

Marta Bałajewicz-Nowak, Izabela Glanowska, Wioletta Hosiawa,
Kazimierz Pityński, Inga Ludwin

Received: 05.05.2018
Accepted: 17.05.2018
Published: 29.05.2018

Wodobrzusze w przebiegu hipereozynofilii – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Eosinophilic ascites: a case report and literature review

Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marta Bałajewicz-Nowak, Katedra Położnictwa i Ginekologii, UJ CM, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel./faks: +48 12 424 85 84, e-mail: marta.balajewicz@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Marta Bałajewicz-Nowak, MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel./fax: +48 12 424 85 84, e-mail: marta.balajewicz@gmail.com

Streszczenie

Wodobrzusze z towarzyszącą antygenemią CA-125 przy jednoczesnym braku onkologicznie podejrzanych zmian w obrębie jajnika jest trudnym problemem diagnostycznym. W toku diagnostyki różnicowej u pacjentek pomiędzy 20. a 50. rokiem życia z wodobrzuszem, aby uniknąć niepotrzebnej interwencji chirurgicznej, należy wziąć pod uwagę rzadkie przyczyny tego objawu, m.in. zespół hipereozynofilowy. Trzydziestosiedmioletnia pacjentka została skierowana do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu szybko narastającego wodobrzusza z towarzyszącym wzrostem stężenia markera CA-125 powyżej wartości referencyjnych. W szczegółowej diagnostyce obrazowej wykluczono nowotworowe pochodzenie wodobrzusza, a laboratoryjnie stwierdzono hipereozynofilię. Po wykluczeniu innych przyczyn eozynofilii pierwotnej i reaktywnej rozpoznano zespół hipereozynofilowy. Po włączeniu steroidoterapii doustnej zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów (w tym wodobrzusza) i unormowanie stężenia CA-125. Obecnie pacjentka nie ma żadnych objawów, pozostaje pod opieką Poradni Chorób Immunologicznych.

Słowa kluczowe: wodobrzusze, hipereozynofilia, antygenemia CA-125, zespół hipereozynofilowy

Abstract

Ascites with elevated serum CA-125 but without suspicious adnexal masses is a diagnostic challenge. The differential diagnosis of patients aged 20–50 years old presenting with ascites should account for rare etiologies, such as the hypereosinophilic syndrome. A 37-year-old patient was referred to the Gynecologic Oncology Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow due to rapidly progressing ascites with serum CA-125 above the normal limit. Thorough imaging studies showed no evidence of malignant ascites, whilst hypereosinophilia was detected in laboratory tests. After ruling out other causes of primary and reactive hypereosinophilia, the diagnosis of the hypereosinophilic syndrome was made. After the administration of oral corticosteroid therapy, complete resolution of symptoms (including ascites) was achieved, and CA-125 level returned to normal. Currently, the patient is asymptomatic and is followed up at the Autoimmune Diseases Outpatient Clinic.

Keywords: ascites, hypereosinophilia, CA-125, hypereosinophilic syndrome

WSTĘP

Wodobrzusze z towarzyszącą antygenemią CA-125 przy braku jednoznacznej masy guzowej w obrębie miednicy małej i jamy brzusznej jest obecnie narastającym problemem diagnostycznym. Jak wiadomo, wodobrzusze stanowi często pierwszy objaw raka jajnika, ale może także towarzyszyć innym nowotworom (rakowi żołądka, trzustki, piersi czy pierwotnemu rakowi otrzewnej), dlatego pacjentki są kierowane do poradni onkologicznych w celu wykonania szczegółowej diagnostyki obrazowej w kierunku nowotworów złośliwych. Należy jednak pamiętać, że zarówno rak jajnika, jak i inne nowotwory złośliwe występują najczęściej po 45. roku życia, więc u młodszych pacjentek, szczególnie przed 35. rokiem życia, należy wykonać diagnostykę w kierunku chorób systemowych, w szczególności tych upośledzających funkcję wątroby i nerek. Wysokie stężenie CA-125 występuje również w przypadku łagodnych zmian (endometrioza, stany zapalne albo ciąży) oraz u 1–2% zdrowych kobiet⁽¹⁾. Rzadkim schorzeniem (o częstości 0,36–6,3/100 000), któremu obok uszkodzenia narządów wewnętrznych związanych z naciekiem eozynofilowym może towarzyszyć wodobrzusze, jest zespół hiper-eozynofilowy (*hypereosinophilic syndrome*, HES).

OPIS PRZYPADKU

Trzydziest siedmioletnia pacjentka została skierowana do Poradni Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie z powodu wodobrzusza i antygenemii CA-125 (w pierwszym badaniu 130 U/ml, w kolejnym, wykonanym po 7 dniach – 188,9 U/ml). Uskarżała się na dolegliwości bólowe nadbrzusza środkowego i prawego podżebrza, nudności, wymioty treścią pokarmową i biegunkę (od 2 tygodni). Według danych z wywiadu pierwsza miesiączka wystąpiła w 13. roku życia, miesiączki są regularne (co 28–30 dni) i trwają 4 dni. Chora rodziła trzykrotnie (pierwszy poród drogami i siłami natury, drugi i trzeci – drogą cięcia cesarskiego). Pacjentka choruje na bielactwo (od 3. roku życia), chorobę Hashimoto (obecnie w stadium eutyreozy), łysienie plackowate w regresji, skórny wyprysk ze świądem i dermografizm skórny, stwierdzono u niej również wrodzoną agenezję nerki lewej.

Chora była hospitalizowana w dniach 22.02–2.03.2018 r. na Oddziale Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W chwili przyjęcia ogólny stan pacjentki oceniono jako dobry. Masa ciała wynosiła 71,0 kg, wskaźnik masy ciała 26,7, ciśnienie tętnicze 120/80 mm Hg, tętno 80/min, temperatura 36,6°C. W badaniach obrazowych [badanie ultrasonograficzne transwaginalne – USG TV (*transvaginal*), badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne – USG TA (*transabdominal*) oraz tomografia komputerowa – TK jamy brzusznej i miednicy] stwierdzono wodobrzusze (ryc. 1–3) i torbiel prostą o wymiarach 44 × 42 × 42 mm w prawych przydatkach: ocena unaczynienia według systemu Grupy Analizy Guzów Jajnika (International Ovarian Tumor Analysis) – IOTA 1;

INTRODUCTION

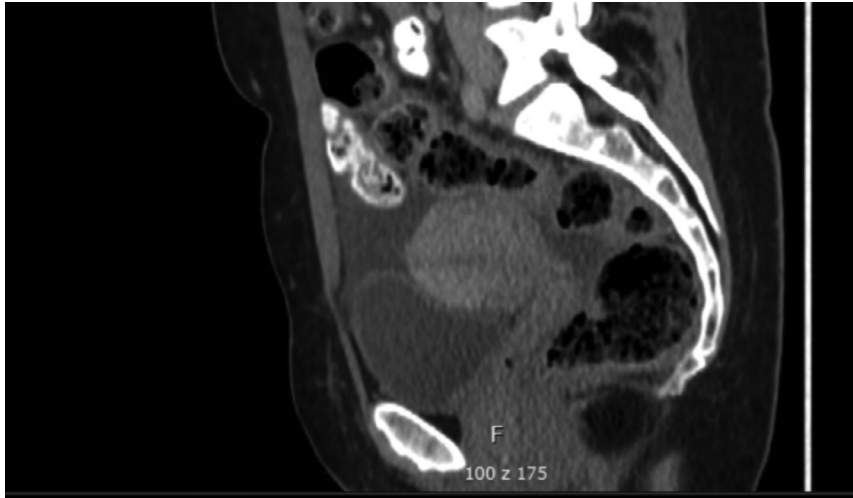
Ascites with raised serum CA-125 without an evident tumor found within the abdominal cavity or lesser pelvis is an increasingly frequent diagnostic problem. In many cases, ascites is the first manifestation of ovarian cancer, but it is also linked to the presence of other malignancies, such as gastric, pancreatic, breast or primary peritoneal cancer. Hence, patients are referred to outpatient oncology clinics for detailed imaging studies. It should be remembered, however, that both ovarian cancer and other types of malignancies are most common in the age group >45 years old, therefore in younger patients, especially those under 35 years old, a diagnostic workup for systemic diseases is necessary, with particular emphasis on conditions causing hepatic and renal dysfunction. Elevated serum CA-125 is also seen in some benign conditions, such as endometriosis, inflammatory diseases or pregnancy as well as in 1–2% of healthy women⁽¹⁾. The hypereosinophilic syndrome (HES) is a rare clinical entity (with a prevalence rate of 0.36–6.3/100,000), in which damage of internal organs caused by tissue infiltration by eosinophils is frequently accompanied by ascites.

CASE REPORT

A 37-year-old woman was referred to the Gynecologic Oncology Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow due to ascites and raised serum CA-125 (130 U/mL on initial testing, 188.9 U/mL on repeat testing at 7 days). The patient reported pain in the central epigastrium and right hypochondriac region, nausea and vomiting with the expulsion of gastric contents and diarrhea of 2 weeks' duration.

According to the patient history, her menarche age was 13 years old, menses are at regular intervals and last 4 days. She is para 3 (the first delivery was a vaginal birth, the second and the third pregnancy were delivered through cesarean section). The patient's history is remarkable for vitiligo (since the age of 3 years old), Hashimoto disease (currently euthyroid), alopecia areata currently in regression, eczema with pruritus and skin dermographism. She has also been diagnosed with renal agenesis of the left kidney.

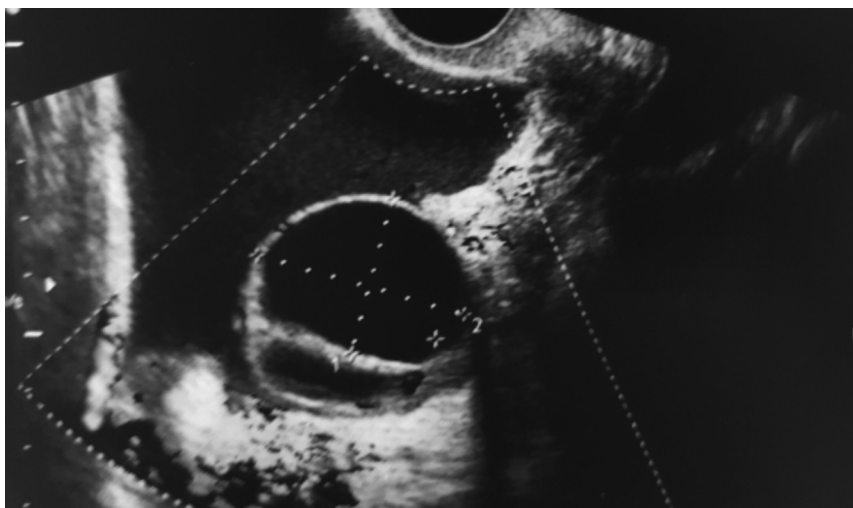
The patient was hospitalized in the period of 22.02–2.03.2018 at the Department of Gynecology and Oncology of the University Hospital in Krakow. Her overall condition on admission was good. Her body weight was 71.0 kg, body mass index (BMI) was 26.7, blood pressure BP – 120/80 mm Hg, heart rate (HR) – 80 bpm, body temperature (BT) 36.6°C. Imaging studies (transvaginal ultrasound – TV-US, transabdominal ultrasound – TA-US and computed tomography – CT) showed ascites (Figs. 1–3) and a simple cyst sized 44 × 42 × 42 mm situated in the right ovary, IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) vascularity score: 1. The remaining elements of the reproductive system showed no abnormalities. No suspicious lesions were revealed within the abdominal cavity. Laboratory findings were as follows:



Ryc. 1. Badanie ultrasonograficzne przezbrzuszne – wodobrzusze
Fig. 1. TA-US scan shows ascites



Ryc. 2. Badanie ultrasonograficzne transwaginalne – w prawych przydatkach torbiel prosta o wymiarach $44 \times 42 \times 42$ mm z oceną unaczynienia według systemu IOTA 1; wodobrzusze
Fig. 2. TV-US scan shows a simple cyst sized $44 \times 42 \times 42$ mm situated in the right ovary (IOTA score: 1) and ascites



Ryc. 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem – wodobrzusze
Fig. 3. Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT scan shows ascites

pozostałe elementy narządu rodowego o prawidłowej anatomii. W zakresie jamy brzusznej nie stwierdzono ognisk podejrzanych. Wyniki badań laboratoryjnych: alfa-fetoproteina, gonadotropina kosmówkowa, prokalcytonina, białko ostrej fazy (*C-reactive protein*, CRP), parametry nerkowe i wątrobowe prawidłowe, albuminy i białko całkowite nieznacznie obniżone, CA-125 podwyższone (188,9 U/ml), w morfologii krwi obwodowej uwagę zwracała leukocytoza (25 160/μl); odsetek eozynofili wynosił 49,8% (norma poniżej 5,0%), czyli 12 520/μl. Według danych z wywiadu wcześniejsze badania krwi obwodowej z rozmazem wielokrotnie wykazywały hipereozynofilię (HE).

Pacjentkę skierowano do Poradni Hematologicznej i Poradni Chorób Immunologicznych Szpitala Uniwersyteckiego z podejrzeniem HES. Włączono doustnie prednizon w niskiej dawce (70 mg na dobę), zgodnie z zaleceniami hematologa.

Badanie <i>Test</i>	Wynik <i>Result</i>
Anty-nRNP <i>Anti-nRNP</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Sm <i>Anti-Sm</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-SSA natywne <i>Anti-SSA autoantibodies</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-SSB <i>Anti-SSB</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Scl-70 <i>Anti-Scl-70</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Jo-1 <i>Anti-Jo-1</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-Ro-52 <i>Anti-Ro-52</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-PM-Scl100 <i>Anti-PM-Scl100</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-centromer B <i>Anti-centromere B</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-PCNA <i>Anti-PCNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-dsDNA <i>Anti-dsDNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-nukleosomy <i>Anti-nucleosomes</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-histony* <i>Anti-histone*</i>	Dodatni (++) <i>Positive (++)</i>
Anty-rybosomalne białko P <i>Anti-ribosomal P protein</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-mitochondria-M2 <i>Anti-mitochondrial M2</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Anty-DFS70** <i>Anti-DFS70**</i>	Silnie dodatni (+++) <i>Strong (+++)</i>
* Przeciwciała przeciwhistonowe wykrywa się u 30–70% chorych z SLE (<i>systemic lupus erythematosus</i> , toczén rumieniowaty układowy) oraz u 15–20% chorych z RZS (reumatoidalne zapalenie stawów). <i>* Anti-histone antibodies are found in 30–70% patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and in 15–20% patients with rheumatoid arthritis (RA).</i>	
** Przeciwciała anty-DFS70 można wykryć w przebiegu kilku chorób, takich jak atopowe zapalenie skóry (do 30%) i łysienie plackowate (do 30%), a nawet u osób zdrowych (od 8–10% do 30%) ⁽²⁾ . <i>** Anti-DFS70 antibodies may be detected in several diseases, such as atopic dermatitis (AD) (up to 30% of patients) and alopecia areata (up to 30% of patients), but also in healthy individuals (from 8–10% up to 30%)⁽²⁾.</i>	

Tab. 1. Przeciwciała przeciwjądrowe
Tab. 1. Antinuclear antibodies

alpha-fetoprotein (AFP), chorionic gonadotropin (hCG), prolactinonin (PCT), C-reactive protein (CRP), liver and kidney test results all within normal ranges, albumin and total protein levels slightly lowered, raised serum CA-125 (188.9 U/mL), CBC revealed leukocytosis (25,160/μL); eosinophil count was 49.8% (normal limit <5.0%), i.e. 12,520/μL. According to the patient's history, multiple previous peripheral smear examinations had repeatedly shown hypereosinophilia (HE).

The patient was referred to the Hematology Outpatient Clinic and Autoimmune Diseases Outpatient Clinic of the University Hospital in Krakow with a suspected HES diagnosis. A low dosage oral prednisone therapy (70 mg per day) was introduced on hematologist's recommendations. Detailed immunological diagnosis was performed (Tabs. 1 and 2). Molecular analysis for the presence of *FIP1L1-PDGFRα* fusion gene located on chromosome 4 at position q12, associated with myeloid and lymphoid neoplasms manifesting with eosinophilia was performed, but the result came out negative. IgE and IgG antibody titers were within normal ranges.

Within 3 weeks regression of ascites and intestinal symptoms was achieved, hence the corticosteroid therapy was gradually withdrawn. On follow-up at 3 weeks, serum CA-125 was down to 38.8 U/mL. In accordance with the guidelines of the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes of 2011 (Tabs. 3 and 4), a diagnosis of idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES_i) was made after all possible primary and secondary etiologies of HE were ruled out. Due to the presence of antinuclear antibodies (ANA), the patient is being diagnosed for a connective tissue disease. Currently, she is asymptomatic.

DISCUSSION

HE may be of primary or secondary (reactive) etiology. Most commonly, HE is caused by parasitic infestations (helminthiasis in particular) and allergic reactions. Less frequent causes of secondary eosinophilia include pulmonary eosinophilia, graft-versus-host disease, Hodgkin's lymphoma, peripheral T-cell lymphoma (PTCL), Langerhans cell histiocytosis, systemic mast cell disease, chronic

Badanie <i>Test</i>	Wynik <i>Result</i>
Przeciwciała ANA (IIF) <i>ANA (IIF)</i>	1:1280 (norma do 1:160) <i>1:1,280 (normal upper limit: 1:160)</i>
Przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA) <i>ANCA</i>	1:10
Przeciwciała anty-dsDNA <i>Anti-dsDNA</i>	Ujemny <i>Negative</i>
Przeciwciała przeciw endomysium (EmA) IgA <i>EmA (IgA)</i>	Ujemny <i>Negative</i>

Tab. 2. Wyniki badań immunologicznych
Tab. 2. Autoimmune assay results

Przeprowadzono szczegółową diagnostykę immunologiczną (tab. 1 i 2). Wykonano badanie molekularne genu *FIP1L1-PDGFRα*, zlokalizowanego w chromosomie 4q12 i związanego z występowaniem nowotworów mieloidalnych lub limfoidalnych przebiegających z eozynofilią – wynik negatywny. Poziom immunoglobuliny IgE oraz IgG był w normie. W ciągu 3 tygodni od pojawienia się objawów zaobserwowano regresję wodobrzusza i dolegliwości jelitowych, stopniowo odstawiono sterydoterapię. Stężenie markera CA-125 w badaniu kontrolnym po 3 tygodniach wynosiło 38,8 U/ml. Zgodnie z kryteriami ustalonymi przez Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes w 2011 roku (tab. 3 i 4) po wykluczeniu wszystkich przyczyn pierwotnych i wtórnych postawiono diagnozę idiopatycznego zespołu eozynofilowego (HES₁). Z uwagi na dodatnie przeciwciała przeciwjadrowe pacjentka jest obserwowana w kierunku układowej choroby tkanki łącznej. Obecnie nie występują żadne objawy.

inflammatory diseases (e.g. inflammatory bowel disease, IBD) and connective tissue diseases^(4,5). Idiopathic HE may be diagnosed only after secondary and clonal HE have been excluded. Familial HES is a very rare clinical entity that must also be considered in children. HES is a subcategory of primary HE. HES diagnosis is based on eosinophils $\geq 1,500/\mu\text{L}$ in peripheral blood and HE-related organ damage. It is necessary to distinguish between the HES and HE, as the latter is defined as mere presence of eosinophils $\geq 1,500/\mu\text{L}$ in the peripheral blood, without organ involvement. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia are a very rare condition, involving clonal proliferation of eosinophil precursors. The differential diagnosis for HE must include HES, in which the eosinophil count is $\geq 1,500/\mu\text{L}$ for a minimum of 6 months, internal organs are involved and systemic symptoms develop. Tissue infiltration by eosinophils leads to the development of the HES. The distinction between clonal and idiopathic eosinophilia

Termin <i>Term</i>	Kryteria <i>Criteria</i>
Eozynofilia <i>Eosinophilia</i>	Bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej $>500/\mu\text{l}$ <i>Eosinophils $>500/\mu\text{L}$ in blood</i>
Hipereozynofilia <i>Hypereosinophilia</i>	Bezwzględna liczba eozynofilów we krwi obwodowej $>1500/\mu\text{l}$ stwierdzona dwukrotnie w odstępie ≥ 1 miesiąca* i/lub HE tkankowa oznaczająca: <i>Eosinophils $>1,500/\mu\text{L}$ in blood on 2 examinations (interval ≥ 1 month*) and/or tissue HE defined by the following:</i> 1. odsetek eozynofilów w trepanobiopsacji szpiku $>20\%$ komórek jądrzastych i/lub <i>1. percentage of eosinophils in bone marrow (BM) section exceeds 20% of all nucleated cells and/or</i> 2. rozległy (zdaniem patomorfologa) naciek eozynofilów w innej tkance, i/lub <i>2. tissue infiltration by eosinophils is (in the pathologist's opinion) extensive, and/or</i> 3. wyraźne złogi białek pochodzących z ziarnistości eozynofilów <i>3. marked deposition of eosinophil granule proteins is found</i>
Zespół hipereozynofilowy (HES) <i>Hypereosinophilic syndrome (HES)</i>	1. Spełnione kryteria HE krwi obwodowej i <i>1. Criteria for peripheral blood HE fulfilled and</i> 2. Uszkodzenie i/lub dysfunkcja narządu przypisywane tkankowej HE**, i <i>2. Organ damage and/or dysfunction attributable to tissue HE**, and</i> 3. Wykluczenie innych zaburzeń jako głównej przyczyny uszkodzenia narządu <i>3. Exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage</i>
Choroby jednego narządu związane z eozynofilami <i>Eosinophil-associated single-organ diseases</i>	1. Spełnione kryteria HE i <i>1. Criteria of HE fulfilled and</i> 2. Choroba jednego narządu (np. eozynofilowe zapalenie płuc, żołądka, jelit) <i>2. Single-organ disease (e.g. eosinophilic pneumonia or eosinophilic esophagitis)</i>
* W przypadku zagrażającego życiu uszkodzenia narządu rozpoznanie można ustalić od razu, aby uniknąć zwłoki w leczeniu. <i>* Life-threatening organ damage facilitates instant HE diagnosis to avoid delay in treatment.</i>	
** Uszkodzenie narządu związane z HE to dysfunkcja tego narządu z wyraźnymi naciekami tkankowymi eozynofilów i/lub rozległymi złoгами białek eozynofilów oraz ≥ 1 kryterium z następujących: <i>** HE-related organ damage is an organ dysfunction with evident tissue infiltration by eosinophils and/or marked deposition of eosinophil granule proteins and ≥ 1 of the following criteria met:</i>	
1. włóknienie (w płucach, sercu, przewodzie pokarmowym, skórze); <i>1. fibrosis (pulmonary, cardiac, digestive or cutaneous);</i>	
2. zakrzepica z zatorowością lub bez niej; <i>2. thrombosis with or without embolism;</i>	
3. skórny (lub śluzówkowy) rumień, obrzęk/obrzęk naczyńioruchowy, owrzodzenie, świąd lub wyprysk; <i>3. cutaneous (or serous) erythema or edema/angioedema, ulceration, pruritus or eczema;</i>	
4. neuropatia obwodowa lub ośrodkowa z przewlekłym lub nawracającym ubytkiem neurologicznym. <i>4. peripheral or central chronic or recurrent neurologic defect.</i>	
Inne narządy (wątroba, trzustka, nerki) rzadziej są zajęte. <i>The involvement of other organs (such as the liver, pancreas, kidneys) is less frequent.</i>	

Tab. 3. Definicje hipereozynofilii (HE) i zespołu hipereozynofilowego według Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)⁽³⁾

Tab. 3. Definitions of hypereosinophilia (HE) and hypereosinophilic syndrome (HES) according to the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)⁽³⁾

Podtyp <i>Subtype</i>	Charakterystyka <i>Characteristics</i>
HE dziedziczna (rodzinna HE _{FA}) <i>Hereditary HE (familial HE_{FA})</i>	Wywiad rodzinny, patogenezą nieznana <i>Family history, pathogenesis unknown</i>
HE o nieokreślonym znaczeniu (HE _{US}) i HES idiopatyczny <i>HE of undetermined significance (HE_{US}) and idiopathic HES</i>	Etiologia nieznana <i>Unknown etiology</i>
HE i HES pierwotne (klonalne, nowotworowe, HE _N i HES _N) <i>Primary HE and HES (clonal, neoplastic, HE_N and HES_N)</i>	U podłoża nowotwór komórki macierzystej, mieloidalny lub eozynofilowy* <i>Underlying myeloid/lymphoid/stem cell neoplasm*</i>
HE i HES wtórne (reaktywne, HE _R i HES _R)** <i>Secondary HE and HES (reactive, HE_R and HES_R)**</i>	1. U podłoża choroba, w której hipereozynofilia nieklonalna jest spowodowana produkcją cytokin <i>1. Underlying disease where non-clonal HE is caused by cytokine production</i> 2. Wariant limfocytowy HES – cytokiny są produkowane przez klonalne limfocyty T*** <i>2. Lymphocytic variant of HES – cytokines are produced by clonal T-cells***</i>
* Klonalność eozynofiliów często jest trudna do wykazania lub nie jest badana. <i>* Eosinophil clonality is frequently difficult to confirm or is not tested.</i> ** Najczęstsze przyczyny: inwazje pasożytnicze, reakcje alergiczne, reakcje na leki (alergiczne lub toksyczne). Rzadsze przyczyny: eozynofilia płucna, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, chłoniak Hodgkina, chłoniaki z obwodowych komórek T, histiocytoza z komórek Langerhansa, indolentna mastocytoza układowa, nowotwór lity, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, przewlekłe choroby zapalne (np. jelit), choroby układowe tkanki łącznej (eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń). <i>** The most common causes include a parasitic disease, allergic reaction, allergic or toxic response to medication.</i> <i>Less frequent causes include pulmonary eosinophilia, graft-versus-host disease, Hodgkin's lymphoma, T-cell lymphomas, Langerhans histiocytosis, indolent systemic mast cell disease, solid tumors, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic inflammatory diseases (e.g. intestinal), connective tissue diseases (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – EGPA).</i> *** Ich klonalność można potwierdzić badaniem klonalności receptorów komórek T (T-cell receptor, TCR). <i>*** Their clonality may be tested with T-cell receptor (TCR) clonality assessment.</i>	

Tab. 4. Podtypy hipereozynofilii (HE) i zespołu hipereozynofilowego (HES) według Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)⁽³⁾

Tab. 4. Hypereosinophilia (HE) and hypereosinophilic syndrome (HES) subtypes according to the Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes (2011)⁽³⁾

OMÓWIENIE

Przyczyna HE może być pierwotna lub wtórna (reaktywna). Najczęściej HE związana jest z chorobami pasożytniczymi (zwłaszcza z robaczycami) i reakcjami alergicznymi. Do rzadszych przyczyn eozynofilii wtórnych należą eozynofilia płucna, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, chłoniak Hodgkina, chłoniaki z obwodowych komórek T (*peripheral T-cell lymphoma*, PTCL), histiocytoza z komórek Langerhansa, mastocytoza układowa, przewlekłe choroby zapalne (np. jelit) i choroby układowe tkanki łącznej^(4,5). Rozpoznanie eozynofilii samoistnej oznacza, że wykluczono eozynofilię wtórną i klonalną; u dzieci trzeba brać pod uwagę rzadko występującą eozynofilię wrodzoną. HES to podkategoria eozynofilii samoistnej. Rozpoznanie wymaga stwierdzenia eozynofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ we krwi obwodowej oraz uszkodzenia narządów wewnętrznych wywołanego przez eozynofile. Należy rozróżnić pojęcia „zespół hipereozynofilowy” i „hipereozynofilia” – drugie z nich oznacza jedynie obecność we krwi obwodowej granulocytów kwasochłonnych w liczbie $\geq 1500/\mu\text{l}$.

Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią są bardzo rzadką jednostką chorobową, z klonalną proliferacją prekursorów eozynofilowych. Diagnostyka różnicowa HE powinna uwzględniać HES, w którym dochodzi do wzrostu liczby eozynofilii we krwi ($\geq 1500/\mu\text{l}$ przez co najmniej 6 miesięcy), zajęcia organów wewnętrznych i rozwoju objawów typowych dla choroby układowej. Nacieki uszkadzające tkanki prowadzą do zespołu eozynofilowego. Rozróżnienie eozynofilii klonalnej i samoistnej ma charakter umowny. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że

is far from solid. Clinical experience shows that in some cases HES is a manifestation of a primary myeloproliferative disorder⁽⁶⁾.

Eosinophils take 5 days to mature from their precursor cells to their mature forms in the bone marrow, whereupon they are released into peripheral blood, migrating into tissues after 24 hours. Their activation leads to the release of pro-inflammatory cytokines, arachidonic acid metabolites, free radicals, enzymes and other toxic substances causing damage of the infiltrated tissues (major basic protein – MBP, eosinophil cationic protein – ECP, and eosinophil-derived neurotoxin – EDN). The toxins damage the serous membranes, resulting with ascites. The course of the disease is chronic and progressive. Systemic symptoms encompass chronic fatigue, loss of appetite and weight, fever and musculoskeletal pain. Depending on the involved site, the symptoms may vary. Cutaneous manifestations are most common (55–69%), and they include urticaria, pruritus, pustular skin lesions and angioedema. In the cardiovascular system, enzymatic myocardial and endocardial damage may occur (20%) as well as thromboembolic episodes due to the blood-clotting qualities of eosinophil granules. Pulmonary fibrosis is observed in 44–50% of patients. Ulceration of the digestive system present in 20–38% of the cases results with gastrointestinal complaints, such as abdominal pain and diarrhea. Also neurological symptoms are common (55%), including behavior changes, peripheral neuropathy, memory impairments and vision disorders due to central retinal vein occlusion (CRVO).

If no improvement is achieved, biopsy of the involved organs is necessary to rule out primary eosinophilic gastroenteritis,

w niektórych przypadkach HES jest objawem pierwotnej choroby rozrostowej szpiku⁽⁶⁾.

Proces dojrzewania eozynofiliów z komórki prekursorowej do formy dojrzałej w szpiku trwa 5 dni. Następnie zostają one uwolnione do krwi obwodowej, skąd po 24 godzinach migrują do tkanek. W wyniku ich aktywacji dochodzi do wydzielania cytokin prozapalnych, metabolitów kwasu arachidonowego, wolnych rodników i enzymów oraz innych substancji toksycznych powodujących uszkodzenie naciekanych tkanek (główne białko zasadowe, eozynofilowe białko kationowe i neurotoksyna eozynofilowa). Za sprawą toksycznego uszkodzenia błon surowiczych jam ciała może pojawić się wodobrzusze. Przebieg choroby jest przewlekły, postępujący. Do objawów ogólnych należą: przewlekłe zmęczenie, utrata łaknienia i masy ciała, gorączka, bóle kostno-mięśniowe. W zależności od miejsca naciekania objawy mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Najczęstsze (55–69%) są objawy skórne: pokrzywka, świąd, grudkowe zmiany skórne, obrzęk naczynioruchowy. W układzie krążenia dochodzi do enzymatycznego uszkodzenia mięśnia sercowego i wsierdzia (20%), występują też epizody zakrzepowo-zatorowe, związane z prokoagulacyjnym działaniem ziarnistości eozynofilowych. Włóknienie płuc obserwuje się u 44–50% pacjentów. Owrzodzenia przewodu pokarmowego (20–38%) skutkują bólami brzucha i biegunkami. Stwierdza się także objawy neurologiczne (55%): zmiany zachowania, objawy neuropatii obwodowej, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia związane z zakrzepicą naczyń siatkówki.

W przypadku braku poprawy konieczna staje się biopsja zajętych narządów – ze względu na bardzo rzadką jednostkę chorobową, jaką jest pierwotne eozynofilowe zapalenie jelita cienkiego. Występuje ono z częstością 1:10 000, jednakową u obu płci, u osób w każdym wieku, przy czym szczyt zachorowań przypada na trzecią i czwartą dekadę życia. Typowymi objawami klinicznymi są bóle brzucha, wymioty, wczesne uczucie sytości, biegunka i ubytek masy ciała (postać śluzówkowa), objawy niedrożności (postać mięśniowa) czy wodobrzusze (postać surowicza). Do postawienia diagnozy wymagane jest jednak histopatologiczne potwierdzenie nacieków eozynofilowych^(7–10).

WNIOSKI

W diagnostyce różnicowej wodobrzusza idiopatycznego, któremu towarzyszą objawy nieżyty żołądkowo-jelitowego, należy pamiętać o hipereozynofilii i zespole hipereozynofilowym. W leczeniu stosuje się sterydoterapię doustną, a rokowanie jest dobre. Opisany przypadek potwierdza konieczność ścisłej wielodyscyplinarnej współpracy już na etapie diagnostyki, szczególnie gdy pacjent należy do młodszej grupy wiekowej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

a very rare condition with a prevalence of 1:10,000, with no gender predilection. It occurs in all age groups, yet the highest incidence is observed between 20–40 years old. The typical clinical picture comprises abdominal pain, vomiting, early satiation, diarrhea and weight loss (infiltration of eosinophils in the mucosal layer), intestinal paralysis (involved muscle layer) and ascites (serosal layer). Histopathological confirmation of eosinophilic infiltration is required for the conclusive diagnosis^(7–10).

CONCLUSIONS

The differential diagnosis for idiopathic ascites with concomitant gastroenteritis must include hypereosinophilia and hypereosinophilic syndrome. Management is based on oral corticosteroid therapy, with a good prognosis. The reported case highlights the necessity of multidisciplinary diagnostic collaboration, particularly when younger patients are affected.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links to other persons or organizations that could adversely affect the content of this publication and/or claim rights thereto.

Piśmiennictwo / References

1. Nolen BM, Lokshin AE: Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012; 8: 55–71.
2. Grim A, Komosińska-Vasve K, Olczyk P: [Different types of autoantibodies in rheumatic diseases and methods of their determination]. *Diagn Lab* 2015; 51: 235–250.
3. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G: (A critical appraisal of) classification of hypereosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 216.
4. Zhang L, Duan L, Ding S et al.: Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1074–1080.
5. Agrawal S, Vohra S, Rawat S et al.: Eosinophilic ascites: a diagnostic and therapeutic challenge. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 656–659.
6. Rutkowski P, Nowecki ZI: Aspekty molekularno-kliniczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 219–228.
7. Stefanini M, Claustro JC, Motos RA et al.: Blood and bone marrow eosinophilia in malignant tumors. Role and nature of blood and tissue eosinophil colony-stimulating factor(s) in two patients. *Cancer* 1991; 68: 543–548.
8. Kodan P, Shetty MA, Pavan MR et al.: Acute eosinophilic ascites: an unusual form of an unusual case. *Trop Doct* 2015; 45: 39–41.
9. Elliott JA, McCormack O, Tchakian N et al.: Eosinophilic ascites with marked peripheral eosinophilia: a diagnostic challenge. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 478–484.
10. Cichy Ł, Orlicka A, Fyderek K: Charakterystyka eozynofilowych zapaleń przewodu pokarmowego u dzieci – analiza retrospektywna własnego materiału klinicznego z przeglądem piśmiennictwa. *Przegl Lek* 2013; 70: 1011–1014.