

Ana Vidović, Nada Suvajdžić

Institut za hematologiju, Klinički centar Srbije

HIPEREOZINOFILNI SINDROM

HIPEREOZINOFILNI SINDROM (HES)

Eozinofilni granulociti u perifernoj krvi, tj. leukocitnoj formuli čine 2-4%. Imaju jedro sa dva segmenta, tj. u vidu bisaga, sa vrlo zgusnutim hromatiom i narandžasto-crvenim granulama u citoplazmi. Veličine su od 12-17 mikrona.

Diferencijacija eozinofilnih granulocita iz progenitora kostne srži se odvija pod uticajem: IL-3 (interleukin 3-multipotentni kolonostimulirajući faktor), GM-CSF (faktor koji stimuliše diferencijaciju granulocita i monocita) i IL-5 (tkz. eozinofilo-poetin).

Glavna uloga eozinofilnih granulocita je da "priguše" reakcije preosetljivosti, kao i zapaljenjske reakcije. I u parazitarne infekcije imaju važnu ulogu. Fagocitna sposobnost eozinofilnih granulocita

je znatno slabija od iste uloge neutrofilnih granulocita. Eozinofilni granulociti su sposobni za lučenje velikog broja citokina, koji doprinose inflamaciji i fibrozi tkiva: TGF-alfa i beta (transformišući faktor rasta alfa i beta), TNF-alfa (tumor nekroza faktor alfa), IL-6 i IL-8.

Pod eozinofilijom podrazumevamo prisustvo u krvi više od $0,5 \times 10^9/l$ eozinofila. Ona je najčešće prisutna u stanjima, u kojima postoji neprekidno prisustvo kompleksa antigen-antitelo u organizmu.

PODELA EOZINOFILIJ

Eozinofilije se dele na: benigne ili reaktivne, eozinofilije u sklopu malignih bolesti, hipereozinofilni sindrom i hroničnu eozinofilnu leukemiju.¹²

Benigne (reaktivne) eozinofilije obuhvataju sledeća stanja:

I. *Alergijske bolesti*: bronhijalna astma, sezonski rinitis, pulmonarna aspergiloza, reakcija na lekove (najčešće na: jodide, aspirin, penicilin, sul-fonamide, nitrofurantoin, cefalosporine).

II. *Parazitarne bolesti*: strongiloidoza, trihi-noza, lajšmanijaza, filarijaza i si.

III. *Kožne bolesti*: poznati uzroci (reakcija na lekove) atopijski dermatitis, dermatitis herpetiformis, nepoznati uzroci.

IV. *Bolesti vezivnog tkiva*: reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, skleroderma, sistemski nekrotizirajući vaskulitis (Churg-Strauss), eozinofilija sa fascitisom, pulmonarna infiltracija sa eozinofilijom (Lofflerov sindrom).

V. *Imunodeficientna stanja*: Wiscot-Aldrich-ov sy, Hipergamaglobulinemija (IgE) sa eozinofilijom, selektivni IgA deficit.

VI. *Infekcije*: šarlah, horea i si.

VII. *Nasledni uzroci*: porodična eozinofilija.

Kao što se vidi, uzroci tkz. reaktivnih eozinofilija su mnogobrojni, a to su ujedno i najčešći uzroci eozinofilija. Međutim, postoje i maligne bolesti u okviru kojih se može javiti eozinofilija, a to su:

- I. *Limfoproliferativne bolesti*: T-akutna lim-foblastna leukemija, Sezary sindrom, M. Hodgkin.
- II. *Akutna mijeloblastna leukemija*: posebno oblik M-2 i M-4 sa aberacijama hromozoma.^{¹⁶}
- III. *Mijelodisplastični sindrom* (preleukemija)
- IV. *Mijeloproliferativne bolesti*: hronična gra-nulocitna leukemija, esencijalna trombocitemija, prava policitemija i agnoga mijeloidna metaplazija.

V. *Razni solidni tumori*

Ako se isključe i ova stanja, tada dijagnoza eozinofilije postaje specifična i praktično stoje na raspolaganju još dva entiteta, a to su hronična eo-zinofilna leukemija i hipereozinofilni sindrom.

Idiopatski hipereozinofilni sindrom (H E S): je heterogena grupa bolesti, nepoznate patogeneze, koji se definiše prema kriterijumima Chusid i sar.⁽³⁾ a to su: prisutnost eozinofilije veće od $1,5 \times 10^9/l$, u trajanju od najmanje 6 meseci, uz isključivanje poznatih uzroka eozinofilije i zahvaćenosti visceralnih organa i njihova disfunkcija usled toksičnog efekta tkivne infiltracije eozinofilima.

Iako se hronična eozinofilna leukemija po-minje još 1912. god., (Stillman), to je još uvek nedovoljno precizno definisan entitet. Mnogi smatraju da je eozinofilna leukemija samo varijanta hipereo-zinofilnog sy.⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾ Flaum i sar.⁽⁷⁾ predlažu bodovni sistem, po kome se razlikuju dve forme IHES-a: be-nigna i mijeloproliferativna.

Na tabeli 1. prikazan je Flaumov bodovni sistem.

Tabela 1. Hematološki bodovni sistem po Flaum-u

Periferna krv	bodovi	kostna srž	bodovi
Anemija	1	Hipercelularnost blaga izražena	1 2
Promena oblika eritrocita	1	Smanjen broj megakariocita	1
Povećan broj trombocita	1	Mijelofibroza	2
Smanjen broj trombocita	2	Mijeloidna displazija	2
Mijeloidna displazija ili hipersegment	1	Bazofilija preko 1%	2
Bazofilija preko 200/mm ²	2	Mijeloblasti ili promijelociti	2
Mijeloblasti ili promijelociti	2	Patološki kariotip	2
Metamijelociti ili mijelociti	1	Visoka vrednost vitB ₁₂	1
Patološke vrednosti alkalne fosf. u leukocitima	3		

Može se, dakle, sa velikom sigurnošću postaviti dijagnoza hronične eozinofilne leukemije, ako postoji: povećan broj eozinofilnih prethodnika (mijelocita i promijelocita) u kostnoj srži, izražene morfološke promene eozinofilnih granulocita (hipersegmentacija ili hiposegmentacija jedra, agranulisanost citoplazme, asinhronizam u sazrevanju jedra i citoplazme, vakuolizacija citoplazme), patološki kariotip, prisustvo anemije i trombocitopenije, visok nivo APL i vitamina B₁₂, kao i nalaz in vitro kultura. Naime, u hroničnoj eozinofilnoj leukemiji, kultura progenitornih ćelija iz periferne krvi pokazuje prisustvo prethodnika eozinofilnih leukocita, uz odsustvo spontanog rasta prethodnika sve tri loze, tj. BFU-E, CFU-Mk i CFU-MG. U mijelo-proliferativnim bolestima, nalaz je upravo suprotan, što služi kao važan diferencijalno dijagnostički test za ove dve grupe bolesti⁴¹⁵¹⁶¹

MEHANIZAM OŠTEĆENJA TKIVA U EOZINOFILIJAMA

Najčešća oštećenja u eozinofilijama, pre svega u hipereozinofilnom sindromu se viđaju na srcu i nervnom sistemu, a to je i najčešći uzrok obolje-vanja i smrti ovih bolesnika. Oštećenja miokarda nastaju usled razvoja eozinofilnog arteritisa i mikro-abscesa u subendokardnom sloju miokarda. Akutni inflamatorni proces napreduje do nekroze miokarda, sa posledičnom fibrozom, najčešće mitralnih i trikuspidalnih valvula. U 30% pacijenata se razvija progresivna mitralna regurgitacija, a u 18% multiple embolije.⁽⁸⁾ Oštećenje CNS se može ispoljiti kao di-fuzna CNS disfunkcija ili kao periferna neuropatija. Zahvaćenost pluća se obično ispoljava astmatičnom simptomatologijom. Često su zahvaćeni i jetra, slezina, koža, mišići. Promene na koži mogu biti vrlo različite i javljaju se u oko 50% pacijenata sa eozinofilijom. Najčešće se javlja angioedem, urtikariji slične promene, pruriginozne papule i čvorići.⁽⁸⁾ Ovakvo opsežna oštećenja tkiva izazvana eo-zinofilima se objašnjavaju sledećim mehanizmima:

1. Infiltracijom tkiva eozinofilima (mehaničko oštećenje)
2. Oštećenja udružena sa eozinofilnom funkcijom:
 - direktna citotoksičnost
 - antitelo zavisna citotoksičnost
3. Oštećenja uzrokovana lučenjem određenih supstanci iz granula eozinofila:
 - eozinofilnog glavnog bazičnog proteina
 - eozinofilnog katjonskog proteina
 - eozinofilnog neurotoksina
4. Tromboembolijski fenomeni

CITOGENETSKE ANOMALIJE U HES I HRONIČNOJ EOZINOFILNOJ LEUKEMIJI

Za sada nisu uočene specifične kariotipske anomalije u HES-u. Naravno, one su češće u mijeloproliferativnoj varijanti HES-a i u hroničnoj eozinofilnoj leukemiji.^(8,9) Viđene su sledeće anomalije kariotipa: trizomija hromozoma 1 i 8, t(8;21), izohromozom 17, anomalije hromozoma 16 (inverzija ili delecija), a posebno su značajne anomalije koje obuhvataju hromozom 5 i to q reg. od 31-33 u vidu translokacije: t(5;12) (q31, q13) ili t (5; 12) (q33, q13). Naime na reg. 5q31 se nalazi gen za IL-5 (eozinofilopoetin) koji bi mogao biti odgovoran za eozinofiliju u HES-mu, ali taj region kodira i neke druge hematopoetske faktore, hormonske receptore i proteine.

^(10, 11,12, 13)

Pojedini autori ističu

značaj određivanja imunofenotipa T limfočita u bolesnika sa HES-om. Naime, oni su u sva 4 bolesnika uočili dominaciju CD4+ CD3- limfocita, Što se povezuje sa visokim nivoom IgE, dermatološkim, plućnim trombotičnim i reumatološkim poremećajima koji su verovatno posledica efekta CD4+ CD3-ćelijske migracije u te organe.⁽¹⁴⁾

TERAPIJA I PROGNOZA BOLESNIKA SA HES-OM

Do uvođenja kortikosteroida u terapiju HES-a, medijana preživljavanja je iznosila 9 meseci dok je 3 godine preživljavalo samo 12% bolesnika. Leče-njem benignih formi HES-a pronicom, a malignih hemioterapeutcima (Hydroxiureom, 6-mercapto-purinom, Vincristinom, Hlorambucilom) pet godina preživi 90% pacijenata koji nemaju oštećenje miokarda i 70% bolesnika sa oštećenjem miokarda usled eozinofilne infiltracije.^{*2-48-15)} Doze kortikosteroida su od 20-80 mg dnevno (Prednison). U novije vreme u terapiji HES-a se koristi alfa-interferon (u dozi od 6-9 MU s.c. dnevno, a kasnije po 3 MU tri puta nedeljno, kao terapija održavanja). Zabeleženi su znatni uspesi u normalizovanju broja eozinofilnih granulocita, pa čak i u povlačenju miokardnih promena (endomiokardne fibroze).⁽¹⁰⁾ Vrednosti do 8 Flaumov-og bodovnog sistema označavaju benignu formu, a preko 8 mijeloproli-ferativnu formu HES-a, koja je vrlo bliska dijagnozi hronične eozinofilne leukemije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo bolesnika sa hroničnom mijelo-proliferativnom bolešću tipa agnogene mijeloidne metaplazije i eozinofilijom.

Bolesnik star 48 godina, primljen je u Institut za hematologiju decembra 1988. god. zbog malak-salosti, gubitka u težini tela i bolova pod levim re-barnim lukom. Fizičkim pregledom je otkriveno bledilo kože, uvećana jetra, koja se palpirala za 2 cm pod desnim rebarnim lukom. Laboratorijski rezultati su bili sledeći: hemoglobin 14 g/l, eritrociti $4,2 \times 10^{12}/l$, leukociti $14,3 \times 10^9/l$, trombociti $294 \times 10^9/l$, eritroblasti 10 na 100 leukocita i dakriočiti 13 na 1 000 eritrocita. Diferencijalna leukocitna formula mijelocita 2, metamijelocita 4, neutrofilnih granulocita 80, eozinofilnih granulocita 6, limfocita 8. Sedimentacija eritrocita 19/44, mokraćna kiselina 0,593. Aspirat kostne srži je pokazao normocelularnu srž, s dobro zastupljenom eritrocitnom lozom eritroblastnog tipa sazrevanja. U granulocitnoj lozi nije bilo prekida u sazrevanju, dok su megakariociti bili retki i bez znakova displazije. Rezultat biopsije kosti je ukazao daje celularnost povećana usled proliferacije sve tri ćelijske loze. Eritrocitno-granulocitni odnos je bio promenjen u korist granulocitne loze, dok su megakariociti bili nesrazmerno brojni. Bojenjem srebro-nitratom (tzv. bojenje po Gomoriu) su dokazana re-tikulinska vlakna. Sve to je govorilo u prilog dijagnoze agnogene mijeloidne metaplazije u drugom stadijumu razvoja. Citogenetskom analizom aspirata kostne srži, modifikovanim metodom HG-traka, je na 20 analizovanih metafaza dobijen patološki kariotip: 46, xy/45, xy, -4, der(7), del(14) (q13), der(16), der(18), dok je kod samo jedne od 20 analizovanih metafaza uočen normalan kariotip. Bolesnik je lečen alopurinolom, vitaminom B-6 i folnom kiselinom.

U naredne dve godine, bolesnik je ambulantno pregledavan. Zapažen je pad koncentracije hemoglobina. Rezultati krvne slike juna 1991.god. su bili sledeći: hemoglobin 85 g/l, eritrociti $2,9 \times 10^{12}/l$, leukociti $10 \times 10^7/l$, trombociti $300 \times 10^9/l$, htk 24, retikulo-citi 1,5%. Diferencijalna leukocitna formula: mijelocita 1, metamijelocita 5, štapastih 6, segment-nih neutrofilnih granulocita 37, eozinofilnih granulocita 22, bazofilnih leukocita 4, limfocita 24 i monocita 1. Bolesnik je u više navrata primao transfuzije koncentrovanih eritrocita. Takođe je uočeno da procenat eozinofilnih granulocita raste u leukocitnoj formuli na oko 20%.

Januara 1992. god. je učinjena splenektomija zbog izražene anemije i splenomegalije. Slezina je bila teška 4 000 gr, a izvađene su i dve akcesorne slezine. Histopatološki pregled slezine je pokazao intenzivnu ekstramedulnu hematopoezu u njoj, kao i poremećaje u krvotoku tipa infarkta. Slične promene su nađene i u akcesornim slezinama, limfnim žlezdama hilusa slezine i u uzorku biopsije jetre, stoje sve predstavljalo karakterističan nalaz za mijeloproliferacioni proces tipa agnogene mijeloidne metaplazije.

Posle splenektomije, bolesnik više nije bio anemičan. Međutim, javila se leukocitoza, a procenat eozinofilnih granulocita je rastao u leukocitnoj formuli. Rezultati analize periferne krvi bolesnika četiri meseca posle splenektomije su bili sledeći: hemoglobin 136 g/l, eritrociti $3,5 \times 10^{12}/l$, leukociti $66 \times 10^9/l$, trombociti $586 \times 10^9/l$; leukocitna formula: mijeloblasta 1, metamijelocita 4, eozinofilnih granulocita 39, segmentnih neutrofilnih granulocita 30 i mijelocita 25.

Bolesnik je ponovo hospitalizovan u Institutu za hematologiju 1992.god. Fizički pregled je pokazao urtikarijske promene po koži lica, grudnog koša i ekstremiteta, promera 1 -4 cm. Na srcu je bio čujan sistolni šum, jačine 4/6. Jetra se palpirala za 4 cm pod desnim rebarnim lukom. Laboratorijski rezultati: hemoglobin 120 g/l, eritrociti $3 \times 10^{12}/l$, leukociti $84 \times 10^7/l$, trombociti $600 \times 10^9/l$, rct $1,8 \times 10^9/l$. Leukocitna formula: mijeloblasta 1, mijelocita 1, štapastih 12, segmentnih neutrofilnih granulocita 12, eozinofilnih granulocita 45, bazofilnih leukocita 1, limfocita 8 i monocita 1. Nivoa histarnemije 1,83 (normalno od 0,33 do 0,66), punktat kostne srži je pokazao hipercelularnu srž, s promenjenim eritrocitno-granulocitnim odnosom u korist granulocitne loze (1:20). Megakariociti su nađeni, produktivni. Zreli eozinofilni leukociti su činili 68% elemenata srži. Eozinofilni leukociti su često trilobarni četvorolobarni.

Histopatološka analiza kostne srži je pokazala ekstremno hipercelulnu srž, s proliferacijom sve tri mijeloidne loze, promenjenim eritrocitno-granulocitnim odnosom u korist granulocitne loze i s jako uvećanim brojem eozinofilnih leukocita. Megakariociti su bili disperzni mikrofokusan raspoređeni, pretežno u distendisanim sinusoidima i izrazito polimorfni, distrofični. Bojenje srebro-nitratom je pokazalo jače kondenzovana iregularna retikulinska vlakna, uz rede zastupljena kolagena i prekola-gena vlakna (trihromno bojenje). Ovaj nalaz je govorio u prilog agnogene mijeloidne metaplazije u drugom stadijumu razvoja.

Rezultat mikrobiološkog pregleda stolice na parazite je bio negativan. Rezultati imunoloških analiza su bili u granicama normalnih opsega. Cito-genetska analiza je pokazala nepromenjen nalaz u odnosu na početak bolesti. Biopsijom kože je dokazano da se radi o tzv. vaskulitisu sličnom urtikariji (Urticaria like vasculitis). Naime, nađene su seg-mentne promene oko krvnih sudova, s fibrinoidnim naslagama, neutrofilnim granulocitima, a naročito brojnim eozinofilnim granulocitima. Obična urti-karija traje kraće od 24 sata, dok su opisane promene trajale duže.

Ehografski pregled srca je pokazao fibrozno izmenjene ali pokretne zaliske. Kulturom mononuk-leamih ćelija periferne krvi je uočen spontani rast progenitora svih loza, slično kao 1991.god., dok je dodavanje stimulatora in vitro uzrokovalo njihovu delimičnu inhibiciju, što sugeriše da je plato rasta kolonija postignut pre stimulacije.

Bolesnik je lečen antihistaminskim preparatima i prednisonom, a zatim kratko vreme hidrok-siurejom i 6-merkaptopurinom. U toku 1993. i 1994. god. stanje bolesnika je bez bitnijih promena. U aprilu 1994.god. je uveden alfa-interferon u terapiju i to po 4,5 MU/24h, supkutano, u toku tri meseca. Posle primene terapije nije bilo značajnijih promena u krvnoj slici, a urtikarija se održala. Na kontrolnom pregledu, u aprilu 1995.god. broj leukocita je bio $100 \times 10^7/l$ s 45% eozinofilnih granulocita. Bolesnik nije prihvatio predloženu citostatsku terapiju. Od lekova uzima samo alopurinol.

Kod prikazanog bolesnika su isključena sva stanja koja dovode do reaktivne eozinofilije, kao i hronična eozinofilna leukemija. Protiv dijagnoze hronicne eozinofilne leukemije govori nedostatak eozinofilnih prethodnika u kostnoj srži i perifernoj krvi, izostanak anemije i trombocitopenije, dug tok bolesti i rezultati in vitro kultura. Naime kulture progenitora poreklom iz periferne krvi su pokazali nedostatak prethodnika eozinofilnih leukocita, kao i spontan rast kolonija: BFU-E, CFU-Mk i CFU- uz postizanje platoa rasta pre stimulacije, što je tipično za mijeloproliferativne bolesti, a ne viđa se u hroničnoj eozinofilnoj leukemiji. Po Flamov-om bodovnom sistemu prikazani bolesnik je imao skor 12, dakle radilo se o mijeloproliferativnoj varijanti hipereozinofilijom sindroma.

LITERATURA

1. Fauci A.S. et al. (1982) The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 97: 78-92.
2. Theodore G. Gabig: Hypereosinophilic syndrome, Hoffman in *Haematology: basic principles and practise*-edited by Ronald Hoffman. Churchill Livingstone (ihc), 1991, New York.
3. Chusid M.J., Dale D.C., West S.M., (1975) The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature *Medicine* 54: 1-28.
4. Cassi E., De Paoli A., Fava S. et al., (1992) Idiopathic hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemia *Haematologica* 77, 430-432.
5. Kueck B.D., Smith R.E., Parkin J. et al., (1991) Eosinophilic leukemia: A myeloproliferative disorder distinct from the hypereosinophilic syndrome. *Hematologic Pathology*, 5, 195-205.
6. Goh K.O., Ho F.S.C., Tso S.C. et al (1985) Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease? *Cancer* 55, 2395-2399.
7. Flaum M.A., Schooley R.T., Fauci A.S. et al (1981) A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Haematologic manifestation *Blood* 58, 1012-1020.
8. Weler P. F. and Bublely G.J., (1994) The idiopathic hypereosinophilic syndrome *Blood* 83, 2759-2779.
9. Bain B.J., (1996) Eosinophilic leukaemia and idiopathic hypereosinophilic syndrome *British Journal of Haematology* 95, 2-9.
10. Zeielinski R.M. and Lawrence W.D., (1990) Interferon-alpha for the hypereosinophilic syndrome *Annals of Internal Medicine* 113, 716-718.
11. Baramger L., Szapiro N., Gardais J. et al (1994) Translocation t(5;12)(q31-q33 p2-p13): a non random translocation associated with a myeloid disorder with eosinophilia *British Journal of Haematology* 88, 343-347.
12. Vidović A., Jovanović V., Novak A. i sar., (1996) Agnogeni metaplazija s eozinofilijom *Srp Arh Celok Lek* 124, 314-317.
13. Lynott A., Ravandi-Kashani F., Giles, F. J. (2000) Hypereosinophilia progressing to granulocytic sarcoma and acute myelocytic leukemia with trisomy 8: a case report and review of the literature. *Haemathol* 4, 487-493.
14. Bank I., Amaraglio N., Reshef A., Hardan I., Confino I et al (2001) The hypereosinophilic syndrome associated with CD4+ CD3- helper type 2 (Th2) lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 42, 123-133.

15. Uckan D., Hicsonmez G., Tunc B., Cetin B., Tezcan I., Tuncer M., (2001) The analysis of eosinophil and lymphocyte phenotype following single dose of high dose methylprednisolone in two siblings with marked hypereosinophilia. *Clinic Lab Haematol* 23, 33-37.