

Hypereosinophilic Syndrome with Pulmonary Involvement As a Rare Cause of ARDS

Nadir Bir ARDS Nedeni: Akciğer Tutulumu Yapan Hipereozinofilik Sendrom

Ümit Yaşar Tekelioğlu¹, Simay Serin¹, Göksel Kıter², Hülya Sungurtekin¹

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

²Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Abstract

Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare disorder of unknown etiology characterized by eosinophilia of at least six-months duration and organ involvement due to eosinophilia. Moreover, at the beginning of the case of HES, presenting with ARDS is rarely seen. We present our case according to those uncommon features.

(*JAEM 2013; 12: 105-8*)

Key words: Hypereosinophilic syndrome, ARDS, pulmonary involvement

Özet

İdyopatik hipereozinofilik sendrom (HES), altı aydan uzun süreli hipereozinofili ve eozinofiliye bağlı çeşitli organ tutulumları ile karakterli, etiyojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Ayrıca, HES tanısı konulan bir olgumuzda olduğu gibi klinik tablonun ARDS ile başlaması da sık rastlanmayan bir durumdur. Bu nedenlerle olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

(*JAEM 2013; 12: 105-8*)

Anahtar kelimeler: Hipereozinofilik sendrom, ARDS, akciğer tutulumu

Giriş

Hipereozinofilik sendrom (HES), eozinofil infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen bir veya daha fazla organ sistem disfonksiyonu ile karakterize, heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir (1). Herhangi bir organ sistemini tutabilmekle beraber kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve hematopoetik sistem tutulumları tipiktir. Daha çok 20-50 yaşları arasında görülen HES, erkeklerde kadınlara göre 9 kat daha fazla görülür (2). Bütün organ ve dokuların tutulabildiği HES'de, akciğer tutulumu olguların yaklaşık yarısında saptanmaktadır (3).

Bu sunumda nadir görülen ve akciğer tutulumu agresif ilerleyen bir HES olgusunun, literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Halsizlik, ateş ve çoğunlukla geceleri mevcut olan kuru öksürük şikayetleri ile sağlık ocağına başvuran 24 yaşındaki erkek hastamıza alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla on günlük antibiyotik tedavisi başlanmış. Tedaviye yanıt alınamayan ve genel durumu hızla bozulan hasta, hastanemize sevk edilmiş. Semptomların ilk başladığı tarih ve hastanemize sevk edilme tarihi arasında tahmini olarak 15 günlük bir süreç geçmiştir. Hastamızın fizik bakışında patolojik olarak, Glas-

gow Koma Skalası (GKS): 14, kalp atım sayısı 150 atım/dk, tansiyon arteriyal (T.A): 140/80 mmHg ve akciğer oskültasyonunda bilateral yaygın ronküsler tespit edildi. Laboratuvar bakışında WBC: 55,3 K/mL (3,6-9,4), nötrofil 9,8 K/mL (1,66-6,72), lenfosit 1,9 K/mL (0,92-2,66), monosit 0,4 K/mL (0,2-0,9), eozinofil 43,2 K/mL (0-0,7), Hb: 8,7 g/dL, Htc: 23,5 g/dL, trombosit: 94, karaciğer enzimleri normal, hemostaz testleri normal, Ig A, G, M değerleri normal, arter kan gazları değerleri ise pH: 7,48, PaCO₂: 29,6 mmHg, PaO₂: 29 mmHg, HCO₃: 22,1 mEq/L, BE: -1,7, SaO₂: %74 idi. Oksijen tedavisi (5L/dk) altında bakılan kontrol kan gazı sonucu pH: 7,46, PaCO₂: 23,6 mmHg, PaO₂: 32 mmHg, HCO₃: 17,1 mEq/L, BE:-6, SaO₂: %62 olması üzerine hasta onamı alınarak, olgu anestezi yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Lökositöz ve eozinofili nedeniyle Hematoloji bölümü ile yapılan konsültasyon sonucunda hastamıza kemik iliği aspirasyon biyopsisi planlandı. Yapılan biyopside kemik iliğinde eozinofilik hiperplazi saptandı. Diğer organ ve dokuların muhtemel tutulumlarını araştırmak için, baryumlu gastrointestinal sistem incelemesi, abdominal BT, kemik taraması yapıldı, ancak tutulumu rastlanmadı. Toraksın direkt grafi ve BT incelemesinde fokal ve diffüz infiltrasyonlar gözlemlendi. Bronkoalveoler lavaj sıvısının (BAL) mikroskopik bakışında bol miktarda eozinofil izlendi. Sitolojik incelemede malign hücre gözlenmedi. Kardiyovasküler sisteme yönelik ekokardiyografi incelemesinde

Correspondence to / Yazışma Adresi: Ümit Yaşar Tekelioğlu, Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey Phone: +90 414 652 30 87 e.mail: drtekelioglu@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 20.04.2010 **Accepted / Kabul Tarihi:** 09.08.2010 **Available Online Date / Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 14.10.2011

©Copyright 2013 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.akademikaciltip.com

©Telif Hakkı 2013 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.akademikaciltip.com web sayfasından ulaşılabilir.

doi: 10.5152/jaem.2011.059



ise, sol ventrikül serbest duvarında minimal bir kalınlaşma saptandı. Paraziter hastalıkları ekarte etmek amacıyla üç kez tekrar edilen dışkı muayenesi normal bulundu. Romatoid faktör düzeyi normal, ANA ve p-ANCA değerleri negatif, IgE düzeyi ise normal olarak saptandı.

Tedavide öncelikli olarak akciğer volümlerinin iyileştirilmesi, akciğer içi şantın azaltılması ve perfüzyon/ventilasyon (Q/V) uyumsuzluğunun düzeltilmesi amaçlandı. Hemodinamik instabilite nedeniyle mekanik ventilatör desteği verildi. Bu amaçla 1 mg/kg Propofol[®], 0,15 mg/kg Nimbex[®] (sisatrakuryum) ve 0,05-0,5 mcg/kg/dk Ultiva[®] (remifentanil) kullanılarak hasta entübe edildi. PaO₂ (Parsiyel oksijen) / FiO₂ (Fraksiyonel oksijen) ≤ 200 olması, tablonun akut başlaması, PA AC grafilinde bilateral tutulumun olması nedeniyle ARDS tanısı ile hastanın tedavisine başlandı. Hastamız derin sedasyon altında 10 cm-H₂O Positive end-expiratory pressure (PEEP) kullanılarak Basınç Kontrollü Mod ile takip edildi. Sıvı takibinin yapılabilmesi için İJK (İnternal Juguler Kateter) takılarak CVP (Santral Venöz Basınç) takibi yapıldı. Ölçülen CVP değerinin 12 olması nedeniyle sıvı tedavisi olarak dengeli elektrolit solüsyonu isolyte 30 cc/sa başlandı. Kontrollü diürez yaparak CVP değerini 4-8 cm- H₂O' ya çekmeyi hedefledik. Nazogastrik sonda ile Harris Benedict Formülünce hesaplanan kalori desteği Pulmocare enteral nutrisyon ile 2. günde başlandı. Gün içerisinde çekilen P-A grafilinde bilateral infiltrasyonlarda progressif bir artış kaydedildi (Resim 1-4). Prednizolon tedavisine (1 mg/kg/gün) ve destek tedavisine başlanan hastanın trakeal aspirasyonundan bol köpüklü pembemsi sıvı aspire edildi. Tedavinin 3. gününde mekanik ventilatör oksijen desteği FiO₂: 40 iken, kan gazı PaO₂ değeri 112 idi. Hafif sedasyon altında hastanın solumasına izin vermek adına mekanik ventilatör ayarlarından SIMV (Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon) moduna geçiş yaptık. PEEP düzeyini 5 cm-H₂O' ya kadar düşürdük. Tedavinin 4. gününde PaO₂ düzeylerinin iyi olması üzerine hastamızı T-tüp ile takip ettik. Mevcut tedavisinin 5. gününde hastamızın kliniğinin iyi olması ve radyolojik tetkiklerinde gerileme olması üzerine weaning gerçekleştirilerek hasta ekstübe edildi. Takibinin yedinci gününde genel durumu düzelmiş ve yoğun bakım desteğine gereksinimi kalmamış olan hastamızı, daha sonraki tedavisini sürdürmek üzere hematoloji servisine devrettik.



Resim 1. Olgunun ilk çekilen PA AC grafisi



Resim 2. İlk PA AC grafisinden 6 saat sonra çekilen filmi Bilateral alt ve orta zonları tutan yamalı infiltratif görünüm Apex tutulumu yok



Resim 3. İkinci gün Bilateral alt, orta ve kısmi apex tutulumu olan yamalı infiltratif görünüm



Resim 4. Yedinci gün

Tartışma

İdiyopatik hipereozinofilik sendrom terimi ilk kez 1968'de Hardy ve Anderson tarafından tanımlanmıştır. Hipereozinofilik sendrom (HES), eozinofil infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen bir veya birden fazla organ disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur (4). HES, bilinen bir neden olmaksızın uzamış periferik kan eozinofilisi ile karakterize heterojen bir hastalıktır. HES'de ciddi düzeyde periferik kan eozinofilisini oluşturan patolojinin ne olduğu bilinmemektedir. HES bir neoplastik hücre klonunun eozinofil lökositlere diferansiyasyonu olmaları veya reaktif eozinofil yanıtının abartılı hal alması sonucunda oluşabilmektedir. Eozinofil lökositler uygun sinyali aldıklarında endoteli parçalayabilecek hücrelerdir. HES'de organ hasarı, hem eozinofilik infiltrasyona hem de tromboembolik olayların neden olduğu doku hasarına bağlıdır (4).

Hipereozinofilik sendrom tanısını koyduracak spesifik testler yoktur. Tanı, laboratuvar ve klinik bulguların bir arada değerlendirilmesi ile konur. HES tanısı için en önemli nokta hipereozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesidir (5). Chusid ve ark.'ları (3) 1975 yılında idiyopatik hipereozinofilik sendromun tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır. Geçerliliğini günümüzde de koruyan bu kriterler.

1) Altı aydan uzun süreyle sebat eden $1500/\text{mm}^3$ üzerindeki periferik kan eozinofilisi

2) Organ tutulmasına ait belirti ve bulgular

3) Periferik kan eozinofilisi yapabilecek allerji, parazitik, vaskülitik veya neoplastik bir nedenin saptanamamış olmasıdır.

Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber en sık 20-50 yaşları arasında ve erkeklerde sık görülmektedir (2). Hasta genç,

erkek hasta olup literatürde belirtilen yaş grubu arasında yer almaktadır.

De Vriese ve ark.'ları (6), tipik HES klinik bulgularının tespit edildiği fakat eozinofil süresinin bilinmediği bir vaka bildirmişlerdir. De Vriese ve ark.'ları (6), eozinofil süresini ekarte etmek için, tanı kriterlerinde bulunan altı aylık süre gerekliliğinin, HES tanımındaki bir zayıflık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hızla kötüye giden, klinik ve laboratuvar bulguları ile tanı koyduğumuz hastada, öncesinde yapılan herhangi bir tetkik sonucunun olmaması nedeniyle eozinofilisinin altı aydan uzun süredir var olup olmadığına ilişkin yorum yapmak, olanaksız olmuştur. Dolayısıyla olgumuzda tanı, organ tutulumları (kalp ve akciğer) ve periferik eozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması, ile konulabilmektedir.

Hipereozinofilik sendromda akciğer tutulumunda, en sık görülen semptom öksürük olup, genellikle kronik ve kuru vasıftadır. Çoğunlukla geceleri ataklar halinde gelen öksürük ve nefes darlığı semptomları ile hastalar, astım tanısı olarak yanlış değerlendirilebilirler (7). Hastamızın şikayetleri de özellikle geceleri yoğunlaşan kuru öksürük ile başlayıp nefes darlığı ile devam etmiştir. Daha önce benzer ataklar tanımlamayan hastanın klinik tablosunun hızla kötüye gitmesi ve yoğun bakım tedavi gereksiniminin olması, tanı için gerekli incelemelerin yapılmasını sağlamıştır.

Laboratuvar testlerinin HES'li olgularda tanıya katkısı sınırlıdır. Hastaların %14 ile %28'inde akciğer grafisinde infiltrasyonlar saptanır. Fokal ya da difüz olabilen bu infiltrasyonlardan alınan biyopsilerde eozinofil birikimi gözlemlenebilir (8). Hastamızın akciğer grafisinde hızla ilerleyen bilateral diffüz tutulum gözlemlendi. HES'in akciğer tutulumunda, solunum fonksiyon testlerinde genellikle obstrüktif tipte solunumsal bozukluk gözlenir. Hastamızı değerlendirdiğimizde genel durumu bozuk ve acil olarak mekanik ventilatör ihtiyacı olduğundan solunum fonksiyon testleri yapılamadı. Bu olgularda ARDS, plevral efüzyon ve pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (9). Olgumuzdaki akciğer tutulumu klinik olarak agresif bir ilerleme göstermiş olup ARDS tablosuna yol açmıştır. Literatürde ARDS tablosu ile ortaya çıkan yalnızca bir vaka bildirilmiştir (9). HES düşünülen ve akciğer bulguları olan olgularda BAL'ın önemi büyüktür. BAL yapılan bu olgularda eozinofil göze çarpar (3). Tespit edilen eozinofil, gelişen ARDS tablosunun HES nedeni mi yoksa diğer ARDS nedenlerine mi bağlı olduğunu ortaya koymak açısından önemli olabileceği belirtilmektedir (9).

Akciğer tutulumu gelişen HES vakalarında, tutulan alanlarda histopatolojik olarak eozinofil lökositlerinden oluşan yoğun bir intersitisel infiltrasyon gözlemlenebilir. Parankimde gözlenen nekrotik alanlar mikroembolilere bağlı ortaya çıkabilir. Ancak vaskülit saptanamaz. Hipereozinofiliye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi için de bazı testler yapmak gereklidir.

Hastamızda bu amaçla, öncelikli olarak paraziter etkenleri ekarte etmeye yönelik üç kez dışkı incelemesi yapıldı ve normal bulundu. Sekonder eozinofiliye neden olabilecek patolojiler arasında Hodgkin hastalığı, akciğer ve batından köken alan maligniteler de bulunmaktadır (10). Hastamızda bu malign patolojiler toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografileri ile araştırıldı ve herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Churg-Strauss sendromu, eozinofilik pnömoni, eozinofilik gastroenterit gibi spesifik organlara sınırlı eozinofilik sendromlar HES'un ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken diğer eozinofilik sendromlardır (3). Eozinofilik pnömoni olgularda genellikle HES'da görülen "End-organ" hasarı (kardiyak tutulum gibi) görülmektedir (10). Hastamızın EKO'sunda duvar kalınlaşmasının olma-

sı şeklinde kalp tutulumu saptanması nedeniyle eozinofilik pnömoni tanısı ekarte edilmiştir. Churg-Strauss sendromu ve HES'un nörolojik ve pulmoner bulguları benzerlik gösterebilir. Fakat Churg-Strauss sendromunda, HES'li hastalardan farklı olarak astımın görülmesi bu tanının ekarte edilmesine yardımcı olmaktadır (10).

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. HES tedavisinde birincil amaç, eozinofilinin baskılanması değil "End-organ" hasarının önlenmesi olmalıdır (3). Çünkü, prognozun belirleyicisi bu hasarın ciddiyeti ile orantılıdır. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda oldukça kötü bir prognoz olduğu bildirilmesine rağmen, günümüzde beş yıllık sağ kalım oranı %80'lere ulaşmıştır (3). Kortikosteroid tedaviye cevap alınamayan hastalarda hidroksiüre tedavisine başlanmalıdır (11). Olgumuzda steroid tedavisine (Methylprednizolon 1mg/kg) yanıt alınabildi. Tedavide etkin diğer ajanlar, vinkristin, alkilleyici ajanlar ve interferondur. Az sayıda hastada kemik iliği transplantasyonu da denenmiştir (12).

Sonuç

Hipereozinofilik sendrom multipl organ tutulumu ile birlikte akciğer tutulumu da yapabilen nadir bir hastalıktır. Semptomatik hastaların çoğunda akciğer grafisi normaldir. Sadece %14-28 oranında pulmoner infiltratlar saptanır ve çok nadir olarak ARDS tablosu ile ortaya çıkar (8). Olgumuz, hipereozinofili ile seyreden ve agresif olarak akciğer tutulumu olan vakalarda ayırıcı tanıda idiyopatik HES'in de düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Conflict of Interest / Çıkar Çatışması

No conflict of interest was declared by the authors.

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Author Contributions / Yazar Katkıları

Concept / Fikir - Ü.Y.T., G.K.; Design / Tasarım - Ü.Y.T., ; Supervision / Denetleme - S.S.; Funding / Kaynaklar -G.K.; Literature Review / Literatür taraması - H.S.; Writer / Yazıyı yazan - Ü.Y.T.

Kaynaklar

1. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359: 1577-8. [CrossRef]
2. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
3. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil and the hypereosinophilic syndrome. *Hematology. Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone; 2000.p. 702-20.
4. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97: 78-92.
5. Polat SK, Avcı E, Polat G, Aşuk Z, Ince S, Yücel N, ve ark. Metastatik akciğer tümörünü taklit eden idiyopatik hipereozinofili sendrom olgusu. *Solum* 2006; 8: 119-23.
6. 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: 165-70. [CrossRef]
7. Spry CJ. The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982; 37: 539-51. [CrossRef]
8. 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: 612-5. [CrossRef]
9. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994; 105: 656-60. [CrossRef]
10. Gökırmak M, Hasanoğlu C, Aydoğdu İ, Köksal N, Yıldırım Z, Tuncer C. Eksuda niteliğinde plevra sıvısıyla ortaya çıkan bir hipereozinofilik sendrom olgusu. *Solum* 2000; 2: 108-11.
11. Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alfa. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1318-26. [CrossRef]
12. Esteva-Lorenzo FJ, Meehan KR, Spitzer TR, Mazumder A. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1996; 51: 164-5. [CrossRef]