



Öksürük ve Efor Dispnesi Olan Hastada Kardiyak Tutulumlu Hipereozinofilik Sendrom Tanısı Diagnosis of Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Patient with Cough and Exertional Dyspnea

Ayşe Büşra Özkan¹, Muhammet Kızmaz¹, Ali Ramazan Benli¹, Esra Yıldızhan²

¹ Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Kayseri, Türkiye

² Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Hipereozinofilik sendrom (HES) periferik kanda eozinofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ve eozinofiliye sebep olabilecek parazitik, allerjik ve diğer ikincil bir sebebin ortaya konmadığı, multiorgan tutulumları ile seyreden heterojen bir hastalık spektrumunu tanımlar. HES başta cilt, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini tutan çoklu organ hasarına ve işlev bozukluğuna neden olabilir. Kardiyak tutulum ise yüksek oranda morbidite ve mortalite nedenidir. Bu yazıda, öksürük ve efor dispnesi ile başvuran ve yapılan değerlendirmede kardiyak tutulumlu HES tanısı alan, tam kan sayımında eozinofilisi olan bir olgu literatürde yer alan bilgiler eşliğinde sunulmaktadır.

Keywords: Hipereozinofilik sendrom, eozinofili, eozinofilik miyokardit

ABSTRACT

Hypereosinophilic syndrome (HES) defines a heterogeneous disease spectrum with multiorgan involvement, in which the eosinophil count in the peripheral blood is above $1500/\text{mm}^3$ and any parasitic, allergic and other secondary cause that may cause eosinophilia cannot be identified. HES can cause multi-organ damage and dysfunction, primarily involving the skin, heart, lungs, gastrointestinal tract, and nervous system. Cardiac involvement is a cause of high morbidity and mortality. In this article, a case with peripheral eosinophilia who presented with cough and exertional dyspnea and was diagnosed with HES with cardiac involvement in the evaluation is presented in the light of the literature.

Anahtar Kelimeler: Hypereosinophilic syndrome, eozinofili, eozinofilik miyokardit

GİRİŞ

Hipereozinofilik sendrom (HES) periferik kanda eozinofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ve ikincil bir sebebin ortaya konmadığı çoklu organ tutulumları ile seyreden heterojen bir hastalık spektrumunu tanımlar (1). HES oldukça nadir bir hastalık olup gerçek insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Amerika'da Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanında HES'li hastaları tanımlamak için klinisyenlerin eozinofili kodlamasını kullandığı bir çalışmada, tahmini prevalans 100.000'de 0,36 ila 6,3 arasında bildirilmiştir (2). HES'te erken tanı ve tedavi ile 5 yıllık sağkalım %80, 10 yıllık sağkalım %42'dir. HES başta cilt, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini tutan çoklu organ hasarına/işlev bozukluğuna neden olabilir. Son organ tutulumu olarak da %60 oranında tespit edilebilen kardiyak

tutulum, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (2).

Bu olguda genel serviste takip edilen öksürük ve efor dispnesi ile mükerrer başvurusu olan, "kardiyak tutulumlu HES" olgusu sunulmuştur.

OLGU

45 yaşında erkek hasta, bir yıldır olan nefes darlığı, öksürük ve efor dispnesi şikayeti ile aile hekimliği polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesi ve vital bulguları normal sınırlar içinde idi. Özgeçmişinde bir yıl önce astım tanısı aldığı öğrenildi. Astım tedavisi için beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat dihidrat ve montelukast sodyum kullanıyordu. Soy geçmişinde; anne, teyzede tanıları bilinmeyen kardiyak öykü ve dayıda ani kardiyak

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ayşe Büşra Özkan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri, Türkiye **Email:** aysebusozkan@gmail.com
Cite this article as: Özkan AB, Kızmaz M, Benli AR, Yıldızhan E. Diagnosis of Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Patient with Cough and Exertional Dyspnea. JAMER 2024;9(3)124-126.

Geliş Tarihi: 05.11.2023
Kabul Tarihi: 06.12.2024
Online Yayın : 31.12.2024

ölüm mevcut olduğu ve dayısı kırklı yaşlarda bilinmeyen bir sebepten dolayı vefat ettiği öğrenildi. Başvuru esnasında kan değerleri; white blood cell (WBC): 6100/mm³, hemoglobin:12.6 g/dL, platelet:187.000/mm³, eozinofil 12.000/mm³, sedimantasyon: 50 mm/h, C-Reaktif Protein (CRP): 48 mg/L, Troponin T: 300 ng/L, pro Brain Natriüretik Peptid (pro BNP): 2598 ng/L, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal, elektrokardiyografisi (EKG) ise normal sinüs ritminde idi. Hastanın geçmiş laboratuvar sonuçları ve epikrizleri “E-nabız” sisteminden incelendi. Yaklaşık 3 aydır Troponin T değerinin 400 ila 600 ng/L arasındaki seviyelerde olduğu, kardiyoloji tarafından iki kez koroner anjiyografi yapıldığı, koroner arterlerinin normal olduğu ve taburcu edildiği görüldü. Geçmiş laboratuvar değerlerinde hipereozinofilisinin yaklaşık 14 aydır var olduğu ancak bu konuda ileri tetkik yapılmadığı görüldü. Hasta ileri tetkik ve araştırma amacıyla genel servise yatırıldı. Ekokardiyografi bulgularında; ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45, kalp duvar kalınlıkları artmış, minimal mitral yetmezliği mevcut idi. Periferik yaymasında eozinofili izlendi, blast veya atipik hücre görülmedi. Abdomen incelemesinde batın ultrasonografisi normal ve gaitada parazit görülmedi. Hasta klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre kardiyak tutulumlu HES olabileceği değerlendirilerek hastaya prednisolon 100 mg/gün başlandı. Tedavinin 3. gününde eozinofil: 1560/mm³, troponin T: 90 ng/L, pro BNP:1502 ng/L, CRP: 16 mg/L olması üzerine prednisolon dozu 60 mg/gün’e düşüldü. Hastanın 9. günde troponin T değeri 0,8 ng/L’e, eozinofil sayısı 1760/mm³e geriledi. Kemik iliği biyopsisi ile alınan numune, FGFR1, 5q42-q33 PDGFRB, FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (4q12 delesyon), Calreticulin gen mut, JAK-2 mutasyonu çalışılması için genetik laboratuvarına gönderildi. Metilprednisolon 96 mg tablet ile poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrolünde hastanın şikayetleri çoğunlukla gerilemiş ve efor kapasitesi artmıştı. Yapılan ekokardiyografide EF: %50, minimal mitral yetmezliği ve duvar kalınlıkları devam etmekte ve ek olarak ventrikül içinde trombus gözlenmişti. Kardiyak tutulumun trombotik evresi olabileceği düşünülerek hastanın tedavisine 5 mg varfarin eklendi ve International Normalized Ratio (INR) 2-3 aralığında olacak şekilde doz titrasyonu yapıldı. Hastanın 1. ay kontrolünde intrakardiyak trombus kaybolmuştu. Hasta 48 mg/gün metilprednisolon tedavisi ile klinik açıdan stabil seyretti ve kontrolünde troponin: 15 ng/L, eozinofil sayısı: 7000 /mm³ olarak geldi.

Tedavinin yaklaşık 4. ayında genetik testler sonuçlandı. Genetik incelemede; FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (4q12 delesyon) geni açısından hücrelerin %42’inde 4q12 delesyonu saptandı. Diğer incelenen gen testleri normal olup 5q42-q33 PDGFRB geninde normal hibridizasyon paterni gözlemlendi ve calreticulin gen mutasyonu yoktu. BCR-ABL füzyon geni ve JAK-2 mutasyonu bulunmadı. Hastanın uzun dönem takibi açısından metilprednisolon

dozu kademeli olarak düşürülerek kesildi ve yerine hematoloji tarafından 1*100 mg/gün imatinib tedavisi başlandı. Tedaviye 1*100 mg/gün imatinib, 5 mg nebivolol ve 5 mg varfarin ile devam edildi. Hastanın 6. ay kardiyoloji kontrolünde EF %55, minimal mitral yetmezliği devam etmekte idi. Ancak duvar kalınlıkları normal olarak tespit edildi ve intrakardiyak trombus gözlenmemesi üzerine varfarin tedavisi kesildi. Ailesel HES olabileceği düşünülerek aile bireylerinden yapılan kan testlerinde eozinofili saptanmadı.

TARTIŞMA

Nadir hastalıkların klinik pratikte göz önünde bulundurulması ve mükerrer başvurularda akla getirilmesi gerekmektedir. Bu olgu ile geçmeyen göğüs ağrısı bulunan ve kardiyak enzimleri yüksek seyreden nadir bir hastalık olan kardiyak tutulumlu HES tanısı alan hastanın tanı ve tedavi süreci ortaya konmuştur. HES’in kardiyak tutulumunun kesin tanısı endomyokardiyal biyopsi ile konur ancak tanı koymak için endomyokardiyal biyopsi yöntemi klinikte kullanılması oldukça sınırlıdır. Bu açıdan hastalık, laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile belirlenir. HES tanısı koyulurken dikkat edilmesi gereken en önemli husus, hipereozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanmasıdır. HES’te kardiyak tutulum varlığı kardiyak enzimlerin yükseldiği ve fonksiyonunun azalması şeklinde görülebilir. EKG normal olabilir veya nonspesifik değişiklikler gözlemlenebilir. Ekokardiyografide ise nekrotik evrede EF etkilenebilir ve miyokarda kalınlaşma olabilir. Trombotik evrede ise ventriküllerde veya apekte trombus izlenebilir. Bu durumlar hipertrofik kardiyomiyopati veya duvar hareketlerinde kısıtlanma ile karışabilir. Ayrıcı tanı için kontrastlı görüntülemeler veya kardiyak manyetik rezonanstan (MR) faydalanılabilir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerine rağmen endomyokardiyal biyopsi tanıda altın standarttır (3). Bizim vakamızda bir yılı aşkın süredir hipereozinofilisinin olması, son iki ayda yapılan iki koroner anjiyografinin normal olması, EF’sinin düşük olması, kalp duvarlarının hafif kalın olması ve metilprednisolon tedavisine dramatik bir cevap vermesi ile klinik olarak kardiyak tutulumlu HES olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulum eozinofilik miyokardit, endomyokardiyal fibrozis, kapak harabiyeti ve trombus şeklinde olabilir ve eozinofili derecesi ile korele değildir (4). Kardiyak tutulum; akut nekrotik, trombotik ve fibrotik olmak üzere 3 evreye ayrılır. Üçüncü evre geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle HES düşünülen olgularda sağkalım oranını artırabilmek için son organ hasarı oluşumundan önce tanı ve tedavi süreci hızlı yürütülmelidir. Tanı gecikirse sağ-sol kalp yetmezliği gelişebilir (5). Hastamız tanı anında EF %45 idi, hafif mitral yetmezliği, hafif duvar kalınlığı vardı. Kontrollerinde EF %50-55 idi. Duvar kalınlıkları normal, hafif mitral yetmezliği sebat etti. Apekte trombus gelişmesi üzerine antitrombotik tedavi ile trombus kayboldu. Hastanın takiplerinde troponin değerleri yükselmedi. HES olgularında bildirilen en yaygın kromozomal sapma, Fip1

benzeri (FIP1L1) ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü alfan (PDGFRA) FIP1L1-PDGFR füzyonunu oluşturan 4q12 kromozomunun interstisyel silinmesidir. Ortaya çıkan protein, FIP1L1-PDGFR, konstitütif tirozin kinaz aktivitesi gösterir (6). HES kriterlerini karşılayan hastalarda FIP1L1 - PDGFRA prevalansının yüzde 10 ila 14 arasında olduğu tahmin edilmektedir ancak bu kesin değildir (7). Bizim hastamızda da 4q12 delesyonu mevcut idi.

Bazı HES varyantları, PDGFRA ve trombosit türevli büyüme faktörü beta (PDGFRB) genindeki anormallikler ile ilişkili olanlar neredeyse sadece erkeklerde görülürken, diğerleri lenfositik varyant HES ve etiolojisi bilinmeyen HES cinsiyetler arasında eşit olarak dağılmış görünmektedir (7). Bizim vakamızın da erkek olması ve 4q12 delesyonu olması bu bilgiyi desteklemektedir.

Eozinofilik miyokardit, HES'li hastalar arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (7). PDGFRA ile ilişkili HES, yeterli tedavi olmadığında potansiyel olarak ölümcül kardiyak tutulum insidansında artışa sahiptir. Bununla birlikte, kardiyak tutulum, FIP1L1-PDGFR füzyonu olan hastalarda daha yaygın görünmektedir (6). Bizim hastamızda FIP1L1-PDGFR füzyonu ve kardiyak tutulum mevcuttu.

HES' in otozomal dominant geçişi bildirilmiştir. Literatüre bakıldığında; yurtdışında yapılmış bir çalışmada, aile üyelerinde eozinofili doğumdan itibaren başladığı ve çoğu aile üyesinin asemptomatik kaldığı ancak birkaç kişide ölümcül endomiyokardiyal fibroze ilerleme meydana geldiği ve bununla ilişkili gen, kromozom 5q31-33 ile eşlendiği gösterilmiştir (8). Başka bir çalışmada ise, bir ailede IL-4 veya IL-13' ün yokluğunda IL-5 üretimi artmış olduğu gözlenmiştir (9). Ailesel formlar, eozinofilik özofajit ve eozinofilik fasiit dahil olmak üzere birkaç tek organlı HES varyantında da mevcuttur ve klinik sunumda sporadik formlardan farklı görünmemektedir (10). Bizim olgumuzun dayısında erken yaşta sebebi bilinmeyen ani ölüm mevcuttu ancak bu ölümün HES sebebi ile olup olmadığını bilinememektedir. Mevcut hali ile ailesel olduğunu destekleyecek somut bir veri bulunmamıştır.

Sonuç

Aile hekimliği geniş bir alanı kapsadığı için nadir görülen hastalıklar açısından da bilinçli olunmalı ve aile hekiminin farkındalığı yüksek olmalıdır. HES nadir görülse de morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından hastalığı erken tanımak, erken dönemde tedaviye başlamak önemlidir. Mevcut olgumuzun 14 ay gibi bir sürede göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, kardiyooloji, acil tıp, aile hekimliği gibi bölümlere mükerrer muayeneleri mevcuttur. Geçmiş değerlerine bakınca bu muayenelerde son bir yıl içinde tamamında eozinofil değerlerinin yüksek

olduğu görülmektedir. HES geniş bir yelpazede klinik verebildiği için bu olguda farklı kliniklerde farklı ön tanımlar ile tetkik edilmiştir. Her hastada olduğu gibi bütüncül değerlendirmenin önemi, bu vaka üzerinden bir kez daha vurgulanmıştır.

Yazılı onam: Hastadan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Helbig G, Kyrz-Krzemień S. Diagnostic and therapeutic management in patients with hypereosinophilic syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(1-2):44-52.
2. 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;126(1):179-181.
3. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. *Heart.* 2016;102(2):100-106.
4. Roufosse F, Goldman M, Cogan E. Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(2):158-170.
5. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):457-475.
6. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFR-associated chronic eosinophilic leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(5):e1-9.
7. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1319-25.e3.
8. Rioux JD, Stone VA, Daly MJ, Cargill M, Green T, Nguyen H, et al. Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33. *Am J Hum Genet.* 1998;63(4):1086-1094.
9. Prakash Babu S, Chen Y-YK, Bonne-Annee S, Yang J, Maric I, Myers TG, et al. Dysregulation of interleukin 5 expression in familial eosinophilia. *Allergy.* 2017;72(9):1338-1345.
10. Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, Kirby C, Akers R, Wang N, et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6(6):621-629.