

Eozinofilisi Olan Kötü Seyirli Bir Bronş Kanseri Olgusu

Z.Müjgan Güler *, A.Berna Dursun**, Ömür Ceylan***, Eray Ataş***, Mine Önal Kayhan**

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şef Yardımcısı, Ankara

** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başasistan, Ankara

*** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan, Ankara

ÖZET

Belirgin periferik kan eozinofilisi ile beyin ve yaygın kemik metastazı olan bir akciğer adenokarsinomu olgusunu malignitelerde eozinofilinin az gözlenmesi nedeniyle sunduk. Kansere ile eozinofili arasındaki ilişkiyi ve eozinofiliye neden olabilecek mekanizmaları araştırdık.

Akciğer Arşivi: 2002; 2: 70-73

Anahtar Kelimeler: Bronş kanserleri, eozinofili.

SUMMARY

A Case of Bronchial Cancer With Eosinophilia and Poor Outcome

We presented a bronchial adenocarcinoma with brain and generalized bone metastasis accompanied with significant peripheral eosinophilia since malignancy with eosinophilia is rare condition. The mechanisms of eosinophilia and association between malignancy and eosinophilia were looked over.

Archives of Pulmonary: 2002; 2: 70-73

Key Words: Bronchial cancer, eosinophilia

Giriş ve Amaç

Malignitelerle eozinofili arasındaki ilişki özellikle hematolojik ve lenfatik kanserlerde tanımlanmıştır. Ancak solid kanserlerde oldukça nadirdir (1). Belirgin eozinofili genellikle uterus, meme, tiroid, adrenal, safra kesesi ve özellikle de kolon ve rektum gibi glandüler tip kanserlerde görülür (2,3). Bronş kanserlerinde ise histolojik tipe bakılmaksızın eozinofili gözlenmesi oldukça az rastlanılan bir bulgudur (1). Bu nedenle eozinofili ile birlikte bulunan beyin ve kemik metastazlı bir akciğer adenokarsinomu olgusu sunduk ve bu konuda literatür inceledik.

Olgu Sunumu

B.Ş. 30 yaşında, erkek, çiftçi, Trabzon doğumlu.(Protokol no:6001/2000). İki aydan beri devam eden öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı, baş ağrısı, kilo kaybı yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Öz ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yaklaşık 10 kg. zayıfladığını ve 12 yıldır günde yarım paket sigara içtiğini ifade ediyordu. FM'de TA: 110/70mmHg, Nabız: 84 dk ritmik,

Ateş: 37°C, genel durum orta, şuur açık, koopere idi. Bilateral akciğer bazallerinde inspiratuar ince raller alınıyordu. Sol üst ve orta paravertebral bölgede solunum sesleri azalmıştı. Kalp sesleri ritmik, ek ses yoktu. Karaciğer, dalak ele gelmiyordu.

Laboratuvar bulguları: BK: 25500/mm³ idi. Bunun %25'i eozinofillerden (6375/mm³) oluşuyordu. Hb:10g/dl, Htc: %42, sedimentasyon: 75 mm/saat, AKŞ: 87mg/dl, SGOT: 24U, SGPT:12U, Üre: 20mg/dl, kreatinin: 0.7mg/dl idi. Periferik yaymada tüm alanlarda yaygın eozinofil saptandı. Diğer rutin biyokimyasal, idrar tetkikleri ve EKG normal idi. Balgam ARB homojenizasyonla altı kez menfi olup iki ay sonraki kültürlerinde de üreme olmadı. Eozinofili etyolojisi araştırmak için yapılan tetkiklerde balgamda eozinofil, gaitada parazit ve yumurtası görülmedi. Aspergillus cilt testi menfi idi ve total IgE düzeyi normal bulundu.

PA akciğer grafisinde sol üst ve orta zonda kısmen alt zona uzanan; aort topuzu ve pulmoner konusu silen; sol hilusu içine alan pnömonik infiltratif görünüm vardı. Sağ hilus dolgundu ve sağ apekten kaideye kadar yaygın kalsifikasyon mevcut idi (Resim-1). Bilgisayarlı toraks tomografide ise prevasküler, paratrakeal, prekarinal, subkarinal bir kısmı nekrotik vasıfta; patolojik boyutta olmayan multipl LAP'ler, sol hiler bölgeden arkus aortaya yayılan, hiler yapılar ve desenden aorta

Yazışma Adresi: Dr. A.Berna Dursun
Mebusevleri Ergin Sok. 43/5 Tandoğan 06580 ANKARA
Fax: 312 3552135, e-mail:ebdursun@superonline.com

ile sınırları ayırt edilemeyen kavitasyon gösteren kitle lezyonu ile bilateral parenkimde fibronoduler infiltrasyon saptandı (Resim-2).

Malignite düşünülen hastaya yapılan bronkoskopide sol üst lob anterior segment ağzını 3/4 oranında tıkayan lezyon görüldü. Lezyondan biyopsi ve lavaj alındı. Histopatolojik olarak bronkoskopik biyopsi ve bronş lavajı adenokarsinom olarak raporlandı (5050-5051/2000). Giderek genel durumu bozulan hasta iki gün sonra jeneralize konvülsiyon geçirdi. Gerekli tedavisi yapıldı ve acil çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde her iki temporoparietalde, sağ oksipitalde kortikal yerleşimli yaygın parankimal ödemleri bulunan multipl metastatik lezyonlar saptandı (Resim-3). Kortikosteroid ve antiepileptik tedavi başlandı. Batın ultrasonografisi, tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyon biyopsisi planlandı. Batın USG normal idi.



Resim 1. Olgunun PA akciğer grafisi



Resim 2. Olgunun bilgisayarlı toraks tomografisi

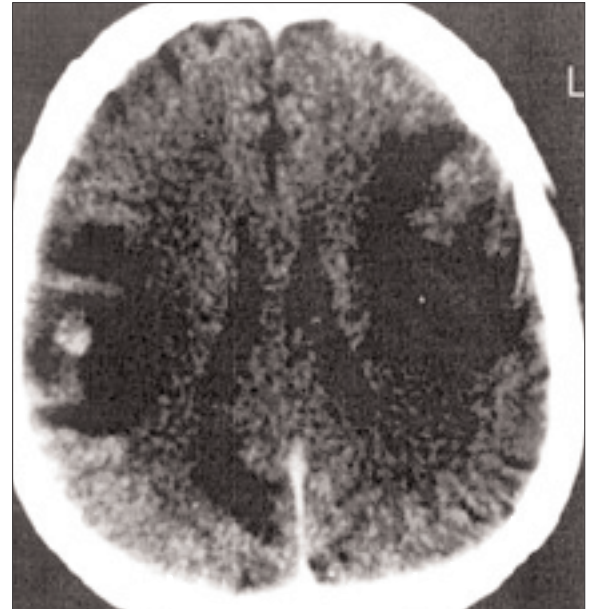
Tüm vücut kemik sintigrafisinde yaygın metastaz lehine artmış patolojik aktivite birikimleri izlendi. Bu arada hastanın genel vücut ve başağrıları arttı, daha sık ve uzun süreli konvülsiyonlar geçirmeye başladı. Bu nedenle kemik iliği biyopsisi yapılamadı. Acil olarak bir kez radyoterapi aldıktan sonra eksitus oldu.

Tartışma

Eozinofili allerjik hastalıklar, deri hastalıkları, parazitik hastalıklar, Löffler sendromu, pulmoner eosinofilik hastalıklar gibi birçok patolojilerde görülmesine rağmen malignitelerde oldukça nadir saptanır (3,4). Bir çok akciğer hastalıklarında da pulmoner infiltratlarla eozinofili birlikte bulunur (Tablo 1) (5). Özellikle lenfoid dokuda eozinofili bulunması Hodgkin hastalığı için karakteristiktir ve bu hastaların bir kısmında kan eozinofilisi de vardır (2).

Bazen de akciğer lezyonları balgamda eozinofili ile birlikte bulunabilir. Wright ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 11 yılda 4479 hastada balgamda eozinofili araştırılmış ve 265 hastada balgamda eozinofili saptanmıştır. Bu olgulardan 68'i akciğer kanseri olup 23'ünde, altısı da akciğer dışı maligniteler olup ikisinde aynı zamanda periferik kan eozinofilisi bulunmuştur (6). Olgumuzda ise periferik kan eozinofilisi olmakla birlikte balgam eozinofilisi saptanmadı.

Periferik kan eozinofilisi tün malign patolojilerin



Resim 3. Olgunun bilgisayarlı beyin tomografisi

%0.5'inde gözlenir. İlk kez 1893'de Rheinbach tarafından tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda malign hastalıklarda anormal myeloid reaksiyonların nadir olduğu, eozinofil sayısının benign-malign ayırımında faydalı olabileceği ve artmış eozinofil sayısının kötü prognozu göstereceği bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi veya radyoterapiden sonra eozinofil sayısı ile tümör kitlesi arasında doğrudan bir ilişki olabileceği de düşünülmüştür (7,8). Wasserman ve Kay 1974 ve 1975 yıllarında Hodgkin hastalığında lenf bezi hücrelerinde ve anaplastik büyük hücreli kanser dokusunda; Goetz ve ark. da 1978'de hem tümör dokusunda hem de periferik kanda eozinofilisi olan bir anaplastik yassı hücreli akciğer karsinomunda düşük molekül ağırlıklı eozinofil kemotaktik faktör –anafilaksi (ECF-A) gibi etki eden substanslar tanımlamışlardır (8-10). Slungard ve ark ise 1983'de periferik kan eozinofilisi olan bir akciğer kanseri olgusunda kemik iliği kültürlerinde güçlü eozinofil koloni stimulan faktöre sahip bir glikoprotein izole etmişlerdir (11). Mahmoud ve ark. da muhtemelen lenfosit kaynaklı ve paraziter enfeksiyonlara eozinofilik cevaptan sorumlu mediyatör olan eozinofilik proteini tanımlamışlardır (1,2,11).

Akciğer kanserlerinde nadir rastlanılan periferik eozinofililerde tümörün hücre tipinin genellikle yassı ve büyük hücreli olduğu belirtilmiştir (3,10). Bu tip olgularda lökosit sayısı 100 000/mm³'ün üzerinde olabilir ve formülde hücrelerin %25-75'ini eozinofiller oluşturabilir (3,10-12). Olgumuzda lökosit sayısı 25 500/mm³ idi ve bunun %25'ini (6375/mm³) eozinofiller oluşturuyordu. Özellikle büyük hücreli akciğer kanserinde predominant olarak lökositoz, daha az olarak da eozinofilinin görülmesinin nadir rastlanan myeloproliferatif bir stimulus olduğu ve bunun da tümör hücrelerinden granülosit-makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi hemapoetik büyüme faktörlerinin salınımından kaynaklandığı belirtilmiştir. Ayrıca lökositozun varlığı paraneoplastik bir fenomen olarak da düşünülmüştür (12). Akciğer kanserli hastalarda eozinofilinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlk araştırmalar eozinofiliyi tümör dokusunun nekrozu, eozinofilotaktik cevaba neden olan protein ürünleri, eozinofil üretiminin stimülasyonu sonucu kemik iliği metastazları, vagal refleks ve familial eozinofilik predispozisyon ile açıklamaya çalışmışlardır (3,7). Daha sonra bu tip tümörlerin koloni stimulan faktör ve eozinofil koloni stimulan

Tablo 1: Pulmoner infiltrat ve eozinofili ile ilişkili hastalıklar

Astım/allerji	
Bronkosentrik granüloatozis	
Bronşiolitis obliterans organize pnömoni	
İnfeksiyonlar	Parazitik
	Fungal (özellikle coccidioidomycosis, Aspergillus)
	Tüberküloz
	Pneumocystis carinii
İnterstisyel akciğer hastalığı	İdiopatik interstisyel fibrozis
	Kollajen vasküler hastalıklar
	Sarkoidoz
	Eozinofilik granüloma (pulmoner histiositozis X)
Malignite	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
	Non-hodgkin lenfoma
	Myeloblastik lösemi
Çeşitli nedenler (örneğin: ülseratif kolit)	
Pulmoner eozinofilik sendromlar	Akut eozinofilik pnömoni (ilaç, parazit, idiyopatik)
	Tropikal pulmoner eozinofili
	Kronik eozinofilik pnömoni
	Allerjik bronkopulmoner mikozis
	Churg-Strauss sendromu
İdiopatik hipereozinofilik sendrom	

faktör veya her ikisini birden içerdiği düşünülmüştür (3,7,8,10,11). Diğer bir görüş de tümörün oluşturduğu antijenlerin sensitizasyon yoluyla izole bir eozinofiliye neden olabileceği veya nötrofili, lökositoz gibi lökomoid reaksiyonların eozinofili yapabileceğidir (4,8,12,13). Yine eozinofillerin vaküollü ve degranüle olması gibi morfolojik değişikliklerinin de hücrelerin yaşam süresini uzatarak eozinofiliye neden olabileceği düşünülmüştür (8,9). Akciğer metastazı olan az diferansiyeli tiroid kanserli bir hastada da progressif eozinofili gözlenmiş ve eozinofilinin tiroid hormon verilmesi ve akciğer nodüllerinde nekroz gelişmesiyle arttığı bildirilmiştir (14). Kısaca akciğer kanserli hastalarda eozinofili nedenlerini kemik iliğinde eozinofil yapımının artması, eozinofillerin yaşam süresinin uzaması, eozinofilik faktör yapımının artmış olması şeklinde özetleyebiliriz (4,7,8).

Eozinofillerden salınan çeşitli ürünlerin konak için hem faydalı hem de zararlı olabilen bir çok pulmoner etkileri vardır (15). Genel olarak konak defansı, inflamatuvar hücre üretimi, konak hücre disfonksiyonu ve harabiyetini sayabiliriz (16). En önemli etkileri ise kalp ve sinir sisteminde doku harabiyeti yapmalarıdır. Eozinofilinin artmasıyla endokardiyal fibrozis, kardiyak myopati, trombüs gelişmesi ve embolik fenomenler görülebilmektedir (1,2,4,8,9).

Bazı çalışmalarda bazı tümörlerin tümorosidal etkileri, eozinofilotaktik maddeler sekrete ettiği ve bunun yaşam süresini uzattığı, ancak aynı zamanda da eozinofilinin doku yıkımları yaparak özellikle endomyokardiyal fibrozise neden olarak erken ölümlerin sebebi olabileceği belirtilmiştir (1,7,9,15). Birçok eozinofilisi olan kanserli hastalarda ise kanserin çok hızlı progresyon göstererek eozinofillerin kardiyak harabiyet yapması için zaman kalamayacağı bildirilmektedir (2). Literatürlerde de belirtildiği gibi olgumuzda da yaygın beyin ve kemik metastazları oldukça hızlı bir progresyon gösterdi ve tanı konulduktan beş gün sonra hasta eksitus oldu.

Kaynaklar

1. Remacle P, Bruart J, Hneneghien C. Bronchial cancer and hypereosinophilia. *Eur Respir J* 1998; 1: 191-2.
2. Beeson PB. Cancer and eosinophilia. *New Eng J Med* 1983; 29: 792-3.
3. Kodama T, Takada K, Kameya T et al. Large cell carcinoma of the lung associated with marked eosinophilia A case report. *Cancer* 1984; 54: 2313-7.
4. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Cancer of the lung. In: Crofton and Douglas's Respiratory Disease. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1989; 912-75.
5. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: Mc Graw Hill Book Company. 1998: 1133-5.
6. Wright P, Yazbeck J, Kelly P et al. Sputum eosinophilia and bronchogenic carcinoma: an 11 years review. *Proceedings of the British Thoracic Society. Thorax* 1989; 44: 357.
7. Knox AJ, Johnson CE, Page LE. Eosinophilia associated with thoracic malignancy. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 92-5.
8. Samurkaşoğlu B, Öztürk C, Seyfikli Z ve ark. Hiper-eozinofili ve akciğer kanserleri. *Solunum Hastalıkları* 1990; 1(2): 76-82.
9. Kay AB. Eosinophils. In: Bienenstock J. Immunology of the lung and upper respiratory tract. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1984: 139-57.
10. Goetz EJ, Tashjian AH, Rubin RH et al. Production of a low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. *J Clin Invest* 1978; 61: 770-80.
11. Slungaard A, Ascensao J, Zanjani E et al. Pulmonary carcinoma with eosinophilia: demonstration of a tumor-derived eosinophilopoietic factor. *N Eng J Med* 1983; 309: 778-81.
12. Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL et al. Leukocytosis and large cell lung cancer: A frequent association. *Cancer* 1987; 60: 903-5.
13. Yeşildağ O, Dünder S. Eozinofili ve dokuda eozinofil hücrelerinin artması ile giden sendromlar. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5: 69-75.
14. Miller WM, Adcock KJ, Moniot AL et al. Progressive hypereosinophilia with lung nodules due to thyroid carcinoma. *Chest* 1977; 71: 789-91.
15. Douglas NJ, Goetz EJ. Pulmonary eosinophilia and eosinophilic granuloma. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. London: WB Saunders Company, 1994: 1913-6.
16. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. In: Flier JS, Underhill LH (eds). *Seminars in Medicine of The Beth Israel Hospital, Boston*. *N Eng J Med* 1991; 18: 1110-6.