. X. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 1993, Ankara, Yargıçoğlu Matbaası, 1994: 1-6.
4. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrew's diseases of the skin. 9th ed. Saunders Company, 2000: 940-941.
5. Kim HS, Chun Y: Hypereosinophilic syndrome: correlation between clinical severity and cutaneous microthrombi. Int J Dermatol 2001; 40: 330-332.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2th ed. Berlin Heidelberg, 2000: 1401-1406.
7. White JW: Miscellaneous inflammatory disorders. Dermatology. Ed. Moschella SL, Hurley HJ. 3th ed. Pennsylvania: Saunders Company, 594-604.
8. McNutt NS, Moreno A, Contreras F: Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. Levers Histopathology of the skin. Ed. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Jhonson B. 8th ed. Lippincott- Raven, 429-455.
9. Finella B: The eosinophilias including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol 2003; 121: 203-223.
10. Chusid MJ: Eosinophilia in childhood. Immunol Allergy Clin North Am 1999; 19: 327-346.