



Erişkinlerde Eozinofilik Akciğer Hastalıkları

Eosinophilic Pulmonary Diseases in Adults

Füsün Erdenen , Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu 

Erişkinlerde akciğerlerde infiltrasyon ile birlikte periferik kanda mutlak eozinofil sayısının 250/mikrolitrenin üzerinde bulunması ile karakterize olan eozinofilik akciğer hastalıkları periferde eozinofili olmaksızın yalnız solunum yolları ve/veya parenkimde eozinofillerin artması ve buna bağlı mediatörlerin yaptığı doku hasarı ile seyreder. Klinikte solunum sistemine ait belirtiler ve konstitusyonel semptomlar vardır. En bilinen eozinofilik akciğer hastalıkları parazit enfestasyonları, ilaç reaksiyonları, akut ve kronik eozinofilik pnömoniler, hipereozinofilik sendrom, bronkopulmoner aspergilloz, Churg-Strauss Sendromudur. Ayrıca başta astım, malinite ve interstisyel akciğer hastalıkları olmak üzere pek çok akciğer hastalığına eozinofili eşlik eder. Bu yazıda primer eozinofilik akciğer hastalıkları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofili, eozinofilik pnömoni, astım alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), hipereozinofilik sendrom, pulmoner eozinofili

Eosinophilic pulmonary disease in adults are characterised with pulmonary infiltrates associated with peripheral eosinophilia >250/microliter. Sometimes peripheric eosinophilia may be absent and eosinophils may be increased in airways and pulmonary paranchima, leading to altered mediators and tissue damage. Clinical presentation includes pulmonary and constitutional symptoms. The most well-known pulmonary eosinophylic diseases are parasitic infestations, drug reactions, acute and chronic eosinophylic pneumonia, bronchopulmonary aspergilliosis and Churg-Strauss Syndrome. In this article primary eosinophylic pulmonary diseases are reviewed.

Keywords: Eosinophilia, eosinophylic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergilliosis (ABPA), hypereosinophylic syndrome, pulmonary eosinophilia

Giriş

Eozinofiller bakteri, fungus, inert partiküller ve antijen-antikor komplekslerini sindirme yeteneği olan, etkilerini hücre içi muhtevasının salınması yoluyla gösteren hücrelerdir. Major bazik protein, eozinofil peroksidaz, eozinofil katyonik protein, kollajenaz, lökotrienler ve platelet aktive edici faktör, histamin, kompleman gibi mediatörler eozinofillerden salınan maddelerdir ve eozinofil aktivasyonunda etki gösterir. Özellikle solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GIS) ve ürogenital traktusun submukozal bölgesinde bulunan bu hücreler kandaki sayının 4-300 katı gibi çok üzerinde değerlerde dokuda bulunur (1). Periferik kanda 250-1500 /mm³ eozinofil bulunması hafif, 1500-5000/mm³ olması orta derecede ve 5000 üzerinde olması ağır eozinofili olarak ifade edilir (2). Eozinofili saptandığında öncelikle sekonder nedenler (astım, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), ilaç reaksiyonları, infeksiyonlar, hipersensitivite pnömonileri, bağ dokusu hastalıkları, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) vb) öncelikli olarak düşünülmelidir; çünkü primer eozinofilik hastalıklar (eozinofilik pnömoni, Churg Strauss Sendromu (CSS), hipereozinofilik sendrom (HES) vb) nadirdir (2, 3). Astım tipik olarak Th2 aracılıklı eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vakalarının %10-40'ında da eozinofillerin önemli rol oynadığına dair deliller vardır (4). Kronik öksürüğün nisbeten sık bir nedeni olan astım dışı eozinofilik bronşit de bronşial eozinofilik yangı ile seyreder (5).

1952 yılında Reeder ve Goodrich tarafından pulmoner infiltratlar ve eozinofili (PIE) bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Aynı yıl Crofton tarafından hala kullanılan benzer şekilde sınıflandırılmıştır. PIE sendromlarında spesifik olarak periferik eozinofili olsun olmasın akciğerlerde eozinofilik infiltrasyonların bulunması esastır. Patolojik olarak pulmoner tutulum hava yolları, parenkim veya ikisini birden ilgilendirebilir. Aşırı eozinofil yapımı ve doku infiltrasyonunun sebebi bilinmesede de muhtemelen anormal bir T lenfosit klonal proliferasyonu ve eozinofilopoetik sitokinlerin aşırı üretimi söz konusudur (2, 3, 6, 7).

Pulmoner infiltratlar ve eozinofili sendromlarının en önemli özelliği olan eozinofili periferik kanda %6'nın üzerindeki oranları ifade eder. Eozinofil sayısı diurnal varyasyon gösterir ve sabah en düşük, gece en yüksek değerlere ulaşır. Steroidler, beta adrenerejikler eozinofil sayısını azaltır ve beta blokerler artırır; eozinofil sayısı tanıda önemli olmakla birlikte hastalık aktivitesini yansıtmaz (1).

Bu çalışma Ulusal Allerji ve İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 2-4 Mayıs 2014, Antalya, Türkiye.

This study was presented in National Allergy and Immunology Congress, 2-4 May 2014, Antalya, Turkey.

ORCID IDs of the authors: F.E. 0000-0003-1633-6409; A.C.M.0000-0003-4608-4206.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/
Address for Correspondence:
Füsün Erdenen
E-mail: fusunozerdenen@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 18.04.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Eozinofilik akciğer hastalıkları tanımı ile belirlenen hastalıklarda:

- Periferik eozinofiliyle birlikte radyolojik olarak saptanan pulmoner anormallikler
- Transbronşial veya açık akciğer biyopsisi ile dokuda eozinofili saptanması
- Bronkoalveoler lavajda (BAL) artmış eozinofil hücrelerin gösterilmesi esastır (8).

Eozinofilik bir akciğer hastalığı düşündürülen bulgu, solunum semptomlarına eşlik eden artmış periferik kan eozinofil sayısıdır. Semptomların ve eozinofilinin süresi tanıda önemlidir. Semptomlar öksürük, wheezing, dispne, göğüste sıkışma hissi, ağrı, hemoptizi, koyu balgam olabilir. Üst solunum yolu semptomları, ateş, terleme, iştahsızlık, zayıflama gibi konstitüsyonel belirtiler görülebilir.

Hikayede astım varlığı, seyahat ve ilaç öyküsü, uyuşturucu kullanımı, herbal ilaçlar sorulmalı, alışılmadık bir ortam ve aktivite araştırılmalıdır. Akciğer dışı sistemlere ait yakınmalar sorgulanmalıdır. Muayenede havayolu obstrüksiyonuna işaret eden bulgular, rinit, polipler, parenkim tutulmasını gösteren raller, palpabl purpura, ürtiker, anjiödem ya da döküntü varlığı, kalp tutulumunu düşündürülen bulgular araştırılmalıdır.

Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı yanında periferik yayma, dışkıdan birkaç kez parazit ve yumurtaları açısından incelenmesi gerekir. Ancak parazitoz bulunmasına rağmen gelişim basamağına uygun olarak dışkıda saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Akciğer göçü sırasında larva fazında olan parazitin yumurtalarının saptanabilmesi için akciğer semptomlarının başlangıcından itibaren 8 hafta geçmesi lazımdır. Toksokariaz, Trişinoz, Filaryaz ve Strongiloidiaz için serolojik testler yapılabilir. IgE artışı astım başta olmak üzere ABPA, CSS, HES ve parazit infestasyonlarında gözlenen bir bulgudur. ABPA' da serumda aspergilluslara karşı presipitinler bulunabilir. Yine CSS için p- antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA) testinin tanısal değeri vardır (6, 8, 9).

Görüntüleme ile akciğerlerde gezici infiltrasyonlar basit pulmoner eozinofili, yaygın periferik infiltrasyonlar eozinofilik pnömoniler (EP), proksimal bronşektazi, mukoid tıkaçlar ABPA, soliter üst lop nodülü bronkosentrik granülatöz düşündürür. Tomografi pulmoner tutulumun yaygınlığını aynı zamanda havayolu veya interstisyel tutulum olmak üzere lezyonların lokalizasyonunu gösterme açısından daha değerlidir. İnvaziv tetkiklerden BAL incelenmesinde normalde %1'den az olan eozinofil hücrelerin %20'den fazla bulunması önemlidir. Tanı için açık akciğer biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur (6, 8).

Eozinofiller ya hastalık oluşumunda temel rol oynar ya da immün cevaba eşlik ederek akciğerlerde toplanıp doku hasarı oluştururlar ve aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler (7, 10).

Eozinofilinin eşlik ettiği akciğer hastalıkları (7)

- Bilinen nedenlere bağlı eozinofilik sendromlar
- Parazite bağlı
- İlaç ve toksine bağlı
- Tropikal pulmoner eozinofili
- Bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)
- Bilinmeyen nedenlere bağlı eozinofilik sendromlar
- İdiopatik akut eozinofilik pnömoni (AEP)

- Kronik eozinofilik pnömoni (KEP)
- Eozinofilik granülatöz (EGPA)
- İdiopatik hipereozinofilik sendrom
- Diğer eozinofilinin eşlik ettiği akciğer hastalıkları
- Astım
- Bronkosentrik granülatöz
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
- İnfeksiyonlar (fungal, viral, tüberküloz)
- İnterstisyel akciğer hastalıkları: İdiopatik pulmoner fibröz
- Kollajen hastalıklar
- Sarkoidoz
- Hipersensitivite pnömonileri
- Eozinofilik granülom
- Maliniteler (non- small cell akciğer kanseri, lenfoma, metastatik kanser, miyeloblastik lösemi)
- Diğer
- Akciğer transplantasyonu
- Transplant reddi
- Ülseratif kolit

Bu yazıda birinci ve ikinci gruptaki hastalıklardan bahsedilecektir.

Basit pulmoner eozinofili (Loeffler sendromu)

Benin ve kendi kendini sınırlayan bir tablodur. Helmintlerin hayat sikluslarında akciğere göçü sırasında pulmoner infiltrasyonlar ve eozinofili ortaya çıkar. *Ascaris lumbricoides*, kancalı kurt ve *Stroglyoides stercoralis*in hayat sikluslarında akciğer durağı vardır. Bu sırada öksürük, ateş, dispne ve wheezing görülür; semptomlar kendiliğinden kaybolur. Eozinofili ve dışkıda parazit ve/veya yumurtası yoksa tanı zordur. Larvaların respiratuar sekresyon, ya da gastrik aspiratlarda gösterilmesi ve/veya serolojik olarak tanı konabilir. Akciğer grafisinde iki taraflı yuvarlak, oval farklı büyüklükte infiltrasyon görülebilir. Bunlar gezici nitelikte olabilir ve birkaç haftada kaybolur. *Paragonimus flux* ve *Tenia solium* akciğerlerde invazyon yapabilir. Erken dönemde kanda eozinofili ve balgamda paragonimus yumurtaları saptanabilir. Akciğerlerde bulunan ekinokokoz veya sistiserkoz vakalarında sızıntı veya rüptür eozinofiliye neden olabilir. Askaryaz, trişineloz, toksokariaz infestasyonlarında görülebildiği gibi bol miktarda parazit yüküne bağlı olarak yumurta veya larvaların kan dolaşımı ile akciğerlere ulaştığı vakalarda da pulmoner semptomlar ve eozinofili görülür. (7, 8).

Pulmoner eozinofili yapan parazitler (1, 7, 8)

- Ascaris lumbricoides*
- Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*
- Ancylostoma braziliense*
- Toxocara canis*, *T. cetis*
- Strongyloides stercoralis*
- Echinococcus* spp.
- Paragonimus westermani*
- Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*
- Trichosporon terrestre*
- Wuchereria bancrofti*
- Brugia malayi*
- Trichinella spiralis*
- Opistorchis* spp.

Tropikal pulmoner eozinofili

Özellikle Hindistan, Güneydoğu Asya, Güney Pasifik Adaları gibi bölgelerde endemik olarak görülür. *Wuchereria bancrofti* veya *Brugia malayi* gibi filarya türlerine karşı konağın hipersensitivite

reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bu filaryalarla çok sayıda kişide infestasyon olsa da hastalık az sayıda kişide görülür. Klinik olarak ateş, kilo kaybı, halsizlik, öksürük, nefes darlığı görülebilir. Akciğer grafisinde milier tüberkülozu andıran retikülonodüler lezyonlar, LAP ve plevra efüzyonu gözlenebilir. Eozinofili ve IgE artışı ile birlikte antilaryal antikor titresinde artış bulunur. Biyopsi materyallerinde nadiren filaryalara rastlanabilir. BAL'da belirgin eozinofili görülür. Tedavide dietilkarbamazin 7-10 gün süreyle verilir (1, 7, 8).

İlaça bağlı pulmoner eozinofili

İlaçlar da öksürük, ateş, dispne yakınmalarına eşlik eden akciğer infiltrasyonlarına neden olabilir. İlaçların akciğer hasarı meydana getirmesi için doz, süre ve farmakolojik özelliğinden çok, kişinin genetik yatkınlığı, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar, maruz kalınan çevresel etkenler ve komorbiditeler daha fazla önem taşır. Asetil salisilik asit, altın, NSAİ, amiadaron, bleomisin, karbamazepin, kaptoril, fenitoin, hidroklorotiazid, mesalamin, minosiklin, nitrofurantoin, penisilamin, sülfosalazin, sülfonamidler, tetrasiklin, İNH, metotreksat, PAS, GMCSF, radyasyon, iyotlu kontrast maddeler, kan transfüzyonu da pulmoner infiltrasyon ve eozinofiliye neden olabilir (1, 9, 11-13). www.pneumotox.com adresinden pulmoner toksisite yapabilen ilaçların listesine ulaşılabilir.

Eozinofili olmadığı zaman ilaca bağlı reaksiyonların akla gelmesi daha zordur. Doku eozinofili her zaman bulunmayabilir. İlaçlar dışında birçok toksin (alüminyum silikat, sülfidler, akrep zehiri, eroin, kokain, kauçuk imalatında kullanılan kimyasallar, toz, sigara dumanı, trikloretan gibi) pulmoner eozinofiliye neden olabilir. 1981 yılında İspanya'da 20000'den fazla kişiyi etkileyen anilin türevlerinden kaynaklanan toksik yağ sendromu vakaları bildirilmiştir. 1989 da ise L-triptofan alınmasına bağlı nöromusküler semptomlar, dispne ve akciğer infiltrasyonları ile seyreden eozinofili-miyalji sendromu vakaları görülmüştür. İlaç ve toksine bağlı tablolar maruziyetin ortadan kalkmasıyla kaybolur (8, 11).

İlaçla ilgili eozinofili akciğer hastalıkları akut eozinofili pnömoni (AEP) ile benzerlik gösterir. Ancak AEP'ye oranla daha belirgin eozinofili gözlenir ve hastalarda genellikle raş, ateş gibi sistemik semptomlar da gözlenebilir. Sorumlu ilacın kesilmesiyle bazen steroid ihtiyacı olmadan klinik düzelir. Genelde relaps olmaz. KEP'lerde iyileşme aylar sürer ve steroidlerin azaltılmasıyla nüksler ortaya çıkabilir (12).

Akut eozinofili pnömoni (AEP)

Daha önceden sağlıklı olan bireyde akut bir akciğer hastalığı ortaya çıkar. Genellikle alışılmamış bir aktivite ve maruziyet sonucu ortaya çıkar. 11 Eylül Dünya Ticaret Merkezinin çökmesi ardından yoğun toz maruziyeti olan bir itfaiyeciye, havai fişek dumanı, eroin ve kokain inhalasyonu, Iraktaki Amerikan askerlerinde kum fırtınasına maruziyet ardından gelişen AEP vakaları bildirilmiştir. Ev ya da işyerinde karşılaşılan bir inhalanla temas öyküsüne dayanarak yapılan provokasyon testleri tanıda yararlı olabilir. Ateş, öksürük, dispne ve nonspesifik radyolojik değişikliklerle seyrederek mekanik ventilasyon gerektirecek solunum yetersizliği gelişebilir. Periferik eozinofili başlangıçta olmayabilir. Diffüz alveol hasarı, hyalin membranlar, belirgin interstisyel ve daha az oranda alveoler eozinofiller görülür. Genellikle bir haftayı geçmeyen nonproduktif öksürük, dispne ve değişken akciğer infiltrasyonları ile karşılaşılan gelen bir hastada eozinofili olması çok önemlidir. Çünkü bakteriyel pnömonilerde genellikle eozinopeni olur. Radyolojik olarak buzlu cam görünümü, hava brokogramı içeren konsolidasyon, iyi

belirlenemeyen nodüller, interlobuler kalınlaşma ve efüzyon görülebilir. BAL incelenmesinde %25-50'ye varan oranlarda eozinofili saptanabilir (1, 3, 6, 8, 13, 14). Periferik kanda hastanın başvurusunda eozinofili yoksa yanlışlıkla enfeksiyona bağlı pnömoni tanısı konabilir (15).

Kronik eozinofili pnömoni (KEP)

Etiyolojisi bilinmeyen bu hastaların yarısına astım eşlik eder. Sekonder vakalar ilaç, parazit radyasyon gibi nedenlere bağlıdır. Sıklıkla 30-40 yaşlarında ve kadınlarda gözlenir. Vakaların yarısında alerjik rinit ve astım görülür. Astımın eşlik ettiği vakalarda inhale steroidler yararlı olmakla birlikte astımı olmayanlarda bu tedavinin inhale steroidlerin etkisi bilinmemektedir. Solunum testleri normal, obstrüktif veya restriktif paternde olabilir. Vakaların %10-20'sinde eozinofili olmayabilir; bu vakaların tanısı gecikir. ESR artışı, trombositoz, akciğer grafisinde periferik opasiteler, klasik olarak pulmoner ödemin negatifi şeklinde görünüm vardır. Grafi normal olabilir; minimal yamavari interstisyel fibröz, bilateral konsolidasyon, buzlu cam görünümü, mediastinal nodüller bulunabilir. Tomografi bulguları semptomların farklı dönemlerine ve hastalığın evrelerine göre farklılık gösterebilir.

Tanı için BAL, transbronşial biyopsi hatta açık akciğer biyopsisi gerekebilir. BAL'da %20'nin üzerinde eozinofil hücre görülmesi önemlidir. Tbc, koksidiomikoz, histoplazmoz, bruselloz gibi enfeksiyonlar ekarte edilerek steroidlerle deneme tedavisi yapılabilir. Ülseratif kolit, eozinofili enterit gibi hastalıklarla birlikte seyredebilir. 20-40 mg metilprednisolon ile semptomlar birkaç saat, radyoloji bir iki haftada düzelir. Steroid dozu azaltılırken relaps olabilir (1, 3, 6-8). Tedaviye rağmen iyileşmeyen pnömoni olgularında eozinofili varlığında akla gelmeli ve doku biyopsisi yapılmalıdır (16).

Hipereozinofili sendrom (HES)

6 ayı aşkın süredir eozinofil sayısının 1500/mm³'ün üzerinde olması ve alerjik, paraziter veya diğer bir nedene bağlanamayan eozinofili ile ilgili organ tutulması veya disfonksiyonu gereklidir. En sık SSS, deri ve kardiyovasküler sistem tutulur. Hastaların %40'ında akciğer tutulumu vardır. KEP veya Loeffler ile karışabilir. Eozinofili ile birlikte akciğer tutulması olanlardan hangi hastada sistemik hastalık gelişeceği öngörülemez. Bu nedenle hastaların uzun süreli takibi gereklidir. Eozinofili klonal bir proliferasyona bağlı olabilir. Bazı hastalarda daha sonra lenfoma gelişebilir. Yüksek lökosit sayısı, blastların varlığı ve kalp tutulması kötü prognoz göstergesidir. Progresif organ tutulması olmayanlar 3-6 ayda bir izlenmeli; organ disfonksiyonu olanlarda PRD 1mg/kg dozda başlanmalıdır. Steroid alırken hastalık ilerlese hidroksiurea 1g/gün dozda eklenmelidir (2, 3, 6, 17).

Primer (klonal) HES ve sekonder (enfeksiyon, parazit, malinite vb ile ilgili) HES dışında bir nedene bağlanamayan hipereozinofilinin görüldüğü idiopatik HES tabloları vardır. Eozinofiller kemik iliğinde miyeloid progenitörlerden kaynaklanır; özellikle IL-5 eozinofillerin farklılaşmasında rol oynar. Klonal bir proliferasyon, eozinofilopoetik sitokinlerin aşırı üretimi, ya da fonksiyonel anormallığı ve eozinofilopoezde süpresyon defekti gibi nedenlerle aşırı eozinofil hücre artışı olur. Miyeloproliferatif HES variantlarında tirozin kinaz reseptör platelet derived growth factor receptor alfa, beta (PDGFRA, PDGFRB), fibroblast growth factor receptor (FFR1) genlerinde anormallik olabilir. Bu hastalar AML veya ALL'ye dönebilir. Genetik bozukluk nedeniyle ortaya çıkan füzyon genleri tirozin kinaz aktivitesine yol açarak kontrolsüz hücre çoğalmasına

neden olur. Bazı vakalarda organ hasarı olmadan "hypereosynophilia of undetermined significance" (HUS) gelişebilir ve zamanla semptomatik hale gelebilir. En fazla 20-50 yaşlarında ve özellikle erkeklerde gözlenir. HES' lu hastalarda en çok deri, solunum sistemi, GİS ve kalp tutulumu görülür. Miyokard hasarı, tromboembolik komplikasyonlar, kalp yetmezliği, ensefalopati, periferik nöropati, egzema, ürtiker, anjionörotik ödem (ANÖ), mukoza ülserleri, akciğerlerde eozinofil infiltrasyonu ve ardından fibröz doku gelişmesine bağlı semptomlar, göğüs ağrısı, dispne, öksürük, görülebilir. Eozinofilik gastrit, enterit ve kolite bağlı karın ağrısı, kusma, diare, karaciğer tutulmasından kaynaklanan hepatit görülebilir. Hipereozinofilik sendrom tanısı için en az bir ay ara ile kanda $1500/\text{mm}^3$ üzerinde eozinofili saptanması ve /veya kemik iliğinde nükleuslu hücrelerde %20 'den fazla eozinofil, ve/veya histopatolojik olarak dokuda yaygın eozinofil infiltrasyonunu ve/veya belirgin eozinofil granül proteinlerinin toplandığının gösterilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda eozinofilik lösemi, KML ve mastositoz akla gelmelidir (13, 17).

Allerjik bronko pulmoner aspergilloz (ABPA)

İdiopatik inflamatuvar bir akciğer hastalığı olan ABPA kronik steroidle bağımlı astım veya kistik fibröz zemininde ortaya çıkabilir. Sıklıkla 3-5. dekadlarda tanı konur. Tanı için: Sentral bronşektazilerin bulunması yanında, astım varlığı, eozinofili sayısının periferik kanda $1000/\text{mm}^3$ olması, *Aspergillus fumigatus* antijenine karşı erken (+) deri reaksiyonu, artmış IgE ve IgG düzeyi ve presipitan antikorların varlığı gereklidir. Balgamda *A. fumigatus* bulunması, kahverengi balgam ve *A. fumigatus* için geç faz deri reaksiyonu pozitifliğinin gösterilmesi de minör kriterlerdir. Radyolojik olarak geçici veya sabit akciğer infiltrasyonları ve sentral bronşektaziler, dış macunu şeklinde mukoid impakt görüntüsü, bronş duvarında kalınlaşma, atelektaziler, buzlu cam görüntüsü, hava bronkogramı içeren konsolidasyon önemlidir. Erken dönemde radyolojik bulgu yokken seroloji (+) olabilir. Biyopside eozinofil infiltrasyonu ile multinükleer dev hücreler ve granülom oluşumu vardır. Zamanla fibröz gelişebilir. ABPA için tanısız önemi olan kriterler astımlı hastalarda da mevcut olabilir. Ya da astım olmadan diğer koşullar bulunabilir. Doğada bol miktarda bulunan *A. fumigatus* hiflerinin bronşial ağaca yerleşip kolonize olması, antijenlerine karşı farklı immunglobulinlerin yapılması ile özellikle IgE ve IgG antikorlarının birlikte oluşturdukları doku hasarı gelişmektedir. ABPA'lı hastalar küflere duyarlı astımlılara kıyasla AF antijenine artmış bazofil histamin salınımı gösterir; muhtemelen akciğerlerdeki mast hücrelerinde de hiperreaktivite vardır. Ayrıca hücrel immun cevaba bağlı bir granülom ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Hastalığın akut, remisyon, reküran ataklar, steroidle bağımlı astım ve fibrotik faz olmak üzere 5 ayrı klinik dönemi tanımlanmıştır. Hastalığın gidişi öngörülemez; ayrıca fazlar birbirini izlemeyebilir. Erken tanı ve tedavi fibrotik faza geçişi önleyebilir. Tedavinin temeli steroidler olup 5 mg/kg/gün dozda başlanır. Radyolojik iyileşme görülürse doz azaltılır. Bu iyileşmeye total IgE düzeylerinde minimum %35 düşme eşlik etmelidir. Ataklarda da IgE artışı görülür. Tedavide İtrakonazol ve ketokonazolün yararlı olabileceği düşünülmekteyse de sonuçlar net değildir. Steroide bağımlı hastaların uygun bir kortikosteroid tedavi altında fibroz geliştirmedeği, fibrotik fazdaki hastaların dahi stabilize olduğu görülmüştür (1, 2, 6-8, 18).

Churg-Strauss sendromu (CSS)

Yeni terminolojide "polianjitile seyreden eozinofilik granülomatöz" (EGPA) diye bilinen CSS granülom formasyonu, doku eozinofilisi ve astımla karakterizedir. Rinit ve astım kliniği ile seyreden prod-

romal dönemin ardından vaskülitik bulgular gelişir. Ancak astım olmadan vasküitle başlayan hastalar olabilir. Astım ile vaskülit başlangıcı arasında kısa zaman olması kötü prognoz işareti. Periferik kanda ve dokularda eozinofil artışı vardır. Akciğerlerde yaygın, yama tarzında, geçici infiltrasyonlar, nodüller, efüzyon görülür. Kanda eozinofili hastalık aktivitesiyle korele değildir; %80'lere varan oranlara çıkabilir ve özellikle astım için steroid alan hastalarda görülmeyebilir. Üçüncü fazda sistemik vaskülit bulguları gözlenir. Sinir sistemi, deri ve GİS başta olmak üzere kardiyovasküler sistem ve böbrekte de tutulum olabilir. Bazı vakalarda vaskülit yerleşmeden önce KEP tablosu görülür. Laboratuvar olarak eozinofili ve IgE artışı vardır. pANCA (perinükleer, myeloperoksidaz spesifik) %60 vakada pozitifdir. Tedavi edilmezse fatal seyreden hastalıkta temel yaklaşım 60-100 mg/gün prednizolon dozunda steroidlerdir. Pulse steroid, siklofosamid, azatiyoprin gerekebilir (1-3, 19). Bir araştırmada 157 hasta incelenmiş, astım başlangıcından ortalama 11 yıl sonra EGPA tanısı konduğu, inhale ve oral steroid tedavisine rağmen sistemik belirtilerin ortaya çıkmasından 3-6 ay önce astım şiddetinin arttığı ve vakaların yarısından çoğunda astımın ağır olduğu bildirilmiştir (20).

Özet olarak pulmoner infiltratlar ve eozinofili ile karışımına gelen bir hastada allerjik hastalık, astım, rinit varlığı, ilaç kullanımı, immunsupresyon ve seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Akciğer dışı organlara ait semptom ve bulgular, deri lezyonları, hipertansiyon, kalp yetersizliği varlığı, nörolojik anormallikler, gastrointestinal sistem tutulumu araştırılmalıdır. Laboratuvar olarak önce periferik kanda eozinofil oranı, biyokimyasal testler ve ulaşılabilen doku örneklerinde eozinofil infiltrasyonu incelenmelidir. BAL veya diğer invaziv incelemeler yapıldığında şüpheli vakalarda mantar kültürleri alınmalıdır. BAL incelenmesiyle tanı konamıyorsa transbronşial veya açık akciğer biyopsisi, VATS gibi yöntemler uygulanabilir. Serolojik incelemeler arasında koksidiomikoz, ABPA ve helmintler için antikor incelemeleri yapılabilir. Özellikle CSS, KEP ve HES açısından bazen erken tanı mümkün olmayabilir. Zaman içinde klinik ve laboratuvar, görüntüleme bulguları yerleşip tanı değişebilir. Klinik gidiş, hafif, kendi kendini sınırlayan tablolardan fatal sonuçlara kadar değişebilir. Tüm steroid tedaviden yarar gören bu tablolar için empirik tedavi başlanıp vakalar izlenebilir. Steroid tedaviye iyi yanıt vermeyen ya da tedavi sırasında kötüleşen astımlılarda, açıklanamayacak eozinofili varlığında parazitler mutlaka akla gelmeli, steroid verildiğinde strongiloidiazın yaygınlaşması sonucu sepsis ve mortaliteye yol açabileceği unutulmamalıdır (21). Genellikle kortikosteroidler akut olarak hipoksemili ve solunum sıkıntısı olan vakalarda ve toksin ve ilaç maruziyetine bağlı AEP düşünülen vakalarda endikedir. Daha kronik ve potansiyel olarak sistemik nedenlere bağlı pulmoner eozinofili vakalarında biyopsi yapılmadan tedavi başlanması dokuda eozinofil infiltrasyonunu baskılayacağı için tanı hatalarına yol açabilir; bu nedenle biyopsi alınmaya kadar verilmemesi uygundur (6, 8).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.E.; Tasarım - F.E., C.M.; Analiz ve/veya Yorum - F.E.; Literatür taraması - C.M.; Yazıyı Yazan - F.E.; Eleştirel inceleme - C.M.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.E.; Design - F.E., C.M.; Analysis and/or Interpretation - F.E.; Literature Search - C.M.; Writing Manuscript - F.E.; Critical Review - C.M.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Meeker DP. Pulmonary infiltrates and eosinophilia revisited. *Clev Clin J Med* 1989; 56: 199-211. [\[CrossRef\]](#)
2. DeBrosso CW, Rothenberg ME. Eosinophilia: clinical manifestations and therapeutic options. *Allergy* 2012; 4: 361-8.
3. Rose DM, Hrnčíř DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 19-25. [\[CrossRef\]](#)
4. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 34-51. [\[CrossRef\]](#)
5. Gómez Torrijos E, Mur Gimeno P, Martín Iglesias A, García Rodríguez R, Galindo Bonilla P, El Kaddoui S, et al. Eosinophilic Bronchitis and Idiopathic Eosinophilic Esophagitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 190-1. [\[CrossRef\]](#)
6. Ryan F. Eosinophilic lung disease: a clinical overview. *The Canadian Journal of CME* 2001; 53-66.
7. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.1037-61.
8. Klion AD, Weller PF. Causes of pulmonary eosinophilia. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2017UpToDate®
9. Campos LEM, Pereira LFF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 561-73. [\[CrossRef\]](#)
10. Lobo A, Dweik RA. A 57 year- old woman with pulmonary infiltrates and eosinophilia. *Clev Clin J Med* 1999; 66: 335-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Özkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Clev Clin J Med* 2001; 68: 782-95. [\[CrossRef\]](#)
12. Cain HC. Drug-induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.1086-102.
13. Weissler JC. Eosinophilic Lung Disease. *Am J Med Sci* 2017; 354: 339-49. [\[CrossRef\]](#)
14. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2017UpToDate®
15. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med* 2016; 37: 535-56. [\[CrossRef\]](#)
16. Sriratanaviriyakul N, La HH , Albertson TE. Chronic eosinophilic pneumonia presenting with ipsilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 227. [\[CrossRef\]](#)
17. Roufosse F, Bochner BS, Feldweg AM. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of the hypereosinophilic syndrome. Available from: URL: <http://www.uptodate.com>© 2013UpToDate®
18. Chupp G, Rochester CL. Allergic broncho pulmoner aspergillosis. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al., editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York; McGraw Hill Medical: 2015.p.837-44.
19. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013; 68: 261-73. [\[CrossRef\]](#)
20. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016; 48: 1429-41. [\[CrossRef\]](#)
21. Kabirdas DA, Afonso B, Avella H, Kanwar A, Berho M, Oliveira E. An elderly woman with asthma, eosinophilia, and septic shock. *Clev Clin J Med* 2007; 74: 877-86. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Erdenen F, Müderrisoğlu AC. Eosinophilic Pulmonary Diseases in Adults. *İstanbul Med J* 2018; 19 (3): 189-93.