

# Epizodni angioedem s eozinofilijom (Gleichov sindrom) - dijagnostički izazov

---

**Valetić, Ana Marija; Mitrović, Joško; Jelušić, Marija; Anić, Branimir; Morović Vergles, Jadranka**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 44 - 46**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

<https://doi.org/10.26800/LV-144-1-2-5>

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:065256>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Kliničko zapažanje | Clinical observation

## Epizodni angioedem s eozinofilijom (Gleichov sindrom) – dijagnostički izazov

### Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) – a diagnostic challenge

Ana Marija Valetić<sup>1✉</sup>, Joško Mitrović<sup>2</sup>, Marija Jelušić<sup>3</sup>, Branimir Anić<sup>4</sup>, Jadranka Morović Vergles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>3</sup>Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

#### Deskriptori

ANGIOEDEM – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije;  
EZOZINOFILIJ – komplikacije;  
LEUKOCITOZA – komplikacije;  
IMUNOGLOBULIN M – u krvi; VRUĆICA;  
GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;  
HIPEREZOZINOFILNI SINDROM

#### Descriptors

ANGIOEDEMA – complications, diagnosis, drug therapy;  
EOSINOPHILIA – complications;  
LEUKOCYTOSIS – complications;  
IMMUNOGLOBULIN M – blood; FEVER;  
GLUCOCORTICIDS – therapeutic use;  
HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

**SAŽETAK.** Epizodni angioedem s eozinofilijom, poznat i kao Gleichov sindrom, izuzetno je rijedak poremećaj karakteriziran ponavljajućom pojavom angioedema, urtikarije, vrućice, porastom tjelesne težine, uz povišene serumske vrijednosti imunoglobulina M i leukocitozu sa značajnom eozinofilijom. Uzrok i patofiziološki mehanizmi nastanka bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni. Javlja se većinom kod djece, odnosno odraslih osoba mlađe životne dobi. Prvi izbor u liječenju jesu glukokortikoidi, a prognoza je većinom dobra. U radu smo prikazali bolesnika kojemu smo na osnovi ponavljajućih epizoda angioedema i febriliteta uz prisustvo leukocitoze s eozinofilijom i povišenih vrijednosti imunoglobulina M postavili dijagnozu Gleichovog sindroma. Bolesnik je nakon primjene glukokortikoida tijekom četiri godine praćenja u stabilnoj remisiji bolesti.

**SUMMARY.** Episodic angioedema with eosinophilia, also known as Gleich syndrome, is an extremely rare disorder characterized by recurrent occurrence of angioedema, urticaria, fever, increased body weight, elevated serum values of immunoglobulin M, and leukocytosis with significant eosinophilia. The cause and pathogenesis of the disease are not fully clarified. It occurs mostly in children or adults of younger age. The first choice of treatment are glucocorticoids, and the prognosis is mostly good. We report a case of a patient who was diagnosed with Gleich syndrome based on recurrent episodes of angioedema and fever in the presence of leukocytosis with eosinophilia and elevated immunoglobulin M values. The patient has been in stable remission for four years since the administration of glucocorticoids.

Epizodni angioedem s eozinofilijom (EAE) ili Gleichov sindrom izuzetno je rijedak poremećaj karakteriziran ponavljajućom pojavom angioedema, urtikarije, vrućice, porastom tjelesne težine, uz povišene serumske vrijednosti imunoglobulina M (IgM) i leukocitozu sa značajnom eozinofilijom. Simptomi i znakovi bolesti najčešće se javljaju u intervalima od tri do četiri tjedna i prolaze spontano.<sup>1,2</sup> Sindrom su prvi put opisali 1984. godine Gleich i suradnici<sup>1</sup>, a do sada je u literaturi opisano oko stotinu bolesnika većinom mlađe životne dobi (10 do 34 godine)<sup>3,4</sup>. Uzrok i mehanizam nastanka ove bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni, kao ni uloga eozinofila u razvoju kliničke slike. Prema nekim istraživanjima uočena je povezanost sa cikličkim izmjenama serumskih vrijednosti interleukina 5 (IL-5)<sup>5</sup> i/ili čimbenika stimulacije granulocita-makrofaga (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)<sup>6</sup>. Kod manjeg broja bolesnika s EAE pronađena je klonalna ekspanzija aberantnih CD3-CD4+ limfocita T. Detekcija citokina Th2 unutar aktiviranih CD4 T-stanica i već ranije spomenuta povišena vrijednost serumskog IL-5 može

govoriti u prilog tomu da je hipereozinofilija zapravo posredovana T-stanicama.<sup>2,3</sup> Benigan klinički tijek EAE i pošteta od oštećenja unutarnjih organa razlikuje ove bolesnike od bolesnika koji boluju od idiopatskoga hipereozinofilnog sindroma (HES).<sup>1</sup> Nadalje, povišene vrijednosti IgM-a nisu specifične za bolesnike s HES-om.<sup>2</sup> Mnogi autori smatraju kako je EAE zaseban entitet, dok neki smatraju kako se ova dva sindroma zapravo preklapaju.<sup>7</sup> U ovom radu prikazali smo bolesnika s epizodama angioedema, hipereozinofilije i povišenim vrijednostima IgM-a, u kojega je postavljena dijagnoza Gleichova sindroma.

#### Prikaz bolesnika

Kod bolesnika se u dobi od petnaest godina prvi put javljaju simptomi bolesti u obliku recidivirajućih

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Ana Marija Valetić, dr. med.,  
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb,  
e-pošta: valetic.anamarija@hotmail.com

Primljeno 3. ožujka 2021., prihvaćeno 30. studenoga 2021.

angioedema podlaktica i lica praćenih crvenilom uz febrilitet do 38,2°C. Tegobe su se javljale spontano svakih mjesec dana, bez jasnih provocirajućih čimbenika, te spontano prolazile nakon nekoliko dana. Prvotno je kod bolesnika učinjena opsežna pedijatrijska dijagnostička obrada. Iz tada učinjenih nalaza izdvajamo progresivnu leukocitozu do maksimalno  $41,03 \times 10^9/L$  (n.v.  $4,4\text{--}11,6 \times 10^9/L$ ) uz porast udjela eozinofila u diferencijalnoj krvnoj slici (do 78%), urednu brzinu sedimentacije eritrocita (SE) i blago povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina 10,2 mg/L (n. v. 0,0–5,0 mg/L). Serološki nalazi (antiCCP, C3, C4, ANA, histoni, SS-A, SS-B, Sm, U1-RNP, DNA-topo1, Jo-1, CENP-B, ANCA, CH50) bili su negativni. Koncentracije triptaze i C1-inhibitora u serumu bile su u granicama referentnih vrijednosti. Vrijednost imunoglobulina M je varirala od 17,63 g/l do 5,48 g/l (n. v. 0,23–2,59 g/l). Imunoglobulin E je iznosio 65,0 (n. v. do 87 kU/L). Mikrobiološkom obradom stolice na parazite i serološkom obradom na toksoplazmu nije izoliran patološki uzročnik. Citološkim pregledom punktata koštane srži nađeni su prijelazni i zreli eozinofilni oblici u udjelu od 21%. Citogenetskom analizom stanica koštane srži nisu dokazane delecije receptora za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) alfa i beta niti fuzijski prijepis FIP1L1 – PDGFRa gena. Alel specifičnom lančanom reakcijom polimeraze (engl. *allele-specific polymerase chain reaction*, ASP PCR) nije dokazana mutacija D816V gena c-kit. Imunofenotipizacijom koštane srži nije nađeno patoloških naznaka u limfocitnoj frakciji koštane srži (T-stanice su zrelog fenotipa i urednog sadržaja pan-T biljega). Patohistološkim pregledom bioptata zahvaćene kože i mišića podlaktice opisan je oskudni kronični upalni infiltrat uz prisutnost eozinofila oko krvnih žila i u vezivu mišića. Imunofluorescijom u bioptatu nisu nađeni IgA, IgM, IgG, C1q i C3. Kliničkom i opsežnom slikovnom obradom (rendgen srca i pluća, ultrazvuk abdomena, ehokardiografija) nije dokazano oštećenje unutarnjih organa. Započeta je terapija metilprednizolonom u dozi od 0,6 mg po kilogramu intravenski uz postupnu redukciju doze, na što dolazi do poboljšanja kliničke slike i laboratorijskih nalaza, osim vrijednosti IgM-a koje su i dalje blaže povišene. Dvanaest mjeseci nakon hospitalizacije ponovljen je dijagnostički postupak kojim nisu nađena oštećenja unutarnjih organa (laboratorijski nalazi, 24-satna proteinurija, kompjuterska tomografija prsnog koša, ultrazvuk srca i trbuha, spirometrija, difuzijski kapacitet, elektrokaridogram). U laboratorijskim nalazima prati se uredna vrijednost eozinofila. Nastavljeno je liječenje glukokortikoidnom terapijom (metilprednizolon) u dozi od 8 mg i 4 mg. Bolesnik nakon punoljetnosti nastavlja liječenje kod specijalista internista-reumatologa i kliničkog imunologa te je na osnovi ranije učinjene pedijatrijske obrade

i dodatne kliničke, laboratorijske i slikovne evaluacije, postavljena dijagnoza Gleichova sindroma. Nastavljeno je liječenje niskim dozama glukokortikoida uz koje se tijekom četiri godine prati stabilna remisija bolesti. U laboratorijskim nalazima i nadalje su vidljive oscilirajuće vrijednosti IgM, neovisno o aktivnosti bolesti i dozi glukokortikoida.

### Rasprava

U diferencijalnoj dijagnostici hipereozinofilnih sindroma važno je razmotriti i mogućnost postojanja Gleichova sindroma. Iako klinička slika i laboratorijski nalazi kod EAE i HES-a u početku bolesti mogu biti slični, velike su razlike u daljnjem tijeku i prognozi. Kriteriji za postavljanje dijagnoze HES-a su: hipereozinofilija viša od  $1,5 \times 10^9/L$  u razmaku od najmanje mjesec dana i dokaz o oštećenju barem jednog unutarnjeg organa.<sup>8</sup> Učinjenom opsežnom obradom kod našeg bolesnika za sada nije utvrđeno oštećenje unutarnjih organa, a laboratorijskim praćenjem zabilježene su varijabilne apsolutne vrijednosti eozinofila, koje su u akutnoj fazi više, dok su se u nekoliko navrata i normalizirale. Kako bi se isključila mijeloproliferativna bolest, odnosno mijeloproliferativna varijanta HES-a (M-HES) učinjena je genetska analiza kojom nisu dokazane kromosomske abnormalnosti (PDGFRa i  $\beta$ , FIP1L1 – PDGFRa). Nadalje, nije pronađena anemija i/ili trombocitopenija, povišene serumske vrijednosti vitamina B12, hepatosplenomegalija i cirkulirajući prekursori leukocita, što bi također moglo ukazivati na mijeloproliferaciju.<sup>9</sup> Kod limfocitne varijante HES-a (L-HES), uz zahvaćanje ostalih organa, zahvaćena je i koža te meka tkiva. Kod nekih bolesnika s EAE i L-HES-om dokazane su stanice koje proizvode IL-5 u perifernoj krvi<sup>10</sup> i aberantni fenotip CD3-CD4+ limfocita T.<sup>2,11</sup> Bolesnici s L-HES-om imaju povišene vrijednosti imunoglobulina E (IgE), zahvaćanje kože i limfadenopatiju, a trećina bolesnika ima i povišen apsolutni broj limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici.<sup>11</sup> Kod našeg bolesnika kliničkom i slikovnom obradom nije pronađena limfadenopatija, a vrijednosti IgE i limfocita bile su cijelo vrijeme praćenja uredne. Klonalna eozinofilija može biti prisutna i kod bolesnika s mutacijom D816V c-kit u sistemskoj mastocitozi.<sup>12</sup> U ovom slučaju nije dokazana mutacija gena c-kit.

Khoury i suradnici proveli su istraživanje na četiri bolesnika s EAE i dokazali da cikličke promjene nisu prisutne samo u broju eozinofila, već i drugih staničnih loza, uključujući limfocite, neutrofile i mastocite.<sup>2</sup> Analizom staničnih loza, osim hipereozinofilije, nismo uočili promjene.

Nakon završetka obrade i isključivanja mogućih drugih uzroka hipereozinofilije i HES-a započeto je liječenje parenteralnim glukokortikoidima. U liječenju bolesnika s EAE prva linija su glukokortikoidi

zbog svog djelovanja na supresiju proliferacije eozinofila i stvaranje citokina u limfocitima T. Glukokortikoidi pokazuju povoljan učinak na apsolutne vrijednosti eozinofila i kliničku sliku.<sup>13</sup> U slučaju neučinkovitosti i pojave komplikacija dugotrajnog uzimanja glukokortikoida postoje dodatne terapijske mogućnosti. Nekoliko je zabilježenih slučajeva uspješnog liječenja EAE imatinibom (inhibitor tirozin-kinaze). U istraživanju Scrantona i suradnika pretpostavka je da je uspješnost liječenja povezana s mutiranom kinazom koja je osjetljiva na imatinib, a koju nalazimo i kod bolesnika s HES-om i kroničnom mijeloidnom leukemijom.<sup>14</sup> Nekoliko bolesnika je uspješno liječeno i intravenskom primjenom imunoglobulina.<sup>15</sup> U literaturi se spominju i dva biološka lijeka za liječenje bolesnika s EAE, mepolizumab i omalizumab. U radu korejskih znanstvenika jedan bolesnik je liječen omalizumabom (protutijelo na IgE), a tijekom 18 mjeseci praćenja nije došlo do ponovne pojave simptoma bolesti. Omalizumab djeluje posredno blokirajući slobodni IgE i tako smanjuje broj bazofila, mastocita i drugih upalnih stanica, pa i eozinofila (kod bolesnika s alergijskom astmom smanjena je eozinofilija u tkivima i dišnim putevima).<sup>4</sup>

Mepolizumab je monoklonalno protutijelo na IL-5 koje je učinkovito kod bolesnika s HES-om koji ne reagiraju na glukokortikoide.<sup>16</sup> Kako je već ranije spomenuto, jedan od dokazanih patofizioloških mehanizama nastanka Gleichova sindroma jest pretjerano stvaranje IL-5 pa reguliranje ovog interleukina može utjecati na kontroliranje upalnog odgovora.

### Zaključak

Kako je EAE vrlo rijedak poremećaj, važno je na temelju detaljne anamneze, kliničke slike i laboratorijske obrade posumnjati na moguću dijagnozu. Također je izrazito važno učiniti cjelokupnu dijagnostičku obradu kako bi se isključili ostali mogući uzroci hipereozinofilije i varijante HES-a. Bolesnika je potrebno redovito pratiti zbog razvoja mogućih komplikacija u smislu oštećenja unutarnjih organa. EAE je relativno nedavno opisan u literaturi, prognoza za bolesnike još uvijek nije dovoljno istražena, no izgleda da bolest ima povoljan klinički tijek.

### LITERATURA

- Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med.* 1984;310(25):1621–6.
- Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinerman E, Holland-Thomas N, Stoddard J i sur. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. *Haematologica.* 2015;100(3):300–7.
- Up To Date. <https://www.uptodate.com/contents/hypereosinophilic-syndromes-clinical-manifestations-pathophysiology-and-diagnosis>. Pristupljeno: 18. kolovoza 2019.
- Cho HJ, Yoo HS, Kim MA, Shin YS, Ye YM, Nahm DH i sur. Clinical characteristics of angioedema with eosinophilia. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014 Jul;6(4):362–5.
- Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N i sur. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood.* 1992;79(3):688–92.
- Bochner BS, Friedman B, Krishnaswami G, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kroegel C. Episodic eosinophilia-myalgia-like syndrome in a patient without L-tryptophan use: association with eosinophil activation and increased serum levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(4):629–36.
- Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU i sur. The Hypereosinophilic Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1292–302.
- Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med.* 1968; 68: 1220–9.
- Bain BJ, Fletcher SH. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):377.
- Roufousse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):389–413.
- Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A i sur. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(17): 255–66.
- Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17(2):125–32.
- Liu F, Hu W, Liu H, Zhang M, Sang H. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *Anais Brasil Dermatol.* 2017;92 (4):534–536.
- Scranton SE, Wild CA, England RW. Episodic angioedema with eosinophilia: successful treatment with imatinib. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:172–4.
- Orson FM. Intravenous immunoglobulin therapy suppresses manifestations of the angioedema with hypereosinophilia syndrome. *Am J Med Sci.* 2003;326:94–7.
- Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU i sur. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med.* 2008; 358(12):1215–28.