

Mesalazine Bağlı Eozinofilik Pnömoni

Eosinophilic Pneumonia Caused by Mesalazine: Case Report

Aydan MERTOĞLU,^a
Yasemin YURT,^a
Şevket DERELİ,^a
Zühre TAYMAZ,^a
Günseli BALCI^a

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 25.10.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aydan MERTOĞLU
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
aydancakan@yahoo.com

ÖZET Crohn hastalığı nedeniyle mesalazin tedavisi alan 35 yaşında kadın hastada ilaç kullanımından 24 ay sonra öksürük ,ateş ve göğüs ağrısı başlamış. Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografide sağ üst lob ve her iki alt lobta infiltrasyonlar görüldü.Yapılan bronkoalveolar lavajda %45 makrofaj, %10 lenfosit, %40 eozinofil görüldü. Mesalazinin kesilmesi ve kortikosteroid kullanımından sonra pulmoner infiltratlar geriledi. Mesalazin inflamatuvar barsak hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mesalazine bağlı akciğer toksisitesi nadirdir. Yine de bu ilacı kullanan hastalarda solunumsal semptomlar geliştiğinde bu komplikasyon akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner eozinofili; mesalazin

ABSTRACT A 35 years old female with a diagnosis of Chron disease treated with mesalazine, developed after 24 months of treatment, cough, fever and chest pain. Chest X ray examination and CT scan showed pulmonary infiltrates in the right upper lobe that subsequently involved both lower lobes. A bronchoalveolar lavage showed 45% macrophages, 10% lymphocytes and 40% eosinophils. After the discontinuation of mesalazine and the use of glucocorticoids, the respiratory involvement resolved, and pulmonary infiltrates regressed. Mesalazine is widely used in the treatment of inflammatory bowel diseases. Pulmonary toxicity is an uncommon complication of mesalazine treatment. Nevertheless, this complication should be considered in patients that use it and develop respiratory symptoms.

Key Words: Pulmonary eosinophilia; mesalazine

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(4):401-5

Inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış ve sistemik mesalazin (5-aminosalisilik asit) kullanan hastalarda, ilaca bağlı akciğer komplikasyonları nadir olarak rapor edilmiştir.¹⁻⁹

İlaç kullanımından kısa süre veya aylar sonra ortaya çıkabilen solunumsal semptomlar ve daha çok interstisyel alanın tutulduğu radyolojik bulgular bu yönde uyarıcı olmalıdır. Eozinofilik pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni ve BOOP karşılaşılan patolojik bulgulardır.³

Crohn hastalığının akciğer tutulumunda da hava yolu hastalığı, parenkimal akciğer hastalığı veya plevral tutulum olabileceğinden saptanan patolojinin ilaca mı, esas hastalığa mı sekonder olduğu tanıda zorluklara neden olabilmektedir.¹⁰⁻¹²

doi: 10.5336/caserep.2014-40142

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Bu bulgularla başvuran hastalarda interstisyel akciğer hastalığının ayırıcı tanısında ilaca bağlı akciğer hasarı göz önünde bulundurulmalı öz geçmiş ve kullanılan ilaçlar özenle sorgulanmalıdır.

OLGU SUNUMU

Otuz beş yaşında kadın hasta, yaklaşık 1,5 aydır olan öksürük, ateş ve göğüs ağrısı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Soy geçmişinde herhangi bir özellik olmayan olgunun, öz geçmişinde iki yıl önce tam aldığı Crohn hastalığı nedeniyle oral mesalazin (Salofalk) kullandığı öğrenildi. Bir buçuk ay önce çekilen akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanan ve bronkopnömoni tanısı ile nonspesifik antibiyotik tedavisi alan olgu şikâyetlerinde düzelme olmaması nedeniyle tüberküloz düşünülerek hastanemize sevk edilmişti.

Fizik muayenesinde genel durum iyi, arteriyel kan basıncı: 110/60 mmHg, ateş: 36,6 C, nabız: 96/dk idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral tek tük inspiriyum sonu raller duyuldu. Diğer sistem muayene bulguları olağandı.

Rutin laboratuvar tetkiklerinde Hb: 10,7 g, CRP 1,1 mg/dL, sedimantasyon 114 mm/s, dışındaki parametreleri normal bulundu. Akciğer grafisinde sağ akciğer orta zonda, hiler bölge kenarında görülen heterojen düzensiz sınırlı dansite artışı, her iki akciğerde tüm alanlarda yaygın parankimal mikronodüler opasiteler izlendi. Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de sağ akciğer üst lob anteriorda içinde hava bronkogramı izlenen yoğun parankimal konsolidasyon ve her iki akciğerde tüm düzeylerde yaygın milier görünümde parankimal nodüler lezyonlar izlendi (Resim 1, 2). Mediastende retrokaval, paratrakeal, karinal, subkarinal yerleşimli 10-13 mm çapında multipl LAP'lar mevcuttu. Batın ultrasonografisi ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) normal bulundu.

Balgamın mikrobiyolojik tetkiklerinde; tüberküloz direkt bakısında asidorezistan basil görülmedi, Tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) negatif bulundu. Bronkoskopik tetkikte endobronşiyal lezyon görülmedi, sağ orta lobdan bronkoalveolar lavaj (BAL), sağ alt lob



RESİM 1: Akciğer grafisinde sağ akciğer orta zonda, hiler bölge kenarında görülen heterojen düzensiz sınırlı dansite artışı, her iki akciğerde tüm alanlarda yaygın parankimal mikronodüler opasiteler izleniyor.



RESİM 2: Toraks YRBT'de sağ akciğer üst lob anteriorda içinde hava bronkogramı izlenen yoğun parankimal konsolidasyon ve her iki akciğerde tüm düzeylerde yaygın milier görünümde parankimal nodüler lezyonlar izleniyor.

posterior segmentten biyopsi ve fırça yapıldı, post bronkoskopik balgam örneği alındı. Post bronkoskopik balgam ve bronkoskopik lavaj örneklerinin direkt bakısında asidorezistan basil görülmedi, tüberküloz PZR negatif bulundu. Nonspesifik, mantar, tüberküloz (Löwenstein ve Bactec) kültürlerinde üreme olmadı. Spesifik kültürde üreme olmadığından atipik mikobakteri identifikasyonu yapılmadı. Bronş yıkama, BAL ve fırça sitolojileri benign olarak raporlandı. Sağ alt lob posterior segment transbronşiyal biyopsi örneğinde nötrofillerin eşlik ettiği miks tipte yaygın hücre infiltrasyonu gösteren bronş mukozası izlenirken, BAL preparatlarında hücre dağılımı; makrofaj: %45, lenfosit: %10, nötrofil: %5, eozinofiller %40 şeklinde raporlandı. Olgunun eozinofilik pnömoni açısından araştırılması önerildi. BAL, bronşiyal lavaj ve biyopsi örneklerinde "*Pneumocystis jirovecii*" düşündürülen kist ya da trofozoid saptanmadı.

Kanda hafif eozinofili $6,8 (1,09 \times 10^3)$ saptandı. Periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Gaitada parazit görülmedi. Romatolojik testleri (p ANCA, ANA, Anti DNA, RF), kist hidatik serolojisi ve galaktomannan antijeni negatif bulundu. Kan IgE (365 KIU/L) düzeyi yüksekti. Kafa, kosta ve pelvik kemik grafileri normal bulundu. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern [FVC; 2,41(%74), FEV1; 1,83 (%64), FEV1/FVC; %91] izlendi. Difüzyon kapasitesi düşük (DLCO 5,45 %63) olarak bulundu. Kan gazı normal değerlerde bulundu.

Bu bulgularla öyküde kullanmış olduğunu belirttiği mesalazine bağlı eozinofilik pnömoni tanısı ile hastaya 0,75 mg/kg kortikosteroid tedavisi başlandı. Kullanmakta olduğu mesalazin tedavisine ara verildi. İkinci ay kontrol akciğer grafisinde ve



RESİM 3: Tedavinin başlanmasından ve mesalazin kesilmesini takiben ikinci ay kontrol akciğer grafisinde regresyon izleniyor.



RESİM 4: Tedavinin başlanmasından ve mesalazin kesilmesini takiben ikinci ay kontrol toraks tomografisi parankim kesitinde regresyon izleniyor.

BT'de (Resim 3, 4) regresyon izlenen olgu ilaca bağlı eozinofilik pnömoni olgusu olarak literatür eşliğinde tartışıldı.

TARTIŞMA

Eozinofilik akciğer hastalıkları sebebi bilinmeyen idiyoPATİK kronik eozinofilik pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, hipereozinofilik sendrom, Churg-Strauss sendromu ve sebebi bilinen parazit enfeksiyonlara bağlı eozinofilik pnömoni, diğer enfeksiyöz nedenlere bağlı eozinofilik pnömoni, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), ilaç, toksik ajanlar ve radyasyona bağlı eozinofilik pnömoni olarak gruplandırılmaktadır.⁹

Eozinofilik akciğer hastalıkları açısından olgumuz değerlendirildiğinde; bronkoskopik BAL'da %40 eozinofili, serum IgE yüksekliği, akut gelişmeyen bir klinik (1,5 aydır olan öksürük, ateş ve göğüs ağrısı), Crohn hastalığı mevcudiyeti ve mesalazin kullanımı ilk anda dikkat çeken bulgulardır. Astım, rinit, sinüzit, seyahat öyküsü, kollajen vasküler hastalık öyküsü saptanmamıştır. Hemogramda eozinofil sayısı hafif yüksek olmakla birlikte yine de akut eozinofilik pnömoniye sebep olabilecek, hipersensitivite reaksiyonu yaratacak bir antijen inhalasyonu öyküsü sorgulandı ve tanımlanmadı. Akut hipoksemik solunum yetmezliği tablosu yoktu. Dışkıda parazit görülmedi ve son bir ayda çekilen seri akciğer radyogramları incelendiğinde nonspesifik antibiyoterapiye yanıt veremeyen sağ akciğer üst lob anteriorda içinde hava bronkogramı izlenen yoğun parankimal konsolidasyon ve her iki akciğerde tüm düzeylerde yaygın milier görünümde parankimal nodüller lezyonların sebat ettiği görüldü. Gezici infiltrasyonların ya da periferik simetrik yerleşimli infiltrasyonların (pulmoner ödemin fotoğraf negatifi) olmadığı görüldü. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern, astım öyküsünün olmaması, serum p ANCA negatifliği ve sistemik tutulum saptanmaması Churg Straus tanısını ekarte ettirdi. Bronkoskopik biyopsi örneklerinde aspergillus hifalarına rastlanmadı, galaktomannan antijeni negatif bulundu ABPA'da beklenen toraks BT'de kistik santal bronşektatik görünüm saptanmadı. Kan eozinofil sayısının çok yüksek olmaması, >1500

mm³ olmayışı ve periferik yaymanın normal bulunması nedeniyle hipereozinofilik sendrom ilk etapta düşünülmüdü.

İnflamatuar barsak hastalıklarında akciğer tutulumu nadirdir. İnflamatuar barsak hastalıklarına bağlı olarak hava yolu hasarı, interstisyel akciğer hastalığı, parankimal nodüller, efüzyon, bronşiolitis obliterans organize pnömoni görülebilmektedir. İnflamatuar barsak hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığının gelişimi haftalar ile yıllar arasında değişir. Tedavide sistemik kortikosteroid kullanımı ile iyi yanıt alınmaktadır.⁷⁻¹³

Ayrıca inflammatuar barsak hastalıklarında kullanılan ilaçlara bağlı akciğer hasarı da izlenebilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığına sebep olan yüzlerce ilaçtan ikisi inflammatuar barsak hastalıklarında kullanılmakta olan sülfasalazin (5-aminosalisilik asit ve sülfopiridin kombinasyonu) ve mesalazindir. Mesalazine bağlı akciğer reaksiyonları diğer ilaca göre daha nadirdir. İlaça bağlı reaksiyonlar genellikle sistemik kullanımla bildirilmiş olmakla beraber topikal kullanıma bağlı eozinofilik pnömoni de görülmüştür. İlaç kesildikten sonra günler ve haftalar içerisinde tablo düzelmektedir. Steroid tedavi iyileşmeyi hızlandırmaktadır.¹⁻⁶

Mesalazin bronşiyal obliterans organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni gibi interstisyel akciğer hastalıklarına neden olabilmektedir.³

Mesalazine bağlı akciğer hasarının mekanizması net olarak belli değildir. Doza bağlılığı

tartışmalıdır. İmmünolojik reaksiyonla geliştiği düşünülmektedir.¹⁴

Mesalazine bağlı akciğer hasarında görülen semptomlar genellikle dispne, ateş, göğüs ağrısı, öksürüktür. Nadir olarak akut solunum yetmezliği tablosu görülebilmektedir. Mesalazin kullanımından sonraki günler ve aylar sonra semptomlar ortaya çıkabilir. Bilateral interstisyel infiltrasyonlar ve kanda eozinofili saptanması, bu ilacı kullanan hastalarda toksisiteyi akla getirmelidir. Tanı; çoğu hastada BAL'da eozinofili saptanması ve transbronşiyal akciğer biyopsisinde eozinofilik pnömoniyi destekler bulgularla koyulmaktadır.¹⁻⁶ Patolojik tablo diğer pulmoner hastalıklarla örtüşebilmesine rağmen biyopsi örneklerinde kronik interstisyel pnömoni bulguları yanında zayıf forme nonnekrotizan granülomların varlığı bu ilacı kullanan hastalarda ilaca bağlı reaksiyonları düşündürmelidir.⁵

İlaça bağlı akciğer hasarının bulguları, inflammatuar barsak hastalığına bağlı bulgulara çok benzediği için tanı koymak güç olabilmektedir.^{13,15} Barsak hastalığının stabil döneminde solunumsal bulgu olması ilaç hasarını akla getirmelidir. Olgumuz iki yıldır kullandığı mesalazin tedavisi ile Crohn hastalığı açısından stabil halde iken, 1,5 ay önce başlayan yakınmalar ile başvurduğundan saptanan eozinofilik pnömoni tablosu, primer hastalığın akciğer tutulumundan ziyade ilaca bağlı akciğer tutulumunu ilk planda akla getirmiştir. Mesalazin tedavisinin kesilmesi ve steroid tedavisinin başlanmasını takiben hızlı klinik ve radyolojik düzelmeye tanıyı desteklemiştir.

KAYNAKLAR

1. Sposato B, Allegri MP, Riccardi MP, Chigiotti S, Nencioni C, Riccardi B, et al. Mesalazine-induced multi-organ hypersensitivity. *Clin Drug Investig* 2010;30(6):413-7.
2. Pérez C, Errázuriz I, Brockmann P, González S, Cofré C. [Eosinophilic pneumonia caused by mesalazine. Report of one case]. *Rev Med Chil* 2003;131(1):81-4.
3. Kim JH, Lee JH, Koh ES, Park SW, Jang AS, Kim D, et al. Acute eosinophilic pneumonia related to a mesalazine suppository. *Asia Pac Allergy* 2013;3(2):136-9.
4. Abraham A, Karakurum A. Acute respiratory failure secondary to mesalazine-induced interstitial pneumonitis. *BMJ Case Rep* 2013 Aug 20;2013. doi: 10.1136/bcr-2013-009834.
5. Sviri S, Gafanovich I, Kramer MR, Tsvang E, Ben-Chetrit E. Mesalazine-induced hypersensitivity pneumonitis. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(1):34-6.
6. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. Mesalazine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9(5):308-15.
7. Inoue M, Horita N, Kimura N, Kojima R, Miyazawa N. Three cases of mesalazine-induced pneumonitis with eosinophilia. *Respir Investig* 2014;52(3):209-12.

8. Michy B, Raymond S, Graffin B. [Organizing pneumonia during treatment with mesalazine]. *Rev Mal Respir* 2014;31(1):70-7.
9. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP, Elias JA, eds. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Company; 1998. p.1135-50.
10. Lu DG, Ji XQ, Liu X, Li HJ, Zhang CQ. Pulmonary manifestations of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):133-41.
11. Carratú P, Dragonieri S, Nocerino MC, Trabucco SM, Lacedonia D, Parisi G, et al. A case of cryptogenic organizing pneumonia occurring in Crohn's disease. *Can Respir J* 2005;12(8):437-9.
12. Ceyhan B. [Inflammatory bowel disease and lung]. *Tüberküloz ve Toraks* 2006;54(3):292-8.
13. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(3):151-83.
14. Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent? A case with mesalazine. *Mt Sinai J Med* 2001;68(6):389-95.
15. Haralambou G, Teirstein AS, Gil J, Present DH. Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001;68(6):384-8.