

İdyopatik Kronik Eozinofilik Pnömoni Tanılı Dört Olgumuz

Four Cases Diagnosed as Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia

Dr. Hilal ERMİŞ,^a
Dr. Nazan ŞEN,^a
Dr. Meltem KARATAŞLI,^a
Dr. E. Tuba CANPOLAT^b

^aGöğüs Hastalıkları AD,
^bPatoloji AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2009

*Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
29. Ulusal Kongresi Solunum 2007'de
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hilal ERMİŞ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
hilalermis@yahoo.com

ÖZET Eozinofilik akciğer hastalıkları, hava yollarında veya akciğer parankiminde eozinofil artışına bağlı ortaya çıkan pulmoner semptomlar ile akciğer grafisinde oluşan değişiklikleri kapsayan hastalıkları tanımlar. Tanıda, nonspesifik antibiyotik tedavisine rağmen düzelme olmayan akciğer infiltrasyonları ile birlikte periferik kanda eozinofili varlığı ya da akciğer dokusunda veya bronkoalveoler lavajda eozinofil artışının gösterilmesi temel kriterlerdir. İdyopatik kronik eozinofilik pnömoni de bu grup içinde nadir görülen ve nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Kliniğimizde yaşları 20-71 arasında seyreden biri erkek üçü kadın dört olgu, grafilerinde periferik yerleşimli lezyonların izlenmesi, periferik kanda ve bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofili saptanması ve steroid tedavisine dramatik yanıt alınması nedeniyle idyopatik kronik eozinofilik pnömoni tanısı almıştır. Olgular klinik ve radyolojik bulguları eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik pnömoni, eozinofili

ABSTRACT Eosinophilic lung diseases are diseases comprising of pulmonary symptoms which result from increase in eosinophils in airways and lung parenchyma and alterations in chest X-rays. The basic diagnostic criteria are lack of improvement in pulmonary infiltrations despite nonspecific antibiotic therapy and demonstration of accompanying eosinophilia in peripheral blood or increase in eosinophils in lung tissue or bronchoalveolar lavage fluid. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia is a rare disease in this group, the cause of which is not well known. In our clinic, four cases (three females/one male; age range of 20-71 years) was diagnosed with idiopathic chronic eosinophilic pneumonia, because of peripheral lesions on their radiological evaluation, detecting peripheral blood eosinophilia and increased eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and responded dramatically to the steroid therapy. Cases were presented with their clinical and radiological findings.

Key Words: Pulmonary eosinophilia, eosinophilia

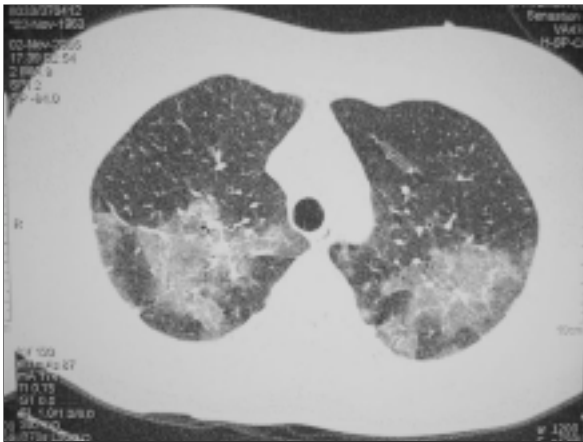
Türkiye Klinikleri Arch Lung 2009;10(1):26-30

İdyopatik kronik eozinofilik pnömoni (İKEP) nedeni tam olarak bilinmeyen nadir görülen bir hastalıktır. Kesin tanı kriterleri olmamakla birlikte, genellikle 2 haftadan daha uzun süren solunum semptomlarının olması, alveoller ve/veya kanda eozinofili varlığı (bronkoalveoler lavajda $\geq 40\%$, periferik kanda $\geq 1000/\text{mm}^3$), periferik ağırlıklı pulmoner infiltrasyonların görüldüğü akciğer grafileri, eozinofilik akciğer hastalığına neden olduğu bilinen diğer tüm hastalıkların dışlandığı durumlar tanıyı desteklemektedir.¹ Doku tanısına gerek olmaksızın klinik ve radyolojik bulgular eş-

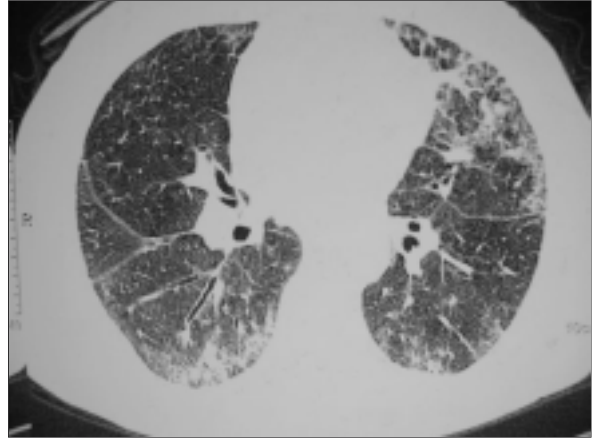
liğinde kortikosteroidlere dramatik cevap alınması da tanı için yeterlidir.¹

OLGU 1

Kırküç yaşında kadın hasta 2 ay önce başlayan öksürük, nefes darlığı ve balgam yakınması ile başvurdu. Bir yıldır astım tanısıyla uzun etkili beta mimetik ve inhale steroid kullanıyordu. 5 paket-yıl sigara öyküsü olup 3 yıldır içmiyordu. Hayvan beslemiyordu ve herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Başvuru öncesi başlanan ampirik antibiyotik tedavisine cevap vermemiştir. Solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde ince raller mevcuttu. Laboratuvar bulgularında; periferik kanda eozinofili %36, serum total IgE: 227 IU/ml, kolajen doku hastalığına yönelik yapılan tetkikler negatifti, dışkıda parazite rastlanmadı. Spirometrik değerlendirmesinde restriktif ventilasyon bozukluğu ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DL_{CO}) azalma (%79) tespit edildi. Toraksın bilgisayarlı tomografisinde (Toraks BT), her iki akciğer üst loblarda ve sağ alt lob superior segmentte yamalı konsolide alanlar ve periferik yerleşimli buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar saptandı (Resim 1, 2). Hastaya fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı ve bronkoalveoler lavaj sıvısında (BAL) %57.8 eozinofili saptandı. Alınan transbronşiyal biyopside bronş mukozasında eozinofil lökositlerden zengin inflamasyon gösterildi. Tüm bu verilerin eşliğinde hastada İKEP düşünülerek 0.5-1 mg/kg (60 mg) dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavi-



RESİM 1: Her iki akciğer üst loblarda yamalı konsolide alanlar (Olgu 1).

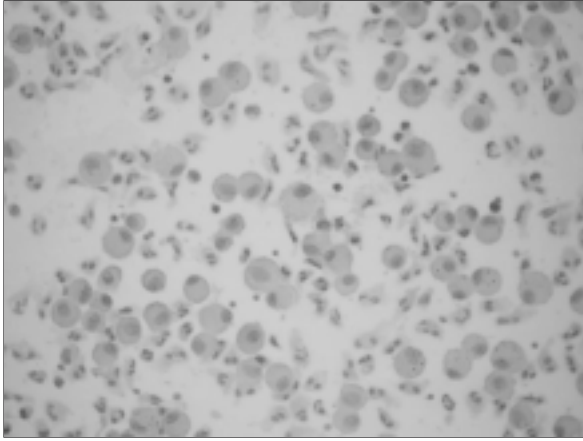


RESİM 2: Periferik ağırlıklı septal kalınlaşmalar ve buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ile nodüler konsolidasyonlar (Olgu 1).

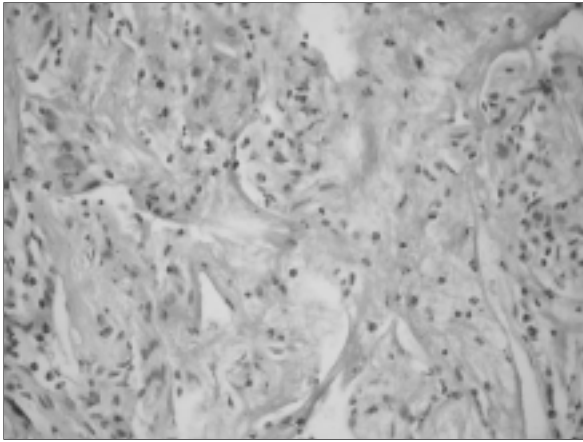
nin birinci ayı sonunda radyolojik ve klinik olarak tam remisyon elde edildi. 6 ay kortikosteroid tedavi verilen hasta 9 aydır relaps olmadan takip edilmektedir.

OLGU 2

Yirmi yaşında kadın hasta, 1 aydır devam eden öksürük, nefes darlığı şikayeti ile birden fazla antibiyotik ilaç kullanmıştı. Yakınmalarının geçmemesi üzerine polikliniğimize başvurduğunda solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde ince raller mevcuttu. Periferik kanda eozinofili %14.4, serum total IgE: 1065 IU/ml, cANCA negatif, dışkıda parazit yoktu. Spirometrik değerlendirmesinde restriktif ventilasyon bozukluğu ve DL_{CO} 'da azalma (%68) tespit edildi. Toraks BT'de, her iki akciğer üst zonlarda daha yoğun yamalı konsolide alanlar ve periferik yerleşimli buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar mevcuttu. Hastaya FOB yapıldı ve BAL'da %35 eozinofili saptandı. Hastadan bilgisayarlı tomografi eşliğinde alınan trucut akciğer biyopsisinde alveol lümeninde eozinofil lökositlerden zengin inflamatuvar hücreler görüldü (Resim 3, 4). İKEP tanısıyla 40 mg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Steroid 20 mg/gün doza düşüldüğünde akciğer grafisinde progresyon ve normale gelen DL_{CO} 'de tekrar düşme tespit edildi. Tedavi başlangıç dozuna çıkıldı ve giderek azalan dozlarda 8 ay tedavi verildi. Tedavi bitiminden 6 ay sonra nüks saptanan hasta,



RESİM 3: Bronş lavaj örneklerinde yoğun alveoler makrofaj, eozinofil lökosit, lenfositler ve eritrositler HE, x400 (Olgu 2).



RESİM 4: Bronş mukozal örneklerde eozinofil lökositlerden zengin iltihabi infiltrasyon HE, x400 (Olgu 2).

ikinci kür steroid tedavi tamamlandıktan sonra takipten çıktı.

OLGU 3

Hipertansiyon dışında hastalığı olmayan yetmişbir yaşındaki erkek hasta 15 gündür mevcut olan öksürük ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Antihipertansif tedavi dışında herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Dinlemekle bilateral bazallerde ince raller mevcuttu. Periferik kanda eozinofili %40.2, serum total IgE: >2500 IU/ml, kolajen doku hastalığına yönelik tetkikler negatifti, dışkıda parazite rastlanmadı. Spirometrik değerlendirmesinde restriktif ventilasyon bozukluğu vardı, DL_{CO}

nomaldi. Toraksın tomografik incelemesinde, her iki akciğerde periferik ağırlıklı septal kalınlaşmalar ve buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar ile nodüller konsolidasyonlar saptandı. FOB yapılan hastanın BAL sıvısında %13 eozinofili saptandı. Doku tanısı olmaksızın radyolojik ve klinik bulgulara dayanarak hastada İKEP düşünüldü. Metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayı sonunda radyolojik ve klinik olarak tam remisyona elde edildi. Takip süresince serum total IgE düzeyinde düşme olmadı. Tedavisi 1 yıla tamamlanan hasta relaps olmaksızın takiptedir.

OLGU 4

Ellibir yaşında kadın hasta, öksürük, nefes darlığı ve 2 aydır mevcut kilo kaybı şikayeti ile poliklinikte görüldü. 15 yıldır astım tanısıyla inhaler ilaç kullanıyordu. Solunum sistemi muayenesi doğaldı. Laboratuvar bakışında periferik kanda eozinofili %27.3, serum total IgE: 160 IU/ml saptandı, dışkıda parazite rastlanmadı. Spirometrik incelemede ağır bronşial hiperreaktivite ve DL_{CO}'da azalma (%71) tespit edildi. Toraks BT'de, bilateral akciğerlerde periferik buzlu cam görünümünde parankimal konsolidasyon alanları saptandı. FOB ile alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında %13 eozinofili mevcuttu. Sitolojisinde de yoğun eozinofil lökositler izlendi. Hastaya İKEP tanısıyla 60 mg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayı sonunda çekilen toraks BT'si normaldi. Hastada steroide bağlı diabetes mellitus gelişti ve insülin tedavisi başlandı. Tedaviye rağmen kan şekeri yüksek seyreden ve sık oral kandida enfeksiyonu gelişen hastanın tedavisi 3 ay sonra kesildi. 2 ay sonra şikayetlerinin artması üzerine başvurduğu sırada çekilen posteroanterior akciğer grafisinde periferik yerleşimli infiltrasyonlara rastlandı. Tedavi 40 mg/gün dozunda yeniden başlandı ve azalan dozda tedavi rejimi ile altı aya tamamlandı. Hasta halen remisyonda olup düzenli takiptedir.

TARTIŞMA

1969 yılında Carrington tarafından tanımlanan İKEP her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 5. dekatta görülür. Bizim hastalarımızın yaş ortala-

ması 46 (Sırasıyla 43, 20, 71, 51) idi. En sık belirtiler öksürük, ateş, dispne ve kilo kaybıdır.² Kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında uzun süredir devam eden astım, atopi, alerjik rinit veya nasal polipozise ait bulgular mevcuttur.³ Bazı yayınlarda İKEP astımın nadir bir komplikasyonu olarak kabul edilmekte ve uzun süre inhale kortikosteroid kullanımının relapsların azalmasına yol açtığı bildirilmektedir.⁴ Bizim iki olgumuz da İKEP tanısı almadan uzun süre önce inhale steroid kullanan astımlı hastalardı.

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte pek çok ilacın (antiinflamatuvarlar, ACE inhibitörleri, amiodaron, bleomisin, montelukast, antitüberküloz ilaçlar), kan transfüzyonlarının, parazit enfeksiyonlarının (Ascaris, Toxocara, Strongyloides, Paragonimus türleri) eozinofili ile birlikte akciğerde infiltrasyona yol açtığı bilinmektedir.² Yine literatürde radyoterapi sonrası İKEP gelişen vakalar bildirilmiştir.⁵ Hastalarımızın hiçbirinde eozinofili nedeni olabilecek ilaç öyküsü olmadığı gibi dışkıda parazitoz saptanmadı.

Akciğer ve periferik kanda eozinofil hakimiyeti tanı kriterleri arasında olmakla birlikte yokluğu tanıyı dışlamamaktadır.⁶ Eritrosit sedimentasyon hızı artar. Olguların 1/3'ünde serum total IgE seviyeleri yüksektir. Genellikle BAL sıvısında %25'in üzerindeki oranlarda eozinofil hakimiyeti saptanır. Klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının varlığında tanı için biyopsi şart olmamakla birlikte diğer tanıları dışlamak için yapılır.¹ Açık akciğer biyopsisi nadiren gerekli olup ülkemizden çocukluk yaş grubunda bildirilen açık akciğer biyopsisi ile İKEP tanısı alan bir vaka mevcuttur.⁷ Mikroskobik olarak alveoler ve intersitisyel eozinofillerden zengin plazma hücreleri ve histiositleri de içeren infiltrasyon görülebilir. Charcot-Leyden kristalleri, granülömler, dev hücre formasyonu, fibrozis, mukus plakları mikroskobik bulgular arasında olabilir. Bizim olgularımızın hepsinde periferik eozinofili ve bronkoalveoler lavaj sıvısında %13-57.8 düzeyinde eozinofili mevcuttu, serum total IgE düzeyleri yüksekti ve iki hastanın akciğer dokusunda eozinofil infiltrasyonu gösterildi.

İKEP'de akciğer grafisi bulguları genelde periferde daha yoğun pulmoner infiltrasyonlar şeklindedir. Vakaların yalnızca %25'inde kardiyak akciğer ödeminin negatif görüntüsü izlenir. Nadir de olsa üst loblara lokalize yama tarzı tutulumlar, plevral sıvı ve gezici infiltrasyonlar bildirilmiştir.^{6,8} Bilgisayarlı tomografide yama tarzında, daha çok orta ve üst zonlarda periferik ağırlıklı dağılım gösteren tek veya çift taraflı alveoler konsolidasyonlar şeklinde izlenirler. Bunun yanı sıra akciğer grafisinde görülemeyen mediastinal ve hiler adenopatiler, subplevral bant ve nodüller, interlobüller septal kalınlaşmalar, bronş duvarında kalınlaşma ve plevral efüzyon saptanabilir.⁹ Radyolojik ayırıcı tanıda ülkemiz için başta tüberküloz olmak üzere tüm enfeksiyöz patolojiler, sarkoidoz, deskuamatif interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve diğer eozinofilik akciğer hastalıkları akla gelmelidir.

İKEP'li hastaların solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon ve difüzyon kapasitesinde azalma mevcuttur. Astımlı hastalarda obstrüksiyon görülebilir. Hastaların yarısında karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma görülür. Hipokapnik hipoksemi veya alveolo-arteriyel gradient artışı karakteristiktir.³ Olgularımızın üçünün spirometrik değerlendirmesinde restriktif ventilasyon bozukluğu ve DL_{CO}'da azalma saptandı; astımı olan bir olguda da artmış bronşial hiperreaktivite tespit edildi.

Hastaların %10'nundan azında spontan rezolüsyon görülür ve sistemik steroid tedavisine dramatik yanıt vardır. Tedaviyi takiben 24-48 saat içerisinde hastaların çoğunda semptomlar kaybolur, 10. gün civarında ise radyolojik düzelme saptanır. Bununla birlikte, steroid dozunun azaltılması veya kesilmesini takiben yüksek oranda nüks gelişebilmektedir. Tedavi süresi ve dozu ile ilgili kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte 0.5-1 mg/kg/gün başlangıç dozu ile prednizonun 6-12 ay sürdürülmesi tavsiye edilmektedir.¹⁻⁴ Tedavide inhale steroidlerin tek başlarına yeri yoktur, oral steroidlerin dozunu azaltmak ve hastalığı kontrol altında tutmak amaçlı ikili tedavi şeklinde verilmeleri önerilmektedir.¹⁰ Bizim olgularımızda da tedavi başlangıcından bir ay sonra radyolojik olarak tam düzelme

gözlendi. Hastalarımızın yarısında nüks izlendi, bunlardan biri 3 ay steroid tedavisi alan hasta idi.

Olgularımız eozinofilik pulmoner infiltrasyon yapan nedenler açısından değerlendirildiğinde kli-

nik ve laboratuvar olarak İKEP tanımına uymakta olup, hastalık steroid tedavi ile tam düzelme sağlanan nadir hastalıklardan olduğu için önemi vurgulanmak üzere sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:11.
2. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 1):1423-38.
3. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77(5):299-312.
4. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003;22(1):8-13.
5. Cottin V, Frogner R, Monnot H, Levy A, De-Vuyst P, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2004;23(1):9-13.
6. Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr* 2000;136(3):351-8.
7. Tanir G, Pişkin IE, Aydemir C, Adaklı B, Özmen S, Arslan Z, et al. [Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a case report]. *Tüberk Toraks.* 2005;53(2):167-71.
8. Albers WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(5):419-24.
9. Johkoh T, Müller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000;216(3):773-80.
10. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Mishima M. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration* 2003;70(4):362-6.