

PDGFR-A Negatif Hipereozinofilik Sendrom Olgusunda Tirozin Kinaz İnhibitörü Tedavisine Dramatik Yanıt

Dramatic Response to Tyrosin Kinase Inhibitor Treatment in Patient with PDGFR-A Negative Hypereosinophilic Syndrome

Şerife EMRE ÜNSAL^{ID}, Kemal FİDAN^{ID}, Nesibe TAŞER KANAT^{ID},
Neslihan MANDACI ŞANLI^{ID}, Gülşah AKYOL^{ID}, Muzaffer KEKLİK^{ID}, Ali ÜNAL^{ID}

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Elli beş yaşındaki erkek hasta, periferik kanda uzun süreli eozinofili ve eozinofiliyi açıklayacak malignite, parazitoz ve diğer dermatozlara ait bulguların olmaması, karaciğer biyopsinde eozinofilik infiltrasyon saptanması, organ tutulumlarının olması nedeniyle hipereozinofilik sendrom (HES) tanısı almış olup nadir görülen bir hastalık olması sebebiyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipereozinofili; PDGFR-A; imatinib

ABSTRACT

A 55-year-old male patient diagnosed with hypereosinophilic syndrome (HES) due to prolonged eosinophilia in peripheral blood, absence of malignancy, parasitic infections, and other dermatological findings related to eosinophilia, and detection of eosinophilic infiltration in liver biopsy, along with organ involvement, is presented due to the rarity of the condition.

Key Words: Hypereosinophilia; PDGFR-A; imatinib

GİRİŞ

Periferik kanda eozinofil artışını ifade eden eozinofili; hafif (üst limit 1500/ μ L), orta (1500-5000/ μ L arası) ve ağır olarak (>5000/ μ L) derecelendirilerek incelenmektedir (1,2). Hipereozinofili terimi genellikle 1500/ μ L üzerindeki değerler için kullanılmaktadır.

Eozinofili, non-hematolojik ve hematolojik bozukluklarda ortaya çıkabilir ve organ hasarına yol açabilir. Eozinofilinin en sık sebepleri; paraziter enfeksiyonlar, atopik-alerjik hastalıklar ve ilaçlara bağlı olabilir. Vaskülitler, karsinomlar ve lenfomalarda da sekonder eozinofili olarak görülebilir.

OLGU SUNUMU

Bilinen serebrovasküler oklüzyon (SVO) tanısı olan 55 yaşında erkek hasta hâlsizlik, nefes darlığı şikâyeti ile hastaneye başvuruyor. Göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilen hastadan ilk olarak COVID-19 testi, tam kan sayımı, posteror anterior akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi isteniyor. COVID-19 testi negatif sonuçlanıyor. Tam kan sayımında; WBC (beyaz küre) $18.35 \times 10^3/\mu$ L, HGB (Hemoglobin) 12.5 g/dL, platelet $410 \times 10^3/\mu$ L, nötrofil $8.59 \times 10^3/\mu$ L, lenfosit $4.85 \times 10^3/\mu$ L, monosit $1.3 \times 10^3/\mu$ L, eozinofil $3.53 \times 10^3/\mu$ L, bazofil $0.08 \times 10^3/\mu$ L olarak görülüyor. Radyolojik görüntülemelerde bi-

Makale atfı: Emre Ünsal Ş, Fidan K, Taşer Kanat N, Mandacı Şanlı N, Akyol G, Keklik M ve ark. PDGFR-A negatif hipereozinofilik sendrom olgusunda tirozin kinaz inhibitörü tedavisine dramatik yanıt. LLM Dergi 2024;8(1):1-4.

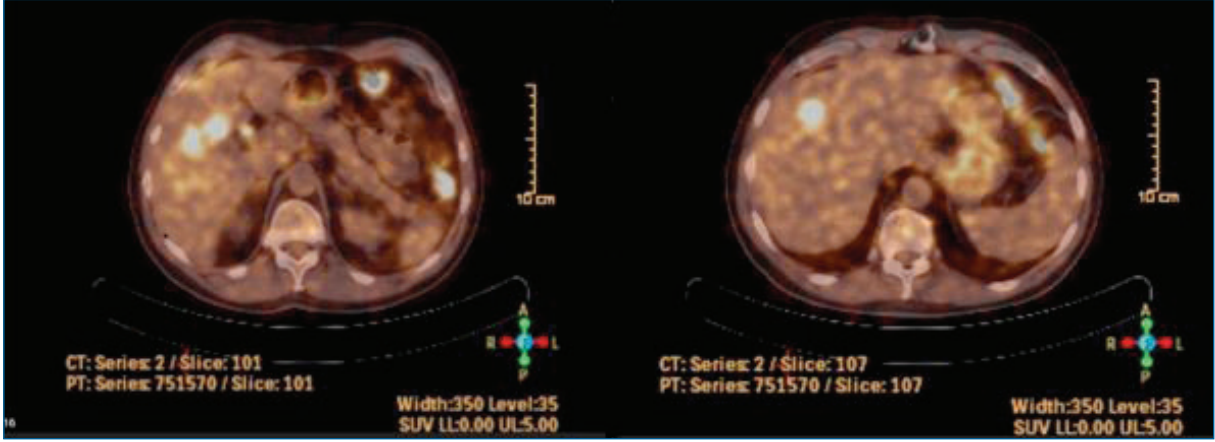
Yazışma Adresi

Şerife EMRE ÜNSAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

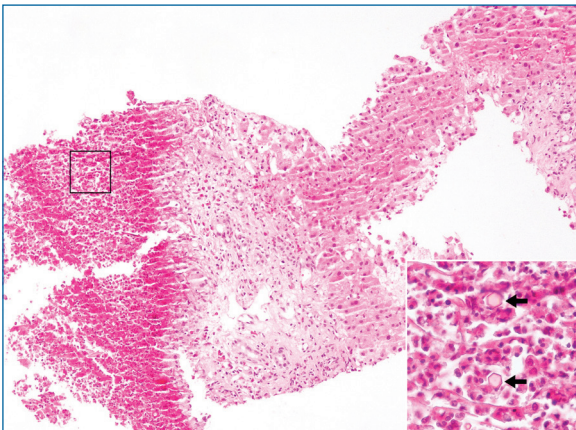
Geliş: 12.09.2023 - **Kabul:** 29.03.2024

E-posta: serifeemre1@gmail.com



Şekil 1. Tanı anındaki PET BT görüntüsü (Karaciğer segment 4-5-8 sınırında 60 x 37 x 50 mm boyutunda yoğun FDG tutulumu (SUV maks= 7.5) izlenmektedir. Tüm segmentlerde büyüğü 16 mm çaplı multipl nodüler lezyona ait orta-yoğun düzeyde FDG tutulumu (SUV maks= 6.4).

lateral amfizem ve küçük hava yolu hastalığı tespit edilmesi üzerine hasta için astım tedavisi başlanıyor. Fakat eozinofil değerlerinde düşme ve semptomlarda iyileşme gözlenmiyor. Bunun üzerine hastanın tedavisine antiparaziter ekleniyor. Takiplerinde hipereozinofili kan tablosu devam etmesi nedeniyle vaskülit, Churg-Strauss sendromu ön tanıları ile gönderilen ANA ve ANCA tetkikleri negatif sonuçlanıyor. Hastada takiplerinde göğüs ağrısı olması üzerine kardiyolojik açıdan değerlendirildiğinde yapılan ekokardiyografide EF= %50 olup sol ventrikül apikal bölgede hiperekojen kitle imajı tespit edilmesi üzerine ön tanı olarak trombus veya Löffler endokarditi düşünülüyor. Antiagregan-antikoagülan tedavi başlanan hastada sistemik tutulum olması sebebiyle malignite araştırılmak üzere PET CT planlanıyor. Çekilen PET-CT'de karaciğerde malign süreç olabileceği raporlanıyor (Şekil 1). Kitle imajından yapılan karaciğer biyopsi sonucu eozinofilik hepatit olarak raporlanıyor (Şekil 2). Bunun üzerine hipereozinofilik sendrom tanısı alan hastadan gönderilen gen tahlillerinin sonucu BCR-ABL [t (9;22)]



Şekil 2. Eozinofilik mikroapse formasyonu. Büyütülmüş alanda eozinofil infiltrasyonu ve Charcot-Leyden kristalleri (ok ile işaretli) gösterilmiştir.

füzyon geni, JAK2 negatif ve FIP1L1/CHIC2/PDGFRα bölgeleri açısından normal sonuçlanıyor. Lenfositik HES açısından flow sitometri incelemesi normal değerlendiriliyor.

Hastaya sırasıyla 1 mg/kg'dan kortikosteroid, hidrokortisone başlanan hastanın takiplerinde eozinofil değerlerinde düşme gözlenmedi. Bunun üzerine imatinib 400 mg tedavisi başlandı. Tedaviyle semptomlarda düzelmeye, PET CT'de lezyonlarda gerileme ve eozinofil seviyesinde azalma gözlemlenmesi üzerine imatinib tedavisine devam edildi (Şekil 3, Tablo 1). Hasta yaklaşık iki yıldır imatinib tedavisi altında remisyonda takip edilmektedir.

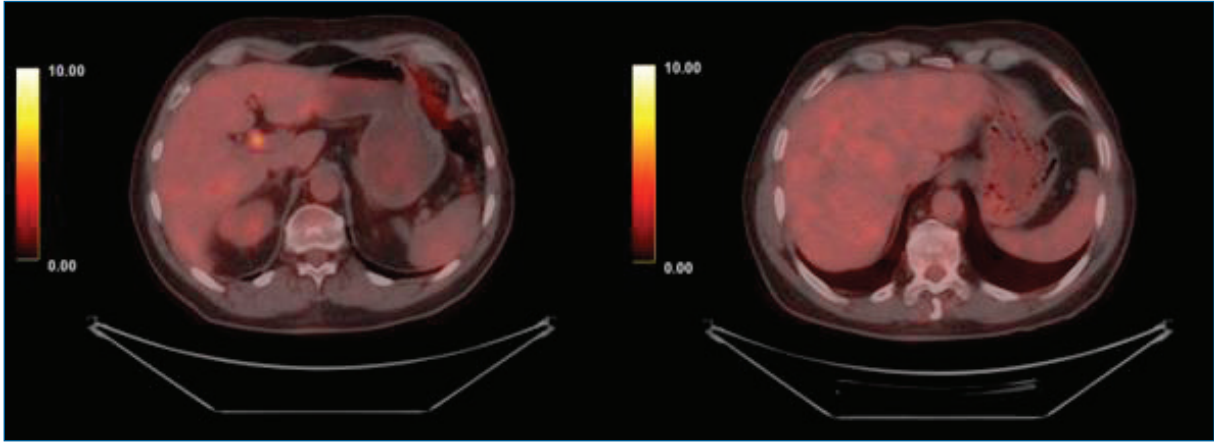
TARTIŞMA ve SONUÇ

HES, klonal eozinofili ve idiyopatik eozinofili olarak incelenmektedir. Erkek hastalarda kadın hastalardan daha fazladır (1). İdiyopatik eozinofili içinde değerlendirilen HES organ hasarı varlığı ile tanımlanmaktadır. En az altı ay süreyle 1.500/μL veya daha yüksek eozinofil sayısı, sekonder-klonal eozinofilinin dışlanması, organ tutulum bulgusu varlığı ve anormal ve/veya klonal T lenfositlerinin yokluğu tanı kriterleri arasındadır (2). Hastamızda da karaciğer ve kalp organ tutulumları bulunmaktadır. Altı aydan fazla süreyle eozinofili tablosu olup sekonder nedenler dışlanmıştır.

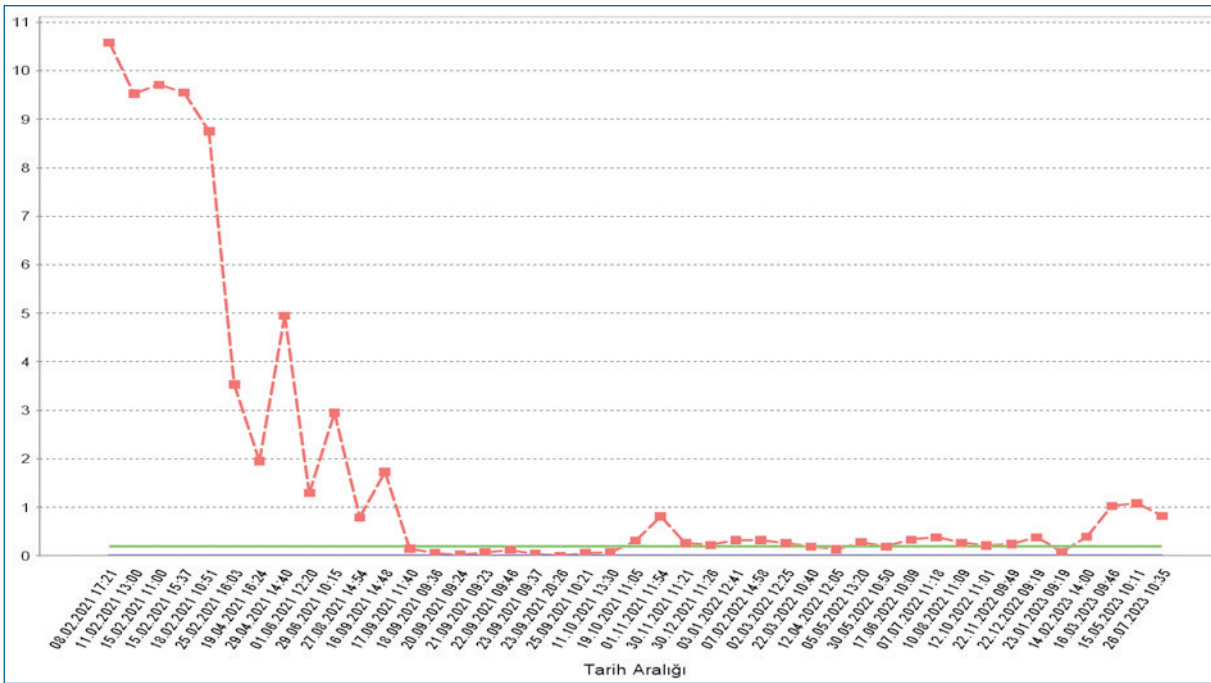
Hâlsizlik, bitkinlik, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, miyalji, anjiödem, rinit bulguları, döküntü ve ateş hipereozinofiliye eşlik eden semptomlardır.

Eozinofil granüllerinden salınan maddeler doku hasarına yol açar ve direkt-indirekt olarak trombotik komplikasyonlara sebep olabilir. Hastamızda SVO öyküsü de mevcut olup HES ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Primer eozinofilinin tanısız yaklaşımında, periferik kandan FIP1L1-PDGFRα gen füzyonunun taranması ilk basamak test olmalıdır. Bizim hastamızda PDGFRα gen testi-



Şekil 3. Tedaviler sonrası çekilen PET BT görüntüsü.



Tablo 1. Tirozin kinaz inhibitörü tedavisiyle eozinofil seyri.

miz negatif sonuçlanmıştır. Zaten bu hastalarının yalnızca %14'ünde FIP1L1-PDGFRa pozitif tespit edilmiştir.

Organ hasarını içeren HES'te tedavi başlanmalıdır. Ana tedavi kortikosteroidlerdir. Steroid tedavisine rağmen semptomlar tekrarlırsa hidroksiüre veya interferon tedaviye eklenebilir. PDGFRa ve PDGFRb mutasyonlarında imatinib genellikle etkilidir. FGFR1 mutasyonları ile ilişkili eozinofililer ise tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtızdırlar ve agresif bir klinik seyir gösterirler. İmatinib PDGFRa negatif HES'te genellikle etkisizdir. Buna karşın, imatinib (400-800 mg/gün) ile başarılı sonuçlar görülmüştür (3,4). Butterfield ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da bizim hastamızdaki gibi PDGFRa negatif vakalarda imatinib tedavisine yanıt gözlenmiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GA; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: AÜ, NTK; Verilerin toplanması: AÜ, KF; Makalenin yazımı: ŞEÜ; Onaylama: MK.

HASTA ONAMI

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bacarani M, Cilloni D, Rondoni M, Ottaviani E, Mesa F, Merante S, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome: Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007;92(9):173-9. <https://doi.org/10.3324/haematol.11420>
2. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: Point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(2):158-64. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0503>
3. Wolf D, Gastl G, Rumpold H. Complete remission of an idiopathic hypereosinophilic syndrome while using imatinib. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(40):2104-6. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831852>
4. Butterfield JH. Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome. *Leuk Res* 2009;33(8):1127-9. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.12.001>