

## SINDROMUL HIPEREOZINOFILIC

- Prezentare de caz -

Corina URECHE<sup>1</sup>, Lîgia BANCU<sup>1</sup>, Ancuța MOLDOVAN<sup>1</sup>, Smaranda DEMLAN<sup>2</sup>

1 - Clinica Medicala II, 2 - Clinica Medicala I U M F Tg.Mures

### Rezumat

Prezentăm cazul unui bărbat de 74 de ani cu dispnee, expir mult prelungit, wheezing, fatigabilitate, astenie, aparut în urma cu o săptămână anterior prezentării. Examenul obiectiv evidențiază o stare generală alterată, fațes suferind, torace emfizematos, raluri sibilante bilaterale și hepatomegalie marcată. Acest pacient este cunoscut de 5 ani cu un sindrom hipereozinofilic: 3500/mm<sup>3</sup> eozinofile cu un debut atipic, de tip septic, cistită necrotico-hemoragică, splenectomizat pentru suspiciune de limfom splenic, histopatologic aparând doar multiple infarcturi splenice. S-a trecut în etapele de diagnostic prin excluderea altor hipereozinofilii secundare: parazitoze, medicamentoză, eozinofilia reactivă, întâlnită în parazitoze, reacții postmedicamentoase, boli alergice, boli proliferative, boli pulmonare precum astmul alergic, aspergiloza alergică, pneumonia eozinofilică, boli gastrointestinale, autoimune, cistită, endocrinopatii. A doua categorie de excludere pentru HES a fost reprezentată de anomaliile clonale ale maduvei osoase, leucemia eozinofilică acută și cronică, leucemia mieloidă cronică, leucemia limfoblastică acută, policitemia veră.

În momentul prezentării actuale pacientul prezintă complicații cardiace și respiratorii ale HES dar apărute relativ tardiv, fără semne neurologice ceea ce conferă cazului un prognostic ad vitam bun comparativ cu datele din literatură.

### Summary

We present the case of 74 years old man with dry cough, dyspnoea, wheezing, fatigue which has appeared a week before medical visit.

Patient's exam reveals a bad general status, thoracic emphysema, sibilance, hepatomegalia.

The patient is known since 2002 with HES (3500 eosinophils/mm<sup>3</sup>) with atypical onset: septicemia, necrotic and hemorrhagic cystitis, splenectomy for imagistic suspicion of splenic lymphoma, in fact histological findings demonstrate many splenic infarcts.

Secondary eosinophilia have been ruled out: parasitoses, aspergillosis, drugs, allergic condition, connective tissue disorders, pulmonary eosinophilia, eosinophilic gastroenteritis, malignancy, endocrinopathies. Other haematologic condition were ruled out: eosinophilic leukemia, chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, policitemia vera.

The clinical particularity is the age of HES onset in an elderly man, the atypically onset and tardily apparition of complication-cardiovascular and respiratory, without neurological complication which confers a good ad vitam prognosis comparing to literature.

**Key words:** Hypereosinophilic syndrome (HES), hipereozinofilie idiopatică, hipereozinofilie reactivă, hipereozinofilie clonală

Sindromul hipereozinofilic idiopatic (IHES) este o afecțiune rară, fiind caracterizată printr-o hipereozinofilie marcată și persistentă, de etiologie necunoscută (1). Acest sindrom este întâlnit frecvent la persoane cu vârste cuprinse între 20 și 50 ani, însă toate grupele de vârstă pot fi interesate. Raportul între bărbați și femei este de 9:1 (7). IHES este o anomalie hematologică cu o heterogenitate clinică marcată. Se caracterizează prin valori ridicate ale eozinofilelor în sângele periferic, de cauză necunoscută, cu creșteri de peste 1500/microlitru pentru mai mult de 6 luni consecutive, responsabile de apariția disfuncțiilor organice (2). Nu a fost raportată nici o predispoziție rasială (7). Manifestările clinice interesează cu predilecție inima, pielea și sistemul nervos, dar orice țesut sau organ poate fi afectat (4). Din punct de vedere patogenetic se descriu 3

tipuri de HES: idiopatică, reactivă și clonală. Aceasta din urmă cuprinde cel mai frecvent varianta mieloproliferativă și cea limfoproliferativă. Strategile actuale terapeutice se bazează pe această clasificare patogenetică (5). Inhibitorii de tirozin kinază imatinib mesilat sunt de primă alegere în terapia m-HES, terapia alternativă fiind reprezentată de hidroxiuree, IFN-alfa și alți agenți chimioterapeutici, în timp ce pacienții cu I-HES răspund bine la terapia cu glucocorticoizi (3).

Prezentăm cazul unui bărbat de 74 ani, provenit din mediul urban, care a fost internat în clinica noastră prezentând tabloul clinic al unui sindrom obstructiv de cai aeriene inferioare cu dispnee, expir mult prelungit, wheezing, fatigabilitate, astenie, aparut în urma cu o săptămână anterior prezentării. Examenul obiectiv evidențiază o stare generală

alterata, facies suferind, torace enfizematos, raluri sibilante bilateral și hepatomegalie marcata.

Din antecedentele patologice reținem: cistita ulcero-necrotică în iunie 2002, cu cistostomie permanentă, cardiopatie ischemică cronică din 2003 și un sindrom de hipereozinofilie pentru care pacientul a fost spitalizat pentru prima oară în clinica noastră în urma cu patru ani când a prezentat stare septică, rush generalizat, hepatosplenomegalie marcata. Probele biologice efectuate la acea dată evidentiau hipereozinofilie ( $3500/\text{mm}^3$ ), VSH accelerat, leucocitoză moderată ( $15800/\text{mm}^3$ ), hiperuricemie ( $9.2\text{mg}\%$ ), uree crescută ( $91\text{mg}\%$ ), o creatinina ușor crescută, reticulocitoză ( $34\%$ ), o fosfatază alcalină de  $230\text{u/l}$ . Imunograma arată  $\text{IgG}=27,8\text{g/l}$ ,  $\text{IgA}=4,42\text{g/l}$ ,  $\text{IgM}=1,83\text{g/l}$ . Markerii virali: AgHBs, Ac.antiHCV au fost negativi, examenul coproparazitologic efectuat, de asemenea negativ, iar mielograma evidentia: eozinofile= $5\%$ , NS= $12\%$ , plasmocite= $2\%$ , eozinocite= $2\%$ , macrofage= $2\%$ , fără bacterii în sputa și urina, BK negativ. Examinările paraclinice efectuate dezvăluie: Rtg toracic evidentia un desen bronhovascular interhilar accentuat bilateral, ecografia abdominală descria: hepatosplenomegalie importantă (LHD= $18\text{cm}$ , LHS= $9,3\text{cm}$ , splină de  $18,2\text{cm}$ ), fără ascită. CT toraco abdominal nativ și cu substanță de contrast a decelat la nivelul mediastinului 2-3 adenopatii cu diametrul cuprins între  $12$  și  $19\text{cm}$ , fără acumulări lichidiene pleurale; la nivel abdominal se certifica hepatosplenomegalie importantă iar intrasplenic se observa 3 formațiuni hipodense cu diametrul maxim axial de  $49/16/8\text{mm}$ ; vena splenică dilatată; multiple formațiuni adenopatică cu diametrul cuprins între  $3$  și  $8\text{mm}$  la nivelul mezourilor, precum și în retroperitoneu, paraortic și interaorticocav, fără adenopatii pelvine. Fibroscopia gastro-duodenală pune în evidență un stomac cu aspect de gastrită atrofică, nici un argument în favoarea unei gastrite hipereozinofilice. Traseul ECG arată un BAV gr.I și modificări de fază terminală de tip ischemic. Pe baza datelor anamnestice, a examenului obiectiv, a probelor biologice și paraclinice orientarea diagnosticului a fost spre o afecțiune hematologică. Frotiul periferic evidentia hipereozinofilie care putea fi cauza bronhospasmului și a rushului. Sunt sintetizate 3 categorii mari de eozinofilie, după cum urmează: boli alergice, parazitoze, reacții postmedicamentoase, boli alergice, boli proliferative, boli pulmonare precum astmul alergic, aspergiloza alergică, pneumonia eozinofilică, boli gastrointestinale, autoimune ca artrita reumatoidă severă sau foarte rar fasciita

eozinofilică, meningită, cistită, limfadenită sau colecistită eozinofilică. A doua categorie include anomaliile clonale ale măduvei osoase, leucemia eozinofilică acută și cronică, leucemia mieloidă cronică, leucemia limfoblastică acută, policitemia veră, și alte anomalii cromozomiale. În sfârșit, prin excluderea celor două categorii, vorbim despre cazuri de eozinofilie persistentă, idiopatică. Medulograma excludea o leucemie. CT evidentia leziuni splenice sugestive pentru un limfom splenic. Hepatomegalia nu avea caractere clinice, biologice și imagistice de fibroză hepatică. Pacientul nu relatează consum de medicamente care ar fi putut cauza modificările biologice, nu are antecedente alergice cunoscute, testele alergice efectuate erau negative. Gastroscopia efectuată nu aduce nici un argument în favoarea unei gastropatii hipereozinofilice. După stabilizarea stării generale pacientul a fost transferat în serviciul chirurgical unde s-a practicat splenectomie și biopsie ganglionară. Buletinul histopatologic a înfirmat suspiciunea unui limfom splenic cu determinări secundare, descriind o hiperplazie foliculară cu multiple infarcturi splenice. Sub tratament cu corticosteroizi eozinofilia se normalizează în 5 zile, iar simptomatologia se remite.

În prezent probele biologice indică: trombocitoză ( $650.000/\text{mmc}$ ), leucocitoză ușoară ( $14500/\text{mmc}$ ), hiperuricemie, o uree și creatinina ușor crescute ( $65\text{mg}\%$ - $1,80\text{mg}\%$ ). Frotiul periferic arată Eo: $12\%$ , SG: $54\%$ , Ly: $34\%$ , Mo: $9\%$ , Ba: $1\%$ , rare limfocite cu aspect moderat reactiv. EKG-ul actual nu a suferit modificări semnificative față de internările precedente, ecografia abdominală descrie hepatomegalie, dar fără leziuni focale, fără hipertensiune portală. Radiografia pulmonară evidentiază un aspect de fibroză pulmonară, precum și aria hilului pulmonar drept mult lărgită, fapt ce ridică suspiciunea unui proces tumoral, înfirmat însă prin examinarea CT toracic și serologic prin NSE negativ.

Ecocardiografia dezvăluie un VD ușor mărit și aorta cu diametrul de  $37\text{mm}$ , cu ecodensitate crescută. Examenul neurologic efectuat este negativ.

Tratamentul este de departe destinat supresiei eozinofilelor pentru a preveni apariția complicațiilor, dar și pentru a minimaliza simptomatologia existentă. Pacientul urmează tratament cu Medrol  $32\text{mg}$  cu reducerea progresivă a dozelor până la cea de întreținere ( $4\text{mg/zi}$ ) și Hidroxiuree  $500\text{mg}$   $2 \times 1\text{tbl/zi}$ , 3 zile/săptămână, 3 săptămâni/lună, având o evoluție bună a stării generale.

### Discutii

*IHES* este o afecțiune cu multiple complicații sistemice care variază de la un pacient la altul, în acest caz fiind vorba de complicații cardiace, respiratorii, trombotice și cutanate. Diagnosticul de *IHES* se poate pune numai prin excludere, după ce toate cauzele cunoscute cu eozinofilie secundară au fost excluse.

Este o boală rară, cel mai frecvent întâlnită la bărbați, complicațiile cardiovasculare, prezente în mai mult de 40% din cauzele de *HES*, ca și în cazul acestui pacient, reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Trombocitoza existentă se explică ca urmare a splenectomiei suferite. Complicațiile neurologice, destul de frecvente pentru această patologie, sunt în continuare absente la acest pacient.

**Particularitatea cazului :** este vorba despre un *HES* a cărui cauză rămâne necunoscută, care debutează acut, cu stare septică, ceea ce nu constituie o caracteristică a acestei patologii.

S-a suspionat la data primei internări existența unui limfom splenic cu determinări secundare, sugerat atât clinic cât și imagistic, examenul histopatologic însă a infirmat această premisă, concluzionând existența unor infarcturi splenice, ceea ce se încadrează în tiparul complicațiilor în *HES*.

Această afecțiune devine simptomatică și este depistată la o vârstă înaintată, cu răspuns bun sub medicație imunosupresoare și corticoidă. Complicațiile cu cea mai mare frecvență semnalată, cardiovasculare, au apărut relativ târziu în evoluția cazului, cele neurologice sunt încă absente, pacientul având un prognostic de viață bun sub medicația amintită.

### Bibliografie :

1. Brito –Babapulle F., review-The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome, British Journal of Haematology, 2003, 121, 203-204).
2. Chusid, M.J., The hypereosinophilic syndrome :analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 54, 1-27.
3. Cools, J., A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 348, 1201-1214.
4. Hardy, W.R., The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med 68, 1220-1229.
5. Roufosse, F., Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic

hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol 109, 540-548.

6. Wardlaw, A.J., Eosinophilia in the 1990s ; new perspectives on their role in health and disease. Postgrad Med J 70, 536.

7. Weller, P.F., Bubley, G.J. (1990). The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 83, 2759-2779.