

Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Tanı Alan Hipereozinofilik Sendrom

Hypereosinophilic Syndrome Diagnosed with Acute Coronary Syndrome

Nilgün Yılmaz Demirci¹, Muhammet Kaplan¹, Gülten Taçoş², Haluk Türktaş¹

Özet

Hipereozinofilik sendrom (HES) nadir görülen, çok sistemi tutabilen, heterojen bir sendrom olup, eozinofillerin aşırı üretilmesinin yol açtığı eozinofilik infiltrasyonun birden fazla organa zarar vermesine neden olabilir. Kardiyak tutulum sıklıkla görülür ve yüksek oranda morbidite ve mortalite taşır. Bu yazıda, tetkikleri esnasında miyokard enfarktüsü geçiren ve HES tanısı alan periferik eozinofilisi olan bir olgu literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hipereozinofili, hipereozinofilik sendrom, kardiyak tutulum, interstisyel akciğer hastalığı.

Abstract

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare, multisystem, heterogeneous syndrome, characterized by a sustained overproduction of eosinophils, and in which eosinophilic infiltration can cause damage to multiple organs. Cardiac involvement is frequent and carries with it a high rate of morbidity and mortality. Presently described is a patient with peripheral eosinophilia who had myocardial infarction at admission and was diagnosed with HES, a literature review, and discussion.

Key words: Hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, cardiac involvement, interstitial lung disease.

Hipereozinofilik sendrom akciğer, kalp, böbrek, eklem, cilt, kas ve vasküler sistemleri tutan multiorgan tutulumu ile seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Sıklıkla 30 yaş üstü erkeklerde görülür. En belirgin özelliği organ tutulumu ve hasarına neden olan kontrolsüz eozinofil üretimidir.

En önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan kardiyak tutulum %60 oranında görülür (1,2). Bu yazıda, periferik eozinofili nedeni ile tetkik edilen ve yatışı esnasında miyokard enfarktüsü kliniği ile hipereozinofilik sendrom tanısı alan olgu, nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

¹Department of Chest Disease, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Cardiology, Gazi University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 22.02.2017 **Kabul tarihi (Accepted):** 03.04.2017

İletişim (Correspondence): Nilgün Yılmaz Demirci, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

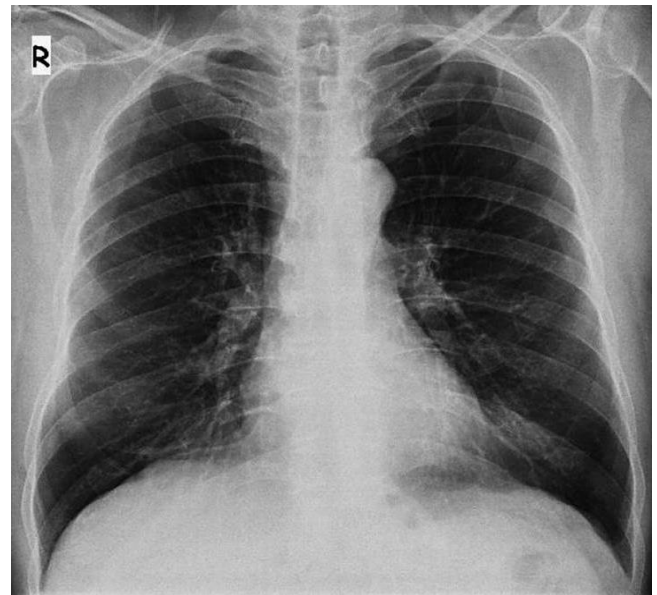
e-mail: nilgundemirci@gmail.com



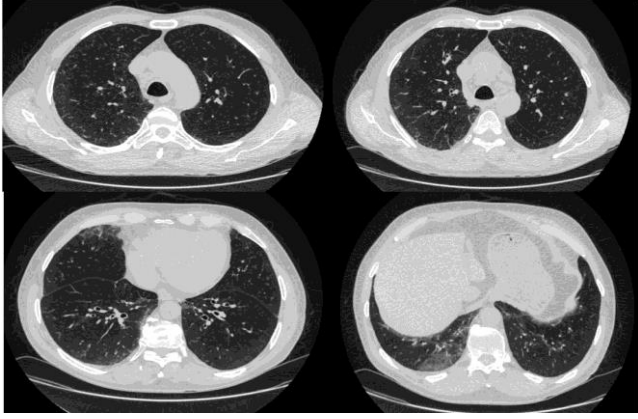
OLGU

Altmış üç yaşında, 40 paket/yıl sigara öyküsü olan erkek hasta, servisimize, nefes darlığı, öksürük, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı şikâyetleri ile başvurdu. İki yıldır öksürük nedeni ile çoklu hastane başvurusu olan olgumuz, almış olduğu inhaler tedavilerden fayda görmemişti. Bunlara nefes darlığı, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı yakınmaları da eklenmişti. Başvuru esnasında inhaler kortikosteroid, uzun etkili beta-2 agonist, uzun etkili antikolinerjik ve teofilin, yaygın vücut ağrıları nedeniyle de günde 2-3 defa non-steroid anti-inflamatuvar (NSAII) ilaç kullanmaktaydı. Postero-anterior akciğer grafisinde herhangi bir özellik yoktu (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde bilateral alt zonlarda ve daha az olarak da üst zonlarda buzlu cam alanları mevcuttu (Şekil 2). Başvuru esnasında hemogramında eozinofil yüzdesi %65,19 ve eozinofil sayısı da $11.260/mm^3$ idi. Ayrıca sedimantasyon ve CRP değeri de yüksekti. Solunum fonksiyon testinde; FEV1: 2,63 L (%77), FVC: 4,03 L (%92) oran ise %65 idi. Eozinofilik akciğer hastalıkları ayırıcı tanısı açısından değerlendirildiğinde; olgumuzun sinüzit ve nöropati öykü ve kliniği olmaması ve p-ANCA negatif gelmesi üzerine Eozinofilik Granüloamatöz Polianjitis (EGPA) ekarte edildi. Olguda, PaO₂/FiO₂ oranı >300 olması; akciğer grafisinde bilateral yaygın diffüz infiltratlarının olmaması ve olgumuzun kliniğinin nispeten daha iyi olması sebebi ile akut eozinofilik pnömoni düşünülmedi. Seyahat öyküsü olmayan olgumuzun gaitada parazit incelemesi negatif olarak geldiği için parazitik enfeksiyonlar dışlandı. Olgumuzda zor astım öyküsü olmaması, aspergillus spesifik cilt testleri ve serolojisinin negatif olması ve santral bronşektazi olmaması üzerine allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) de ekarte edildi. Olgumuzun kullandığı ilaçlar ayrıntılı olarak incelendi. Eozinofilik akciğer hastalığı yapabilecek herhangi bir ilaca rastlanmadı. Sonuç olarak, ayırıcı tanılarımız arasında kronik eozinofilik pnömoni; hipereozinofilik sendrom ve maligniteler yer almaktaydı. Toraks BT'deki buzlu cam görünümleri ve pulmoner eozinofili açısından bronkoskopi yapıldı. Bronkoalveoler lavajda %90 eozinofil hâkimiyeti mevcuttu. Olguda lösemi ve lenfoma gibi eozinofili yapabilecek malign hastalıkların ekartasyonu amaçlı hematoloji ile konsülte edildi. Periferik kan yayma sonucu ve çekilen abdomen BT'de patoloji saptanmadı. Olgumuzun yatışı esnasında tetkikleri devam ederken sol kola yayılan; ani başlayan baskı tarzında olan göğüs ağrısı şikâyeti oldu. Kardiyak enzimlerinde Troponin-T düzeyi 4.177 ng/L (0-14), CK düzeyi 474 U/L (0-190), CK-MB düzeyi 65 U/L (0-24) ve pro-BNP düzeyi 9.165 pg/mL (0-589) olarak geldi. Elektrokardiyografi

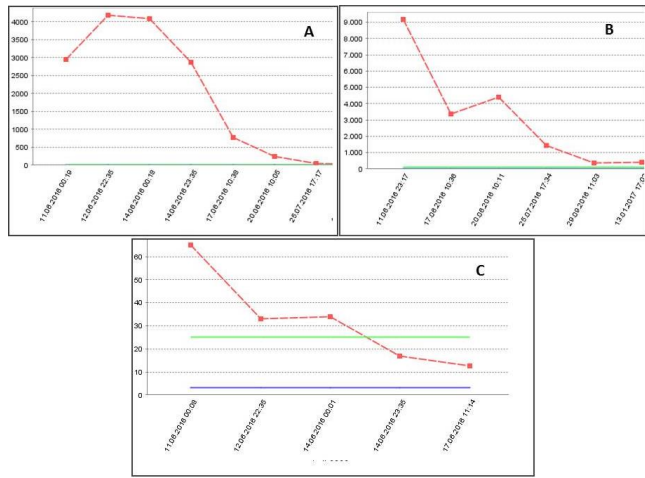
(EKG)'sinde yatış sırasında çekilen EKG' ye göre yeni oluşmuş olan non spesifik T negatiflikleri vardı. Acil olarak kardiyoloji ile konsülte edildi ve akut koroner sendrom ön tanısı ile koroner yoğun bakıma transfer edildi. Ekokardiyografide; pulmoner arter basıncı 28 mm Hg, sol ventrikül boşluk boyutları normal, inferior duvar bazali, lateral duvar, anterior duvar akinetik, septumun apikali ve apeksin kasılması normal, diğer duvarlar ağır hipokinetik olarak izlendi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %23'tü. Koroner anjiyografi yapıldı ve koroner arterler normal olarak değerlendirildi. Bunun üzerine olguda hipereozinofilik sendroma bağlı kardiyak tutulum düşünüldü. Hastaya 60 mg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Metilprednizolon tedavisi sonrası hastanın şikâyetlerinde belirgin düzelme gözlemlendi. Takiplerinde kardiyak enzimleri geriledi (Şekil 3). Hipereozinofilik sendrom etyolojisine yönelik hematoloji konsültasyonu ile periferik kanda Fip1 benzeri 1 (FIP1L1)-platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör-alfa (PDGFR- α) gen füzyonunun taranması ve lenfosit fenotipleme yapıldı, sonuçlar negatif olarak geldi. Tedavinin birinci haftasında EF %35'e yükseldi. Olgunun NSAII ve inhaler tedavi ihtiyacı kalmadı. Yine tedavinin birinci haftasındaki SFT'sinde FEV1: 4,07 L (%117), FVC: 5,579 L (%125) oran ise %73'tü. Olgumuzun 6. ay kontrol ekokardiyografisinde kalbin tüm duvarlarının bazal segmentleri hipokinetik, diğer segmentleri doğal, EF %53 olarak saptandı. Olgumuzun takibi devam etmekte olup tedavinin bir yıla tamamlanması planlandı.



Şekil 1: Postero-anterior akciğer grafisi.



Şekil 2: Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral alt zonlarda ve daha az olarak da üst zonlarda buzlu cam alanları.



Şekil 3: Troponin T (A), pro-BNP (B) ve CK-MB (C) değerlerinin metilprednizolon tedavisine yanıtının grafikleri.

TARTIŞMA

Hipereozinofili (HE), bir ay ara ile bakılan iki farklı kan sayımında eozinofil sayısının $>1500/\text{mm}^3$ olması veya doku eozinofilisinin, kemik iliği veya doku biyopsisinde gösterilmesidir. Herhangi bir sebebe bağlı periferik HE ile organ yetmezliğine neden olan doku HE'sinin olması hipereozinofilik sendrom (HES) olarak tanımlanmaktadır (3). HES oldukça nadir olup gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Ortalama tanı yaşı 52,5 olup erkek/kadın görülme oranı 1,47'dir (4). Bizim olgumuz da 63 yaşında erkekti.

HES, klinik açıdan önemli 6 alt gruba ayrılır; 1) Myeloproliferatif HES: Vitamin B12 düzeyi artışı, kromozom anormallikleri, anemi ve/veya trombositopeni, hepatosplenomegali gibi myeloproliferatif hastalık özellikleri bulunur. En iyi karakterize edilen ve en sık görülen kromozomal aberasyon, kromozom 4q12 üzerinde interstisyel bir delesyondur ve FIP1L1 ve PDGFR- α için olan iki genin füzyonuyla sonuçlanır. Ayrıca PDGFR α/β veya fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 (FGFR1) nokta mutasyonları

saptanabilir. 2) T hücreli lenfositik HES; anormal T hücre popülasyonunun artışı ile karakterizedir. Bu gruptaki olgular tipik olarak, deriye ait bulgu ve semptomlara sahiptirler. 3) Familial HES: otozomal dominant geçiş gösteren HE olguları tanımlanmıştır. 4) İdiyopatik HES: en sık görülen formu olup %75 oranında görülür. 5) Organ sınırlı hipereozinofilik durumlar; HE ile tek organ tutulumu vardır. Kronik eozinofilik pnömoni bunlardan biridir. 6) HE ile ilişkili spesifik/tanımlanmış sendromlar: altta yatan hastalığa bağlı HE vardır ve hastalık bulgularında eozinofillerin rolü kesin değildir. EGPA, hiperimmünglobulin E sendromu bu gruptandır (1,2). Bizim olgumuz idiyopatik HES olarak değerlendirildi.

Genellikle semptomlar yavaş başlangıçlıdır ve çok spesifik olmayabilir. Halsizlik, yorgunluk, öksürük, miyaljiler, nefes darlığı, döküntü ve ishal şikâyetleri olabilir. Kalp ve nörolojik tutulumla bağlı bulgular hızlı progresyon gösteren ve hayatı tehdit edici şekildedir (2). Bizim olgumuzun da başvuru yakınması nefes darlığı, halsizlik, öksürük ve yaygın vücut ağrısıydı. Kalp tutulumuna bağlı akut koroner sendrom kliniği yatış esnasında gelişti.

HES'de erken tanı ve tedavi ile 5 yıllık sağkalım %80, 10 yıllık sağkalım %42'dir. End organ tutulumu olarak da kardiyak tutulum %60 oranında tespit edilebilen bir bulgu olup morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (4,5). Kardiyak tutulum eozinofilik miyokardit (EM), endomiokardiyal fibrozis, kapak harabiyeti ve trombüs şeklindedir ve eozinofili derecesi ile korele değildir (6). Kardiyak tutulum; akut nekrotik, trombotik ve fibrotik olmak üzere 3 evreye ayrılır. Son evre geri dönüşümlü değildir. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir. Tanı konulamazsa kapak yetmezlikleri, sağ-sol kalp yetmezliği gelişebilir (7). HES tanısı koyduracak spesifik testler yoktur; hastalık laboratuvar ve klinik bulguların bir araya getirilmesi ile teşhis edilir. HES tanısı koyulurken dikkat edilecek en önemli nokta, HE'ye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesidir (2). Kardiyak tutulum da kardiyak disfonksiyon belirti ve bulgularına göre akla gelmesi ile belirlenebilir. EKG' de nonspesifik değişiklikler olabilir. Ekokardiyografi, nekrotik evrede normal veya miyokartta kalınlaşma olabilir. Trombotik evrede ventriküllerde veya apexte trombüs izlenebilir. Bu durumlar hipertrofik kardiomyopati veya duvar hareketlerinde kısıtlanma ile karışabilir. Ayrıcı tanı için kontrastlı tetkikler veya kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme tetkiklerinden faydalanılabilir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerine rağmen tanıda altın standart endomiokardiyal biyopsidir. Bizim olgumuzda eozinofil sayısı 11.260 olarak geldi. Biz de tek tek sekonder eozinofili yapabilecek nedenleri dış-

ladık. Olgumuzun bir ay önce dış merkezde yapılan tetkiklerine ulaşabildik. Bir ay önceki tetkiklerinde de eozinofilisinin olduğunu gördük. Yine olgumuzun tetkikleri devam ederken sol kola yayılan; baskı tarzında olan göğüs ağrısı şikâyeti oldu. Kardiyak enzimleri miyokard infarktüsünü düşündürecek şekilde yüksekti. İlginç bir şekilde koroner anjiyografi yapılmasına rağmen herhangi bir koroner damarda tıkanıklık gözlenmedi. Olgumuzun genel durumunun progresif kötüleşmesi nedeni ile kardiyak MR veya biyopsi gibi diğer tetkikleri planlanamadı. Metilprednizolon tedavisi ile 24 saatte bile dramatik yanıt gözlemlendi.

HES-kardiyak tutulum tedavisi etyolojiye yönelik olup amaç doku zararı oluşturan HE'yi tedavi etmektir. Kortikosteroidler tedavide altın standarttır. Kortikosteroidlerin yetersiz kaldığı durumlarda bazı sitotoksik (kladribin) veya nonsitotoksik (siklosporin) ilaçlar kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda imatinib ve iki humanize monoklonal antikor (mepolizumab ve alemtuzumab) üzerine dikkatler çekilmiştir. Kapak tutulumunda replasman tedavisi veya restriktif kardiyomyopati gelişiminde transplantasyon tedavisi gündeme gelebilir. Bununla ilgili literatürde kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır (6-8).

SONUÇ

Periferik eozinofilisi olan ve akciğer görüntülemelerinde non-spesifik tutulumu olan olgularda mutlaka eozinofilik akciğer hastalıkları düşünülmelidir. HES nadir görülen bir eozinofilik akciğer hastalığıdır. Mortalitenin en önemli nedeni kardiyak tutulumdur. Kardiyak tutulum asemptomatik olsa da mutlaka tetkik edilmelidir. Olgumuzda olduğu gibi akut koroner sendrom şeklinde karşımıza çıkabilir. HES düşünülen olgularda end organ hasarı oluşumundan önce sağkalım avantajı sağlayabilmek için tanı ve tedavi işlemlerini hızlandırmak çok önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Tasarım ve Dizayn - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Denetleme - N.Y.D., M.K.,

G.T., H.T.; Kaynaklar - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Malzemeler - N.Y.D., M.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Analiz ve/veya Yorum - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Literatür Taraması - N.Y.D., M.K.; Yazıyı Yazan - N.Y.D., M.K., G.T., H.T.; Eleştirel İnceleme - H.T., N.Y.D., G.T., M.K.

KAYNAKLAR

1. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:45-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart* 2016; 102:100-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:607-12. [\[CrossRef\]](#)
4. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:179-81. [\[CrossRef\]](#)
5. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong Du, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140:253-7.
6. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:158-70. [\[CrossRef\]](#)
7. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 457-75. [\[CrossRef\]](#)
8. Korczyk D, Taylor G, McAlister H, May S, Coverdale A, Gibbs H, et al. Heart transplantation in a patient with endomyocardial fibrosis due to hypereosinophilic syndrome. *Transplantation* 2007; 83: 514-6. [\[CrossRef\]](#)