

Klinika za ginekologiju i porodništvo*
i Zavod za patološku anatomiju** Kliničkog bolničkog centra Osijek

EOZINOFILNI GASTROENTERITIS I PLEURITIS S ASCITESOM I PLEURALNIM IZLJEVOM NEPOZNATE ETIOLOGIJE: DIJAGNOSTIČKI PROBLEM

EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS AND PLEURISY WITH ASCITES ACCOMPANIED WITH PLEURAL EXUDATE OF UNKNOWN ETHIOLOGY: DIAGNOSTIC PROBLEM

Miodrag Milojković, Milanka Mrčela**, Mirjana Rubin*, Dimitrije Milojković**

Prikaz bolesnice

Ključne riječi: eozinofilija, gastroenteritis, pleuritis, ascites, pleuralni izljev

SAŽETAK. Prikazana je pacijentica s eozinofilnim gastroenteritisom i pleuritisom kompliciranim ascitesom i pleuralnim izljevom te visokom razinom CA 125 u serumu. Bolesnica je operirana zbog sumnje na uznapredovali malignom jajnika. Osim osjećaja nadutosti, povećanja obima trbuha i opstipacije pacijentica nije imala drugih tegoba. U perifernoj krvi je nađeno 61,0% eozinofila i razina CA 125 u serumu 322,0. Tijekom obrade nije se mogao naći uzrok eozinofilije, broj eozinofila u perifernoj krvi je padao bez ikakve terapije, a razina CA 125 je rasla. U cilju definitivne dijagnoze učinjena je laparotomija i biopsija želuca i crijeva te tako dokazan eozinofilni gastroenteritis. Došlo je do spontane normalizacije broja eozinofila u krvi, razine CA 125 te povlačenja ascitesa i pleuralnog izljeva. Pacijentica je kontrolirana kroz šest godina i nije bilo recidiva bolesti ni pojave nekih drugih težih bolesti. **Zaključak.** Radilo se o eozinofilnom gastroenteritisu i pleuritisu, nepoznate etiologije, sa spontanom izlječenjem i bez recidiva u šest godina praćenja. Dijagnoza bolesti bila je otežana zbog atipičnog tijeka, sa spontanom izlječenjem.

Case report

Key words: eosinophilic gastroenteritis and pleurisy, ascites, pleural exudate

SUMMARY. The paper presents a case of eosinophilic gastroenteritis and pleurisy, complicated with ascites and pleural exudate, with high level of CA 125 in the serum. The patient underwent a surgery due to a suspected ovarian cancer. The patient complained of bloating and constipation but did not experience any other problems. Blood analysis showed 61.0% of eosinophilia in peripheral blood and 322.0 level of CA 125 in the serum. In spite of all examinations we could not detect the cause of eosinophilia and the number of eosinophils in the peripheral blood dropped without any therapy, whereas level of CA 125 kept increasing. In order to diagnose the right condition, the patient had laparotomy, stomach and bowel biopsy performed, which confirmed eosinophilic gastroenteritis. The laparotomy and bowel biopsy were done, confirming the diagnosis of eosinophilic gastroenteritis. Within due course of time the number of eosinophils in blood normalized spontaneously and so did the level of CA 125, ascites and pleurisy disappeared. The patient was closely observed for six years and did not experienced any relapse or any other serious health problems. **Conclusion.** The paper describes a case of eosinophilic gastroenteritis and pleurisy of unknown etiology that healed spontaneously without disease relapse in six years. The patient's spontaneous healing (drop of eosinophils in peripheral blood, followed by increased level of CA 125 in serum) affected the diagnosis accuracy.

Uvod

Eozinofilija, povećani broj eozinofilnih granulocita u perifernoj krvi, pojavljuje se u mnogih bolesti. Stoga diferencijalno-dijagnostička obrada eozinofilije obuhvaća širok spektar bolesti i započinje kada je broj eozinofila u perifernoj krvi $>0.43 \times 10^9/L$.¹

Prema etiologiji eozinofilija se dijeli na primarnu (leukemija i idiopatska) i sekundarnu (parazitoze, alergijske bolesti, plućne bolesti, probavne bolesti, hematološke bolesti, tumori, kronične upalne bolesti, post-upalna stanja i dr.).² U nekim je slučajevima lako odrediti uzrok eozinofilije (parazitoze, alergijske i plućne bolesti), a u drugim slučajevima je prirodu eozinofilije vrlo teško sigurno odrediti (probavne bolesti, kronične upalne bolesti i primarne eozinofilije).

Premda su eozinofili upleteni u patogenezu probavnih bolesti njihova uloga nije ustanovljena.³ Izlaganje crijevnim alergenima, najčešće iz hrane, izaziva eozinofilni inflamatorni odgovor koji obuhvaća ezofagus, želudac, tanka crijeva i Peyerove limfne čvorove.³ Eozinofilni gastroenteritis je rijetki heterogeni i neobičan gastrointestinalni poremećaj nejasne etiopatogeneze, karakteriziran infiltracijom eozinofila u gastrointestinalni trakt.⁴ Klinički simptomi se kreću od blagih epizoda nelagodnosti do akutne intestinalne opstrukcije ili perforacije s potrebom hitnog kirurškog liječenja.⁵

Cilj je bio prikazati dijagnostičke probleme u slučaju eozinofilnog gastroenteritisa i pleuritisa kompliciranog ascitesom, pleuralnim izljevom i praćenog povišenom razinom CA 125.

Prikaz bolesnice

Pacijentica VS, 39 godina, dva poroda, jedan spontani pobačaj, menarhe s 13 godina, ciklus 26/4. *Obiteljska anamneza*: otac umro od raka želuca. *Osobna anamneza*: negira prethodne bolesti i alergije.

Sadašnja bolest. Pacijentica je od liječnika obiteljske medicine upućena na pregled kirurgu zbog osjećaja nadutosti, povećanja obima trbuha i opstipacije (6 dana nije imala stolicu). Isključena je akutna kirurška bolest; klinički pregled, nativna rtg snimka abdomena u stojećem položaju: nema znakova ileusa, a na UZ abdomena u trbuha velika količina slobodnog tekućeg sadržaja. Pacijentica je zbog sumnje na malignom jajnika upućena na konzilijarni pregled u dežurnu ginekološku ambulanu. Ginekološki nalaz: osim nešto distendirane trbušne stijenke ginekološki palpatorni nalaz je bio uredan. Učinjen UZ male zdjelice: uterus u AP, 49 mm, praznog kavuma, lijevi jajnik policističan promjera 20 mm, desni jajnik hipoehogen, promjera 22 mm. Uterus i adenksi plivaju u obilnoj slobodnoj tekućini. β HCG=0,37, CA 125=322,0. Zbog sumnje na maligni proces u abdomenu predložena je hospitalizacija.

Pacijentica je radi obrade zaprimljena u Kliniku za ginekologiju i porodništvo. Od laboratorijskih nalaza zamijećen je lagano povišen broj leukocita ($10,6 \times 10^9/L$) uz 61,0% eozinofila, Fe: 7,2, TIBC: 47,1 $\mu\text{mol/L}$, Ca: 2,03, K: 3,5 mmol/L, kreatinin: 38,0 $\mu\text{mol/L}$. Ostali laboratorijski nalazi bili su u granicama standardnih vrijednosti. Krvna grupa »O», Rh (D): pozitivna, TPHA: nereaktivan, HbsAg: negativan. Učinjena je Rtg snimka pluća: desno pleuralni izljev koji seže do prednjeg okrajka šestog rebra. Ostali nalaz u toraksu je bio uredan. Uzet je PAPA obrisak cerviksa i nalaz je bio uredan. Kontrolni nalaz krvne slike i dalje pokazuje blagu leukocitozu ($10,1 \times 10^9/L$) uz 56,0% eozinofila i urednu crvenu krvnu sliku. Pacijentica je upućena na konzilijarni pregled pulmologu koji je učinio punkciju pleuralnog izljeva, pri čemu je dobiveno 150 mL svijetlo crvenkastog tekućeg sadržaja. Sadržaj se pošalje na biokemijski, mikrobiološki i citološki pregled. Citološki nalaz: u izljevu se vide brojni eozinofilni granulociti, ne nađu se maligne stanice. Bakteriološki nalaz je bio sterilan i negativan na acidorezistentne bacile. Biokemijski pregled: sniženi proteini (42,02) a alfa amilaza, LDH i glukoza normalnih vrijednosti. Pacijentica je upućena na konzilijarni pregled hematologu koji smatra da se ne radi o hematološkoj bolesti. Ponovljeni CA 125=561,0. Učini se punkcija ascitesa i citološki pregled. Citološki nalaz: u ascitesu se vidi mnoštvo eozinofilnih granulocita, ne nađu se maligne stanice. Učinjen je CT abdomena i zdjelice. Osim izljeva u desnom prsištu i ascitesa vidi se i nešto veći policistični lijevi jajnik. Nalaz ostalih organa u granicama normale. Isti dan učinjen je konzilijarni pregled infektologa koji smatra da se ne radi o zaraznoj bolesti, a preporuča učiniti serološki pregled na trihinelozu, amebijazu, cisticercozu, ehinokozu, lamblijazu i fasciolozu te pregled stolice na parazite. Svi nalazi na parazite su bili nega-

tivni. Ex iuvantibus ordiniran ja Mebendazol, 3×2 tbl. kroz 8 dana. Ponovi se pregled krvne slike i osim eozinofilije od 30,0% nalaz je bio uredan. Ostali laboratorijski nalazi osim sniženog kreatinina (34 $\mu\text{mol/L}$), urata (99 $\mu\text{mol/L}$) i Ca (2,09 mmol/L) bili su u granicama normale.

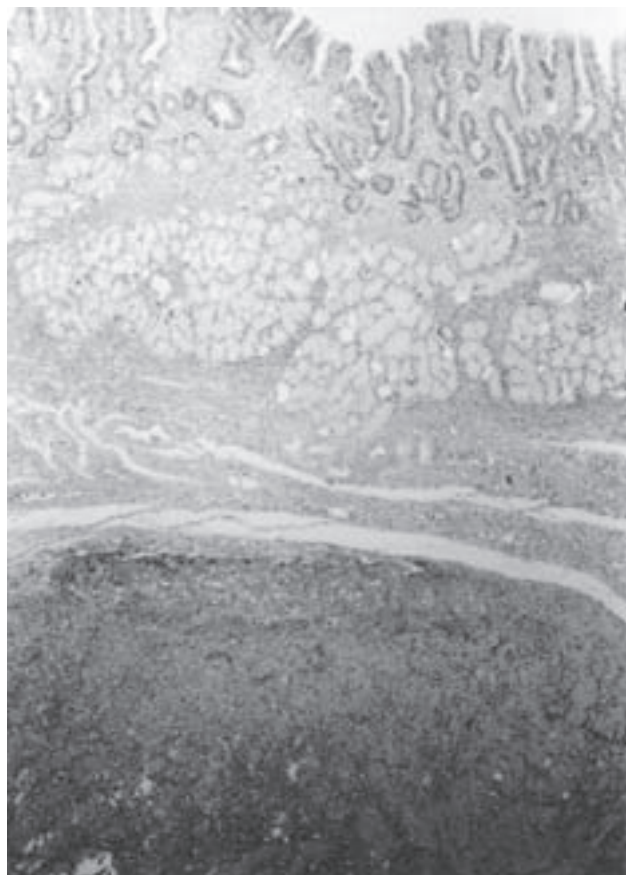
Zbog pada eozinofilije, a porasta CA 125 i sumnjivog nalaza CT na lijevom jajniku postavljena je indikacija za eksplorativnu laparotomiju, da bi se utvrdila prava priroda bolesti. Učini se donja medijana laparotomija i ustanovi da su uterus i adneksi kao i parijetalni i visceralni peritoneum makroskopski uredni. Ascites se pošalje na citološki pregled: u njemu nisu nađene maligne stanice, ali je nađena masa eozinofila. Uzet je isječak s oba jajnika i materijal se pošalje na patohistološki pregled. Učini se i apendektomija. Pregledaju se svi organi trbušne šupljine i u piloričnom djelu želuca nađe se zadebljanje veličine trešnje. Pozove se kirurg konzultant i on konstatira jaku hiperemiju seroze želuca i čitavog tankog crijeva. U prepiloričnom dijelu kao i na samom pilorusu uočava se zadebljanje želučane stijenke kroz koju prosijavaju bjelkasti areali. S obzirom na nalaz koji može odgovarati malignoj bolesti, otvori se prepilorično želudac uzdužnom incizijom i nađe infiltrirana i hiperemična sluznica. Stijenka je zadebljana i bjelkasta a takva promjena seže u pilorus. Zbog toga se učini pilorotomija i sa pilorusa uzme isječak stijenke i pošalje na patohistološki pregled. Prije toga je bila izvađena subpilorična žlijezda i također poslana na patohistološki pregled. Revizijom tankog crijeva otprilike na polovici nađe se uz mezenterij solidni tumor promjera 2×3 cm. Tumor se ekscidira do u submukozu ali pri tom sluznica nije otvorena. Revizijom ostalih abdominalnih organa ne nalazi se patoloških promjena.

Patohistološki nalaz: 1. Na reseciranim dijelovima jajnika ne nađe se patoloških promjena; 2. Subpilorični limfni čvor bez patoloških promjena; 3. Ekscidirani dio pilorusa: dio stijenke pilorusa s piloričkim žlijezdama, submukozom, dijelom muskularisa i serozom, sve prožeto gustom masom eozinofilnih granulocita. Krvne žile pokazuju bubrenje endotela (*slika 1 i 2*); 4. Tumor tankog crijeva: snopovi glatkomišićnih stanica i vezivnih vlakana obilno infiltrirani gustim infiltratom eozinofila. *Zaključak*: histološki nalaz odgovara eozinofilnom tipu subakutnog gastroenteritisa koji pri zahvaćanju seroze mogu izazvati lokalizirani peritonitis s ascitesom.

Postoperativni tijek protječe uredno. Laboratorijski nalazi su bili u granicama normale osim eozinofilije koja je u padu. Pri otpustu iz klinike pacijentica je imala 2,0% eozinofila u diferencijalnoj krvnoj slici, a CA 125=378.

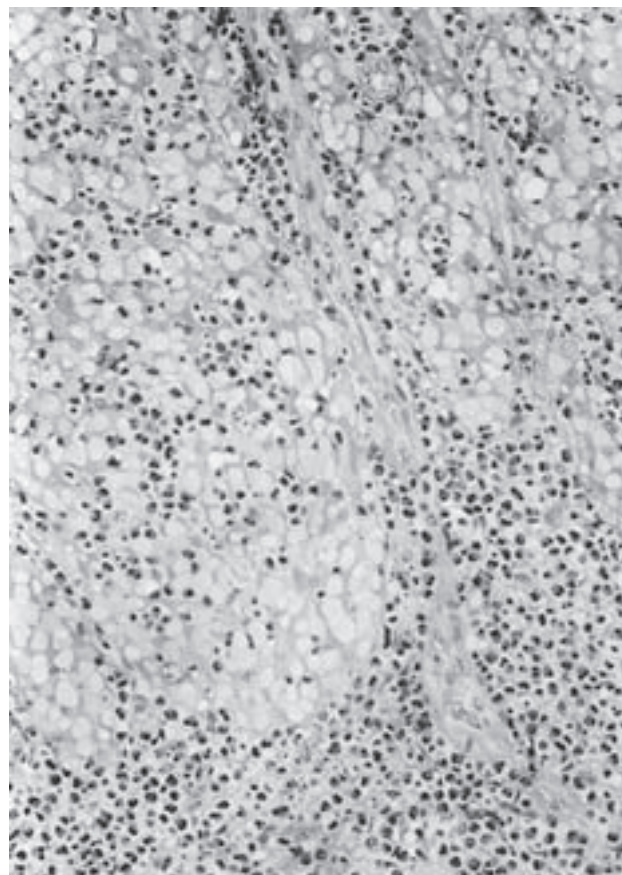
Na kontrolnom pregledu poslije mjesec dana eozinofili u perifernoj krvi i serumski CA 125 su bili u granicama normalnih vrijednosti, a pacijentica nije imala nikakvih tegoba.

U pacijentice su naknadno napravljene i dodatne imunološke pretrage. Koncentracije imunoglobulina G-A-M



Slika 1. Dio stijenke pilorusa s piloričkim žlijezdama, submukozom i dijelom muskularisa, sve prožeto gustom masom eozinofilnih granulocita. (hematoxylin i eosin, 100×)

Figure 1. The piece of pylorus wall with glands, submucosis and piece of muscularis, all infiltrated with thick mass of eosinophilic granulocytes. (hematoxylin and eosin, ×100)



Slika 2. Mišićni sloj pilorusa prožet masom eozinofilnih granulocit. Krvne žile pokazuju bubrenje endotela. (hematoxylin i eosin, 160×)

Figure 2. Muscularis piece of pylorus infiltrated with eosinophilic granulocytes. Blood vessels show swelling of endothelium. (hematoxylin and eosin, 160×)

uredne. IgE = 26. Ukupni komplement (CUK)=0,4, C3=0,92, C4=0,18. Cirkulirajući imunokompleksi (CIK) < 0,5. Antinuklearni faktor (ANF)1:16. Anticitolplazmatska-antineutrofilna antitijela (ANCA), antimitohondrijska antitijela (AMHA), Waaler Rose i Latex RF, antistreptolizinska antitijela (ASTA) negativni. HLA tipizacija: A 9/ND, B 27/40, DR 4/14, DR 52/53, DQ 1/3. CA 19-9; CA 125 i CEA- su također bili normalni.

Pacijentica se redovito kontrolirala (svakih 6 mjeseci) šest godina, svi nalazi su bili normalni, nije bilo recidiva bolesti i dobro se je osjećala.

Rasprava

Dijagnostika eozinofilije trebala bi započeti detaljnom anamnezom (uzimanje lijekova, zanimanje, migracije, obitelj, životinje i dr.) i fizikalnim pregledom pacijenta.⁶ Obrada tih pacijenata najčešće završava dijagnozom alergijske bolesti ili parazita (infestacije). Sljedeći korak u obradi je dokaz ili isključenje maligne bolesti. Međutim, značajna eozinofilija izražena je tek u odmaklih stadija maligne bolesti (metastaziranje).⁶ Ukoliko se isključi postojanje tih bolesti prije daljnje

obrade treba pratiti dinamiku broja eozinofila u pacijenta. Ako se broj eozinofila ne normalizira u sljedeća četiri do šest tjedana, trebalo bi nastaviti dijagnostičku obradu.⁶

Naša bolesnica se zbog abdominalnih simptoma (nadmotost, opstipacija, povećan trbuh) javila obiteljskom liječniku, a on ju je posumnjavši na subileus uputio kirurgu. Osnovnim pretragama (klinički pregled, nativna Rtg snimka i UZ abdomena) isključena je akutna kirurška bolest. Zbog sumnje na malignu bolest jajnika (ascites, visok CA 125) kirurg pacijenticu upućuje na ginekološki pregled, a ginekolog preporuča hospitalizaciju na ginekološkom odjelu radi daljnje obrade. Anamnezom, fizikalnim pregledom i rezultatima pretraga isključili smo infektivne, parazitarne, alergijske i kronične bolesti. U toku obrade zamijećen je umjereni pad broja eozinofila u perifernoj krvi i u serumu povišena razina CA125 s tendencijom porasta, a UZ i CT pregledom utvrđeno je povećanje lijevog jajnika i pleuralni izljev. Sve to ukazivalo je na moguću malignu bolest jajnika s rasapom po serozi abdomena i pleure. Budući se u ascitesu citološkim pregledom nađe masa eozinofila, a nije bilo malignih stanica, kao jedna od diferen-

cijalno dijagnostičkih mogućnosti dolazi u obzir i eozinofilni gastroenteritis koji je često praćen i pleuralnim izljevom s mnoštvom eozinofila.⁷

Eozinofilni gastroenteritis se može javiti u tri oblika: mukoznom, muskularnom i seroznom.⁷ Klinička slika bez malapsorpcije isključivala bi mukozni oblik, a opstipacija i ascites upućivali su na mogući muskularni i serozni oblik eozinofilnog gastroenteritisa. Međutim, protiv eozinofilnog gastroenteritisa upućivao je pad eozinofila u perifernoj krvi i smirivanje simptoma gastrointestinalnog traka bez ikakvog liječenja. Naime, u literaturi se navodi da je liječenje simptomatsko, kortikosteroidima.⁴ Istovremeni porast razine serumskog CA 125 mogao je biti uzrokovan eozinofilnim pleuritisom; svaka upalna bolest pleure može izazvati porast tog tumorskog markera. Međutim, budući da citologija nije metoda definitivne dijagnostike maligne bolesti, odlučili smo se na eksplorativnu laparotomiju, kako bismo utvrdili točnu prirodu bolesti. Na osnovi patohistološkog nalaza utvrdili smo da se radi o eozinofilnom gastroenteritisu koji je zahvatio sva tri sloja želuca i crijeva i uzrokovao stvaranje ascitesa i opstipaciju. Postojao je, također, i eozinofilni serozni pleuritis s pleuralnim izljevom. Pacijentica je bila praćena tijekom šest godina i svi nalazi su bili u granicama normale, a recidiv se za to vrijeme nije pojavio iako autori navode da su recidivi česti.⁸

Zaključak

U prikazane bolesnice radilo se o eozinofilnom gastroenteritisu koji je zahvatio sva tri sloja stijenke želu-

ca i crijeva i bio popraćen ascitesom. Istovremeno se razvio i eozinofilni pleuritis praćen pleuralnim izljevom. Unatoč proširenosti procesa simptomatologija je bila vrlo oskudna, uzrok bolesti nepoznat, a bolest je prošla relativno brzo, bez ikakvog liječenja i bez recidiva u šest godina praćenja. Budući da je slučaj bio atipičan odlučili smo se na eksplorativnu laparotomiju.

Literatura

1. Bain BJ. Eosinophilia – idiopathic or not? *N Eng J Med* 1999;341:1141–3.
2. Oh HE, Chety R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol* 2008;43:741–50.
3. Hogan SP, Mishra A, Brandt EB et al. A pathological function for eotaxin and eosinophilia in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nat Immunol* 2001;2:353–60.
4. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Pediatr Drugs* 2002;4:563–70.
5. De la Serna Higuera C, Rodriguez Gomez SJ, Martin Arribas MI, Martinez Moreno J, Perez Villoria A. Eosinophilic gastroenteritis: clinical spectrum of the same disease. *Ad Med Interna* 2002;19:361–4.
6. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. *Postgrad Med* 1999;105:193–210.
7. Solis-Herruzo JA, de Cuenca B, Munoz –Yagüe MT. Laparoscopic findings in serosal eosinophilic gastroenteritis. *Endoscopy* 1988;20:152–3.
8. Daneshjoo RJ, Talley N. Eosinophilic gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:366–72.

Članak primljen: 26. 01. 2010.; prihvaćen: 17. 03. 2010.

Adresa autora: Prim. Miodrag Milojković, dr. med., Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek; e-mail: milojkovic_dr@net.hr