

Maruška Marovt<sup>1</sup>

# Dermatološke manifestacije hipereozinofilnega sindroma

## *Dermatologic Manifestations of the Hypereosinophilic Syndrome*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** hipereozinofilni sindrom, kožne manifestacije

Hipereozinofilni sindrom sestavlja skupina redkih in heterogenih motenj, za katere so značilni eozinofilija periferne krvi ( $1,5 \times 10^9/L$  najmanj 6 mesecev), dokazana prizadetost organa in izključenost drugih vzrokov eozinofilije, kot so: alergija, okužba s paraziti in maligna bolezen. Hipereozinofilni sindrom se lahko kaže z različnimi kožnimi spremembami. Med potekom bolezni ima več kot 50 % bolnikov srbeče eritematozne makule, papule, plake, urtike, vozličice in druge kožne spremembe. Diagnoza hipereozinofilnega sindroma je lahko zakasnela ali spregledana, če ne upoštevamo njene povezave s kožnimi spremembami. Eozinofilci so v zdravih tkivih prisotni izjemno selektivno. V zdravi koži ne najdemo ne infiltracije in ne degranulacije eozinofilcev. Cilji zdravljenja bolnikov s hipereozinofilnim sindromom so: lajšanje simptomov, izboljšanje delovanja organov, vzdrževanje števila eozinofilcev v periferni krvi 1000–2000/mL in zmanjšanje neželenih učinkov na najnižjo možno raven.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** hypereosinophilic syndrome, skin manifestations

Hypereosinophilic syndrome represents a range of rare and heterogeneous disorders sharing three features: peripheral eosinophil count higher than  $1.5 \times 10^9/L$  for over 6 months, evidence of organ involvement and absence of other causes of eosinophilia, such as allergy, parasite infestation and malignancy. Hypereosinophilic syndrome may present with various cutaneous abnormalities. Over 50% of such patients have pruritic erythematous macules, papules, plaques, wheals, nodules, or other skin lesions during the course of the disease. The diagnosis of hypereosinophilic syndrome may be delayed or missed because the association between cutaneous lesions and hypereosinophilic syndrome is not appreciated. The presence of eosinophils in normal tissues is surprisingly selective. Eosinophil infiltration or degranulation is not seen in skin samples from normal persons. The treatment goal for patients with hypereosinophilic syndrome is to provide relief of symptoms and improvement in organ function while keeping eosinophils in peripheral blood at 1000–2000/mL and minimizing side effects.

---

<sup>1</sup> Maruška Marovt, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor.

## UVOD

Hipereozinofilni sindrom (HES) spremljajo številne klinične manifestacije, ki imajo po definiciji 3 skupne značilnosti:

- število eozinofilcev v periferni krvi  $1,5 \times 10^9/L$  najmanj 6 mesecev;
- dokazana prizadetost organa, torej izključena benigna eozinofilija;
- odsotnost drugih vzrokov za eozinofilijo, kot so: infestacija s paraziti (najpogostejši vzrok eozinofilije na svetu), alergija (najpogostejši vzrok eozinofilije v ZDA), maligna bolezen in kolagensko-žilna bolezen (1).

HES se lahko kaže z različnimi kožnimi spremembami. Med potekom bolezni ima več kot 50% bolnikov srbeče eritematozne makule, papule, plake, urtike, vozličke in druge kožne spremembe (2, 3). Diagnoza HES je lahko zakasnela ali spregledana, če ne upoštevamo njene povezave s kožnimi spremembami. Urtikarija in angioedem se pojavljata pri vseh podtipih HES in sta za določene različice značilna. Proteini zrn eozinofilcev se odlagajo razpršeno v kožnih spremembah HES in najverjetneje povzročajo povečano žilno prepustnost, kar vodi v nastanek edema in drugih pojavov. Poleg edema moramo pri eozinofiliji periferne krvi in/ali tkiv pomisliti še na druge kožne spremembe. Kožne bolezni, ki so predstavljene v tem članku, so opisane na podlagi razvrstitve HES leta 2005, ki je bila sprejeta na srečanju Mednarodnega eozinofilnega združenja (angl. *International Eosinophil Society meeting*) (4).

## EOZINOFILCI IN KOŽA

Eozinofilci so v zdravih tkivih prisotni izjemno selektivno. Infiltrirajo vranico, limfne bezgavke in priželjc z zelo omejenim odlaganjem proteinov zrn. Edini organ, ki poleg kostnega mozga kaže obilno infiltracijo in degranulacijo eozinofilcev, je prebavni trakt. V koži zdravih oseb ali zdravi koži oseb s številnimi različnimi motnjami ne najdemo ne infiltracije in ne degranulacije eozinofilcev (5).

Mehanizmi infiltracije eozinofilcev v tkivih so bili obsežno raziskovani. Eozinofilce privabljajo v tkiva in jih aktivirajo najmanj trije med sabo povezani signali:

- kemoatraktanti,
- adhezijske molekule in
- aktivirajoči citokini (6).

Eotaksine 1–3 in molekule RANTES (angl. *regulated on activation normal T cell-expressed and secreted*) sestavljajo dermalni fibroblasti, RANTES gradijo tudi keratinociti. Signaliziranje eozinofilcev je uravnoteženo za sodelovanje pri vnetju kože (7).

Intaktne eozinofilce identificiramo glede na njihove lastnosti barvanja s kislim barvilom eozinom. Citoplazemska zrnca eozinofilcev so značilna tako po sestavi (kationski proteini so odgovorni za njihove lastnosti barvanja) kot po ultrastrukturnih značilnostih, ki jih identificiramo z elektronskim mikroskopom. Tako kot preostali granulociti tudi eozinofilci sproščajo zrnca. Pri degranulaciji pride do sproščanja proteinov zrn eozinofilcev. Degranulacija je definirana kot zunajcelično odlaganje glavnega bazičnega proteina (MBP, angl. *major basic protein*) in drugih značilnih proteinov zrn, ki jih lahko najdemo v tkivih s posebnimi barvanji. Degranulacija eozinofilcev poteka s klasično eksocitozo, degranulacijo *piecemeal*, kot jo imenujemo z angleškim izrazom, in v koži pri kožnih boleznih pogosto s citolizo.

Eozinofilci lahko povzročijo nastanek kožnega edema z neposrednim učinkom na krvne žile ali posredno preko mastocitov (6). Topikalna administracija nanomolarnih koncentracij eozinofilnega kationskega proteina (ECP, angl. *eosinophil cationic protein*), eozinofilne peroksidaze (EPO, angl. *eosinophil peroxidase*) in MBP poveča prepustnost žilja pri lični vrečki hrčka. Pri tem učinku najverjetneje ne sodelujeta ne histamin in ne dušikov oksid (8).

Najnižje koncentracije proteinov zrn eozinofilcev, ki jih je še mogoče zaznati, so 0,05 mmol/L EPO, 0,1 mmol/L MBP, 0,25 mmol/L ECP in 1 mmol/L nevrotoksina, ki ga izločajo eozinofilci (EDN, angl. *eosinophil-derived neurotoxin*). Po injiciranju proteinov v kožo budre proteini *in vivo* vztrajajo 1 (EPO), 2 (ECP), 2,5 (EDN) ali 6 (MBP) tednov. Posamezen protein poveča žilno prepustnost v odvisnosti od koncentracije, potentnost je primerljiva s histaminom (9). Izmed kožnih bolezni z edemom so vključenost eozinofilcev dokazali predvsem pri kronični urtikariji, urtikariji zaradi pritiska in epizodičnem angioedemu (10).

## KOŽNI VIDIK HIPEREOZINOFILNEGA SINDROMA

Bolniki, ki izpolnjujejo diagnostične kriterije za HES, razvijejo simptome glede na to, kateri organski sistem infiltrirajo eozinofilci. Prizadetost kože se pojavi pri 50 % bolnikov s HES in je lahko prva manifestacija bolezni (3). Pojavijo se lahko srbeče eritematozne makule, papule, plaki, urtike in vozlički (2). Urtikarija in angioedem se pojavljata pri vseh podtipih HES in sta značilna za določene podtipe. Pri bolnikih s HES se lahko pojavljajo številne kožne spremembe, anularni centrifugalni eritem, nekrozantni vaskulitis, livedo retikularis, purpurne papule in Wellsov sindrom (10–12).

### Mieloproliferativna oblika HES

Klinično sliko mieloproliferativne oblike HES (M-HES) pogosto sestavljajo kožne spremembe, povišana telesna temperatura, utrujenost, splošna telesna oslabeledost in hepatosplenomegalija (13). Trombembolični zapleti so povezani s prizadetostjo endokarda in miokarda ter se kažejo s t. i. *splinter* krvavitvami in/ali podnohtnimi infarkti. Prizadetost srca je resno zdravstveno stanje, ki zaradi morebitnih posledic zahteva urgentno zdravstveno obravnavo. Pojav sluzničnih razjed je značilen za M-HES (14). Prognoza M-HES je bila pred začetkom uporabe imatinib mesilata (Gleevec) slaba (15). Bolniki z M-HES nosijo PIF1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijski gen, čigar produkt je konstitutivno aktivirana tirozinska kinaza, ki je več kot 100-krat občutljivejša na inhibitorni učinek imatiniba kot kinaza BCR-ABL bolnikov s kronično mieloično levkemijo (KML) (16).

### Limfocitna oblika HES

Limfocitna oblika HES (L-HES) je povezana z močnim srbenjem, ekcemom, eritrodermijo, urtikarijo in angioedemom ter z limfadenopatijo in prizadetostjo srca. V primerjavi z M-HES je srce prizadeto redkeje. Pri večini bolnikov z L-HES se pojavljajo kloni limfocitov T, ki tvorijo interleukin-5 (IL-5). V nasprotju z mieloproliferativno ima limfocitna oblika benigni potek in kloni limfoci-

tov T ostanejo stabilni več let. Ker se lahko bolezen razvije v limfom, jo moramo obravnavati kot premaligno ali maligno proliferacijo limfocitov T (17).

### Nedefiniran hipereozinofilni sindrom: epizodični angioedem z eozinofilijo

Epizodični angioedem z eozinofilijo je razvrščen kot nedefiniran in je samostojna podoblika HES (4). Klinična slika je sestavljena iz cikličnih napadov angioedema, ki prizadenejo obraz, vrat, trup in okončine, urtikarije, povišane telesne temperature, visokih vrednosti eozinofilcev v periferni krvi (do 10.000/mL) ter povišane telesne teže v povprečju za 14 % (10–18 %) (18). Napad traja več dni. Levkocitoza in eozinofilija varirata vzporedno s klinično sliko napada. Najdemo tudi poliklonsko povišane vrednosti serumskih IgM in močno povišane vrednosti IgE. Bolezen se pojavlja tako pri otrocih kot pri odraslih (19). Opisane so lokalizirane različice (20).

Pri epizodičnem angioedemu z eozinofilijo so povišane serumske vrednosti IL-5. Med zdravljenjem s prednizonom (odmerek vsak dan, vsak drugi dan ali v kratkih obdobjih 3–5 dni) postanejo vrednosti IL-5 nemerljive, klinična slika bolnikov se izboljša, bolniki izgubijo telesno težo in vrednosti eozinofilcev se znižajo (6, 21). IL-5 stimulira kostni mozeg in aktivira eozinofilce, ti potujejo v kožo in tam sprostitjo proteine zrnca. Proteini zrnca, to so levkotrieni in metaboliti arahidonske kisline, prispevajo k izrazito povečani žilni prepustnosti. Ko dražljaj za tvorbo eozinofilcev preneha delovati, se klinična slika izboljša. Mehanizmov, ki povzročajo periodično povišane vrednosti IL-5 s spremljajočo eozinofilijo, še ne razumemo.

### Vozlički, eozinofilija, revmatizem, dermatitis in sindrom otekanja

V literaturi so opisani samo trije bolniki. Sindrom otekanja (angl. *swelling syndrom*) so najprej opisali pri dveh bolnikih, ki sta imela poleg eozinofilije periferne krvi in epizodičnega otekanja rok in nog še dermatitis, stisljive sklepne vozličke iz ovojnice ekstenzorskih tetiv ter bolečino sosednjih mišic in sklepov. Eden izmed opisanih bolnikov je imel

dermografizem in episkleritis. Oba sta imela povišane plazemske vrednosti MBP in EDN ter IgE in IgM. Histološka preiskava vozličev je pokazala tenosinovitis z nekrozantnimi granulomi, nespecifični vaskulitis, eozinofilno infiltracijo in številne mastocite. Imunološko barvanje na MBP je dokazalo degranulacijo. Spremembe so odgovorile na nizek odmerek prednizona. Eden izmed bolnikov je imel vrednost eozinofilcev višjo od 1500/mL krvi več kot 15 let in ob tem ni razvil srčnožilne bolezni (22). Tretjega bolnika so leta 1995 opisali Zenarola in sodelavci v Italiji. Bolniki z vozličji, eozinofilijo, revmatizmom, dermatitisom in sindromom otekanja imajo aktivirane limfocite T in lahko razvijejo klon limfocitov T (10).

### **Pridružen hipereozinofilni sindrom: sindrom Churg-Strauss**

Sindrom Churg-Strauss (CSS) ustreza kriterijem za HES in je razvrščen kot pridružen HES, ker je splošno priznan sindrom (4). CSS, imenovan tudi alergijska granulomatoza, so prvič opisali leta 1951 kot kompleks sistemskega vaskulitisa, astme in eozinofilije (23). Za kožne spremembe so značilni infiltracija z eozinofilci, nekrozantni vaskulitis in zunajžilni granulomi. V spremembah najdemo obilico eozinofilnih mediatorjev (24). Pri CSS so prizadeta dihala, obnosne votline in drugi organi, srce in še posebej koža (25). Pri bolnikih najdemo papule in vozličje na koži lasišča ali okončin ter hemoragične spremembe, petehije, mehurje in eshare. V skupino pridruženih hipereozinofilnih sindromov sodijo še sarkoidoza, okužba z virusom HIV in vnetne črevesne bolezni.

### **Prekrivajoč se hipereozinofilni sindrom: sindrom eozinofilija mialgija in španski sindrom strupenega olja**

Sindrom eozinofilija mialgija (EMS) in španski sindrom strupenega olja (TOS, angl. *Spanish toxic oil syndrome*) imata številne skupne značilnosti, predvsem kožne spremembe. EMS se je prvič pojavil kot nova bolezen jeseni leta 1989 v epidemični obliki. Čeprav ni znano, koliko časa sindrom obstaja, je bolnik z EMS, ki so ga prvič pregledali leta 1986,

potrdil vsakodnevno uživanje L-triptofana 5 let pred pojavom prvih simptomov. Vsi bolniki so imeli močne mialgije v začetku poteka bolezni (26). Poleg značilnih eozinofilije in močnih mialgij so se pri bolnikih pojavljali še fasciitis, pljučnice, pljučna hipertenzija, miokarditis, periferna nevropatija, encefalopatija, vnetje sečnega mehurja in peribiliarna vnetna fibroza. Pri nekaterih smrtnih primerih je periferna nevropatija povzročila paralizo dihalnih mišic in smrt. Kožne spremembe sestavljajo edem, pruritus, eritem, izguba las, pomarančasta koža in morfeji podobne kožne spremembe (27).

Patološki značilnosti EMS sta vnetje vezivnega tkiva in okluzivna mikroangiopatija. Vnetni infiltrat je sestavljen iz enojedrnih celic in eozinofilcev. Prisotna je izrazita degranulacija eozinofilnih proteinov, ki je pogosto nesorazmerna s številom intaktnih eozinofilcev (26). Močne mialgije v mirovanju so lahko posledica vnetja fascialnih in intramuskularnih živcev; iritacije ali poškodbe perifernih živcev z EDN, drugimi toksičnimi proteini zrnca eozinofilcev in/ali eozinofilnimi produkti, kot je superoksidni ion; ali ishemije živcev zaradi okluzivne mikroangiopatije (28). Ishemija lahko povzroči tudi krče in mialgije ob naporu. Denervacijska atrofija, ki jo pogosto najdemo pri EMS, je najverjetneje posledica toksične ali ishemične poškodbe perifernega živca. Edem kože in mehkih tkiv je najverjetneje posledica poškodbe endotelija in vnetja mikrožilja, kar povzroči povečano žilno prepustnost.

Povezava EMS z uživanjem L-triptofana je bila izjemno odkritje. Epidemiološke študije so pokazale dvoje: prvič, visoko prevalenco uporabe L-triptofana v letu 1989 in, drugič, da je izbruh EMS posledica uživanja kemijske sestavine, ki je bila povezana s specifičnimi pogoji tovarne, kjer so izdelovali triptofan (29).

TOS, ki je podoben EMS, so povezali z uživanjem repičnega olja z dodatki v industrijskem območju okoli Madrida. Bolniki so imeli srbeče eritematozne kožne spremembe, ki so vztrajale 4 tedne. Tem so sledili 2 meseca trajajoči podkožni edem (predvsem okončin), mialgije, artralgie, kontrakture in eozinofilija periferne krvi. Po več letih so se pri bolnikih razvili indurirani plaki preti-

bialno, občasno tudi na podlahti in trebuhu, z izrazito fibrozo, ki se je širila v podkožno maščevje (30). Infiltracija in degranulacija eozinofilcev sta bili izraziti predvsem v akutnem obdobju TOS, serumske vrednosti proteinov eozinofilnih zrn pa so bile povišane v vseh obdobjih bolezni (31).

## KOŽNE BOLEZNI, POVEZANE Z EOZINOFILIJO

Eozinofilna zrnca dajejo eozinofilcem prepoznavno vlogo v obarvanih tkivnih rezinah, sicer pa imajo pomanjkljivo diagnostično moč in nedefinirano vlogo v patogenezi. Eozinofilce najdemo v biopsijskih vzorcih kože bolnikov z različnimi vnetnimi in neoplastičnimi boleznimi, vendar so vključeni v diagnostične kriterije le nekaterih kožnih bolezni, in sicer pri Wellsovem sindromu, bolezni Kimura, angiolimfoidni hiperplaziji z eozinofilijo in eozinofilnem pustularnem folikulitisu (32). Številne eozinofilce najdemo tudi pri imunobuloznih boleznih, predvsem pri pemfigoidu.

### Wellsov sindrom

Wellsov sindrom ali eozinofilni celulitis se pojavlja načeloma pri odraslih, vendar lahko prizadene tudi otroke (33). Za bolezen je značilen edem kože (32). Prav to je bila skupna klinična najdba prvih štirih bolnikov, ki jih je leta 1971 opisal G. C. Wells (34). Ti bolniki so imeli v začetku bolezni ponavljajoče se infiltrativne plake, podobne celulitisu, in kasneje morfejo (35). Bolezen se značilno prične s prodromalnimi simptomi pekoče bolečine ali srbečice, ki jim sledita eritem in edem, včasih v obliki anularnih ali arkutnih plakov ali vozličev. Čez nekaj dni se spremembe razvijejo v edematozne plake z vijoličastim robom, včasih z mehurji. Barva se lahko spreminja od svetlo rdeče do rjavo-rdeče in nato v modro-sivo ali zeleno-sivo, kar spominja na fibrotično stanje morfeje. V redkih primerih najdemo papule, vezikule in hemoragične mehurje. Spremembe so lahko samostojne ali številne in značilno prizadenejo okončine, redkeje trup. Wellsov sindrom se načeloma razreši v obdobju nekaj tednov ali mesecev brez brazgotinjenja, vendar se pogosto ponovi. Spremembe se značilno izboljšajo po uvedbi sistemskih glukokortikoidov. Pri bla-

gi obliki bolezni zadostujejo glukokortikoidi topikalno.

Kožne spremembe označuje infiltrat v dermisu, sestavljen iz eozinofilcev, histiocitov in žarišč amorfne in/ali zrnate snovi, v povezavi z vlakni vezivnega tkiva, imenovanimi ognjene oblike (angl. *flame figures*) (35). V začetnih stadijih je prisoten edem dermisa, kasneje najdemo palisade histiocitov okoli ognjenih oblik. Eozinofilija periferne krvi se pojavlja pri približno 50% bolnikov (36). Stopnja prizadetosti kože variira vzporedno s serumskima vrednostma IL-5 in ECP (37). IL-5 je povezan z dednimi eozinofilnimi celulitisi (36).

Ker najdemo ognjene oblike pri bolnikih z različnimi boleznimi, so značilne in ne tudi diagnostične za Wellsov sindrom (38). Iz literature in kliničnih izkušenj ne moremo oceniti, ali je Wellsov sindrom specifična bolezen, ki jo sprožijo okužba in zdravlila, ali je vzorec odgovora. Wellsov sindrom so opisali pri bolnikih s HES in pri številnih drugih boleznih (39). To, da so ga opisali v povezavi s piki artropodov, okužbo s paraziti (onhocoderkoza), dentalnim abscesom, mastocitomom, mieloproliferativno boleznijo, karcinomom širokega črevesa, sindromom Churg-Strauss, dermatografizmom, okužbo z virusom herpes simpleks, imunobulozno boleznijo in reakcijami na zdravlila, govori v prid dejstvu, da je Wellsov sindrom reaktivni ali preobčutljivostni fenomen (10).

### Bolezen Kimura

Leta 1948 je Kimura s kolegi opisal nenavadne granulacije skupaj s hiperplastičnimi spremembami limfatičnega tkiva, povezane z regionalno limfadenopatijo (40). Bolezen Kimura (BK) se načeloma pojavlja pri mladih odraslih moških azijske rase. Bolniki lahko imajo samostojne ali številne asimptomatične značilno kronične in ponavljajoče se trdne ter počasi rastoče podkožne vozličke, ki se najpogosteje pojavljajo na glavi in vratu, vendar se lahko pojavijo na okončinah, v pazduhah, v dimljah ali na trupu. Koža, ki pokriva vozličke, je neprizadeta. Pogosta je regionalna limfadenopatija in pri nekaterih bolnikih se razvije obsežno povečanje limfnih bezgavk (41). Približno 16% bolnikov z BK ima pridruženo ledvično bolezen, glomerulonefritis in nefrotski sindrom (42).

Pri večini bolnikov najdemo v periferni krvi povišane vrednosti števila eozinofilcev in serumskih IgE. Za spremembe so značilni limfoidni agregati, najpogosteje limfoidni folikli z germinalnimi centri, številni eozinofilci in fibroza. Vzorec lahko vključuje eozinofilne abscese. Kombinacija eozinofilije periferne krvi, povišanih vrednosti serumskih IgE in histološke slike limfoidnih vozličev s številnimi eozinofilci nakazuje na dejstvo, da BK predstavlja preobčutljivostno reakcijo.

### **Angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo**

Angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo (ALHE), prvotno opisana kot subkutana angiolimfoidna hiperplazija z eozinofilijo (43), se pojavlja pri moških in ženskah, najpogosteje v tretji do četrti dekadi življenja. V nasprotju z BK, ki prizadene predvsem azijsko raso, pri ALHE rasna predilekcija ne obstaja. Včasih v anamnestičnih podatkih najdemo poškodbo. Spremembe so eritematozne, vijoličaste ali rjave papule, plaki ali vozlički dermisa in/ali podkožnega tkiva, ki se značilno pojavljajo na glavi in vratu. Spremembe so lahko posamezne ali številne, srbeče, boleče ali utripajoče in imajo kroničen potek brez remisij.

Glavna histološka značilnost je dobro omejeno območje v dermisu in/ali podkožnem maščevju prominentnih žilnih proliferacij z velikimi epitelioidnimi ali histiocitoidnimi endotelijskimi celicami, ki vsebujejo obilno eozinofilno citoplazmo, pogosto s citoplazemskimi vakuolami. Številno eozinofilcev in limfocitov je variabilno (44). Najdemo lahko posamezne limfoidne vozličke. Pri približno 20% bolnikov najdemo eozinofilijo periferne krvi, vrednosti IgE so v mejah normale. ALHE lahko predstavlja obliko arteriovenskega obkoda (45). ALHE je najverjetneje reaktivni fenomen, ki se razvije kot odgovor na ali v povezavi z obstoječo žilno malformacijo.

Ni znano, ali sta ALHE in BK samostojni entiteti ali sta del iste bolezni. Razlikovanje je posebej težko, ker so ju opisali pri enem bolniku (46). Za obe bolezni so značilne vztrajajoče spremembe, ki se pojavljajo najpogosteje na glavi in vratu, vendar ima vsaka zase klinične in histološke značilnosti. Čeprav so lahko eozinofilci del histološke slike pri obeh boleznih, pri BK v glavnem najdemo

limfoidne folikle z germinalnimi centri, pri ALHE pa najdemo žilno proliferacijo z velikimi epitelioidnimi endotelijskimi celicami.

### **Eozinofilni pustularni folikulitis**

Poznamo tri klinične oblike eozinofilnega pustularnega folikulitisa (EPF) (47). Leta 1964 je Ofuji prvi opisal klasično obliko EPF, ki se sicer ne pojavlja izključno pri azijski rasi, vendar se značilno pojavlja pri Japoncih v tretji do četrti dekadi življenja. Zanj je značilna anularna porazdelitev skupkov folikularnih papul in pustul, ki regredirajo v 7 do 10 dneh. Spremembe se v glavnem pojavijo na glavi in trupu, vendar lahko prizadenejo tudi okončine, vključno z dlanmi in podplati (48). Druga oblika EPF, s HIV povezana EPF, ima urtikariji podobne lastnosti in se klinično kaže kot izjemno srbeče diskretne folikularne papule, značilno na glavi, vratu in proksimalnem delu okončin (49). Prvotno so s HIV povezana EPF opisali leta 1986 in je danes najpogostejša oblika EPF. Tretja oblika, EPF dojenčkov, se pojavlja v prvem letu življenja na lasišču, lahko tudi na obrazu in okončinah (47). EPF dojenčkov se popolnoma pozdravi, medtem ko se klasična in s HIV povezana oblika ponavljata. EPF so opisali tudi v povezavi z limfomom, levkemijo, policitemijo vero, mielodisplastičnim sindromom in uživanjem zdravil (50).

Histološko najdemo infiltracijo eozinofilcev v lasnih foliklih in perifolikularnem območju, včasih je prisotna folikularna poškodba. Eozinofilija periferne krvi je prisotna pri vseh treh oblikah bolezni. Bolniki s klasično obliko imajo eozinofilijo z levkocitozo, bolniki s HIV povezana oblika imajo eozinofilijo z levkopenijo. Za s HIV povezana oblika so značilne nizke vrednosti celic CD4 in visoke vrednosti IgE (51). Kot začetno zdravljenje se pri vseh treh oblikah uporabljajo glukokortikoidi topikalno. Nesteroidna protivnetna zdravila, predvsem indometacin, se prav tako uporabljajo kot zdravila prvega izbora. Klinično izboljšanje se pojavi po 2 tednih in je povezano z upadom števila eozinofilcev v periferni krvi (52). Protiretrovirusno zdravljenje s povišanjem celic CD4 je pogosto povezano z izboljšanjem s HIV povezane oblike, vendar se lahko spremembe pojavijo tudi med antiretrovirusnim zdravljenjem.

## Vzorci kliničnih odgovorov z eozinofilci

Poznamo številne kožne bolezni z ali brez pridružene eozinofilije periferne krvi, pri katerih v histološki sliki najdemo eozinofilno infiltracijo, vendar je vzorec ali neznačilen ali prisotnost eozinofilcev ni ključnega pomena za histološko diagnozo. Pri številnih dermatozah te vrste eozinofilci izgubijo svojo integriteto in jih histološko ni mogoče identificirati. Kljub temu se proteini toksičnih zrn odlagajo v koži in vztrajajo daljše obdobje (9).

Čeprav je okužba s paraziti značilno povezana z eozinofilci, histološki vzorec ni diagnostičen, razen če dokažemo specifičen organizem v tkivnih rezinah (53). Okužba s filarijo *Onchocerca volvulus* povzroča srbeč dermatitis z lichenifikacijo, histološko najdemo blago infiltracijo z eozinofilci in obilno zunajcelično odlaganje proteinov zrn v dermisu (54). Pri atopijskem dermatitisu redko najdemo številne eozinofilce, vendar pogosto opazimo obilno zunajcelično odlaganje proteinov zrn v opazovanih spremembah. Tudi na videz zdrava koža lahko histološko kaže odlaganje MBL (10).

Proteini zrn eozinofilcev so toksični za številne tipe celic. Prizadetost endotelijskih celic vodi v razvoj vaskulitisa, vključno s sindromom Churg-Strauss (23). Eozinofilci so pogosto povezani s kožnimi alergijskimi reakcijami na zdravila in urtikarielnim vaskulitisom. Ko so eozinofilci del histološkega vzorca pri levkocitoklastičnem vaskulitisu, so spremembe najverjetneje posledica uživanja zdravil (55). Eozinofilni vaskulitis je povezan z eozinofilijo periferne krvi, zanj pa so značilne obsežne, kronične, ponavljajoče se, srbeče, eritematozne, purpurne papule ter angioedem obraza in rok. Histološka slika je sestavljena iz nekrotizirajočega vaskulitisa majhnih žil z obilno infiltracijo eozinofilcev (56). Eozinofilni vaskulitis je lahko neznanega izvora ali pa je povezan z vezivnotkivno boleznijo, Raynaudovim fenomenom ali HES (10).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje narekuje diagnoza HES in/ali pridružene bolezni. Pomemben je odvzem biopsijskih kožnih vzorcev za histološki pregled, direktno imunofluorescenco (DIF) in imuno-

fenotipiziranje. Poleg standardnega barvanja s hematoksilinom in eozinom lahko uporabimo tudi posebna barvanja. Imunoblozno bolezni lahko diagnosticiramo z DIF. Imunološka barvanja na MBP lahko pomagajo dokazati vpletenost eozinofilcev, ko so prisotni v majhnem številu. Za identifikacijo mastocitov se uporabljajo barvanja po Giemsi, toluidinsko modrilo in/ali barvanja na triptazo. Imunofenotipiziranje limfocitov v vzorcih kože lahko pomaga pri postavitvi diagnoze L-HES. Za zaznavanje klonov limfocitov T in B lahko vzorec kože porabimo za pretočno citometrijo ter določimo receptorje limfocitov T in prerazporeditve genov lahkih verig.

Cilji zdravljenja bolnikov s HES so: lajšanje simptomov, izboljšanje delovanja organov, vzdrževanje števila eozinofilcev v periferni krvi 1000–2000/mL in zmanjšanje neželenih učinkov na najnižjo možno raven (4). Izboljšanje simptomov je posebej pomembno pri bolnikih z obsežno prizadetostjo kože. Kožne spremembe in simptomi lahko odražajo aktivnost HES. Tako lahko opazovanje kožnega odgovora pomaga pri oceni sistemske učinkovitosti zdravljenja. M-HES dobro odgovarja na imatinib, ki načeloma vzpostavi hematološko remisijo. V odsotnosti mutacije FIP1L1-PDGFRa in izključni okužbi z glistami *Strongyloides* so zdravila prvega izbora glukokortikoidi (57). Na prednizon bo odgovorilo približno 70 % bolnikov in število eozinofilcev v periferni krvi se bo vrnilo v območje normale. Bolniki, ki ne odgovorijo na monoterapijo z glukokortikoidi, imajo v splošnem slabšo prognozo. V takšnih primerih, in če so neželeni učinki v daljšem obdobju nesprejemljivi, moramo uporabiti druga zdravila. Bolniki z M-HES brez mutacije FIP1L1-PDGFRa lahko prav tako odgovorijo na imatinib (10). Interferon-a je lahko uspešen pri M-HES in pri L-HES (58). Možnosti zdravljenja vključujejo še hidroksiureo, vinkristin sulfat, ciklofosfamid, metotreksat, 6-tiogvanin, 2-klorodeoksiadenozin in citarabin v kombinaciji, pulzni klorambucil, etopozid, ciklosporin, intravenski imunoglobulin, alemtuzumab in fototerapijo z dolgovalovnimi ultravijoličnimi žarki v kombinaciji s fotosenzibilirajočo spojino (PUVA), samostojno zunajtelesno fotokemoterapijo ali v kombinaciji z interferonom-a in drugimi zdravili, kot tudi

presaditev kostnega mozga in alogensko presaditev zarodnih celic periferne krvi. Do kliničnega izboljšanja je prišlo tudi pri zdravljenju z dvema monoklonskima protitelesoma proti IL-5, predvsem pri bolnikih z L-HES (10).

## ZAKLJUČEK

Eozinofilci imajo v koži in drugih tkivih številne biološke učinke in večina je škodljivih. Eozinofilci v zdravi koži niso prisotni, in če jih v koži dokažemo, gre za bolezensko stanje. Njihovo vpletenost je težko dokazati, ker ob degranulaciji izgubijo svojo morfološko integriteto. Kožne spremembe, ki jih povzročijo delovanje eozinofilcev, so: edem, ekcem, razjede sluznic, vaskulitis, mehurji in fibroza. Vse

naštete z eozinofilci povezane kožne spremembe najdemo pri HES. Prizadetost kože je pomemben sestavni del vseh različnih HES in je lahko prvi znak HES. Razjede sluznic in edem lahko močno prizadenejo ter jih je težko zdraviti. T. i. *splinter* krvavitve in podnohtni infarkti so lahko znak življenja ogrožajočega tromemboličnega stanja. Številne eozinofilce najdemo poleg HES še pri številnih kožnih boleznih in vnetnih reakcijah. Mnogih izmed teh ne povežemo značilno s HES, zato je lahko diagnoza HES postavljena pozno, ker ne določamo in spremljamo števila eozinofilcev. Ugotovitev vpletenosti eozinofilcev pri kožni in drugih boleznih je ključnega pomena, ker ima lahko eozinofilna bolezen endo- in miokarda usodne posledice.

## LITERATURA

1. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54 (1): 1-27.
2. Kazmierowski JA, Chusid MJ, Parrillo JE, et al. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114 (4): 531-5.
3. Van den Hoogenband HM. Skin lesions as the first manifestation of the hypereosinophilic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7 (3): 267-71.
4. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (6): 1292-302.
5. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil in filtration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998; 252 (3): 418-25.
6. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Middleton's allergy principles and practice*. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 305-32.
7. Dulky Y, Schramm G, Kimmig D, et al. Detection of mRNA for cotaxin-2 and cotaxin-3 in human dermal fibroblasts and their distinct activation profile on human eosinophils. *J Invest Dermatol* 2001; 116 (4): 498-505.
8. Minnicozzi M, Duran WN, Gleich GJ, et al. Eosinophil granule proteins increase microvascular macromolecular transport in the hamster cheek pouch. *J Immunol* 1994; 153 (6): 2664-70.
9. Davis MD, Plager DA, George TJ, et al. Interactions of eosinophil granule proteins with skin: limits of detection, persistence, and vasopermeabilization. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (5): 988-94.
10. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27 (3): 415-41.
11. Shelley WB, Shelley ED. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of the hypereosinophilic syndrome: observations on therapy. *Cutis* 1985; 35 (1): 53-5.
12. Miljkovic J, Bartenjev I. Hypereosinophilic dermatitis-like erythema annulare centrifugum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 (2): 228-31.
13. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97 (1): 78-92.
14. Leiferman KM, Gleich GJ. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (1): 50-8.
15. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359 (9317): 1577-8.
16. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2008.
17. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59 (7): 673-89.
18. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310 (25): 1621-6.



19. Hill DJ, Ekert H, Bryant DH. Episodic angioedema and hypereosinophilia in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78 (1 Pt 1): 122-3.
20. Songsiridej V, Peters MS, Dor PJ, et al. Facial edema and eosinophilia. Evidence for eosinophil degranulation. *Ann Intern Med* 1985; 103 (4): 503-6.
21. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, et al. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992; 79 (3): 688-92.
22. Butterfield JH, Leiferman KM, Gleich GJ. Nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling (NERDS): a novel eosinophilic disorder. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (7): 571-80.
23. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27 (2): 277-301.
24. Drage LA, Davis MD, De Castro F, et al. Evidence for pathogenic involvement of eosinophils and neutrophils in Churg-Strauss syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (2): 209-16.
25. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27 (2): 148-57.
26. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322 (13): 869-73.
27. Uitto J, Varga J, Peltonen J, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome. *Int J Dermatol* 1992; 31 (4): 223-8.
28. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, et al. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109 (3): 207-15.
29. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990; 323 (6): 357-65.
30. Diggle GE. The toxic oil syndrome: 20 years on. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (6): 371-5.
31. Ten RM, Kephart GM, Posada M, et al. Participation of eosinophils in the toxic oil syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990; 82 (2): 313-7.
32. Leiferman KM, Peters MS, Gleich GJ. Eosinophils in cutaneous diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol 1. 6th edition. New York: McGraw-Hill, Inc.; 2003. p. 959-66.
33. Gilliam AE, Bruckner AL, Howard RM, et al. Bullous «cellulitis» with eosinophilia: case report and review of Wells' syndrome in childhood. *Pediatrics* 2005; 116 (1): e149-55.
34. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol* 1979; 100 (1): 101-9.
35. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
36. Davis MD, Brown AC, Blackston RD, et al. Familial eosinophilic cellulitis, dysmorphic habitus, and mental retardation. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (6 Pt 1): 919-28.
37. Espana A, Sanz ML, Sola J, et al. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *Br J Dermatol* 1999; 140 (1): 127-30.
38. Leiferman KM, Peters MS. Reflections on eosinophils and flame figures: where there's smoke, there's not necessarily Wells' syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142 (9): 1215-8.
39. Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, et al. Wells' syndrome as a manifestation of hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 2002; 147 (4): 811-2.
40. Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. Unusual granulation combined with hyperplastic changes in lymphatic tissue. *Transactions of the Japanese Society of Pathology* 1948; 13: 179-80.
41. Kung IT, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease: a clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 1984; 16 (1): 39-44.
42. Connelly A, Powell HR, Chan YF, et al. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (4): 516-8.
43. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969; 81 (1): 1-14.
44. Helander SD, Peters MS, Kuo TT, et al. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: new observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens, and granulocyte proteins. *J Cutan Pathol* 1995; 22 (4): 319-26.
45. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 (5 Pt 1): 781-96.
46. Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45 (2): 139-45.
47. Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (2): 285-9.
48. Takematsu H, Nakamura K, Igarashi M, et al. Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the Japanese literature. *Arch Dermatol* 1985; 121 (7): 917-20.
49. Soepronno FF, Schinella RA. Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (6): 1020-2.

50. Laing ME, Laing TA, Mulligan NJ, et al. Eosinophilic pustular folliculitis induced by chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4): 729–30.
51. Rosenthal D, LeBoit PE, Klumpp L, et al. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. A unique dermatosis associated with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991; 127 (2): 206–9.
52. Ota T, Hata Y, Tanikawa A, et al. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): indomethacin as a first choice of treatment. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 (2): 179–81.
53. Kephart GM, Andrade ZA, Gleich GJ. Localization of eosinophil major basic protein onto eggs of *Schistosoma mansoni* in human pathologic tissue. *Am J Pathol* 1988; 133 (2): 389–96.
54. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, et al. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313 (5): 282–5.
55. Bahrami S, Malone JC, Webb KG, et al. Tissue eosinophilia as an indicator of drug induced cutaneous small-vessel vasculitis. *Arch Dermatol* 2006; 142 (2): 155–61.
56. Chen KR, Pittelkow MR, Su D, et al. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil mediated syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130 (9): 1159–66.
57. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Owerwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57 (6): 527–44.
58. Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114 (1): 26–40.

Prispelo 17.3.2009