

EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIKLARI

Leyla Yılmaz AYDIN, Yurdanur ERDOĞAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Eozinofiller kemik iliğinde oluşarak dolaşıma geçerler. Üst limit $0.4 \times 10^9/L$ olmak üzere lökositlerin %1-5 ini oluşturacak şekilde periferik kanda bulunurlar. Asidik di eozine yüksek afinitelerinden dolayı kan ve dokuda kolayca ayırılabilirler. Bir çok eozinofilik hastalığın patogenezinde eozinofillerin fonksiyonları bilinmediğinden klinik uygulamada eozinofil sayısının değeri sınırlıdır⁽¹⁾.

Eozinofilik akciğer hastalıkları havayolu ve /veya akciğer parankiminde eozinofillerin artması ile karakterize klinik antitelerden oluşan heterojen bir gruptur. Beraberinde periferik eozinofili olabilir⁽²⁾. Eozinofilik akciğer hastalıklarının sınıflaması Tablo-1' de verilmiştir⁽³⁾.

Tablo 1: Eozinofilik akciğer hastalıklarının sınıflaması

Sebebi bilinmeyen eozinofilik akciğer hastalıkları İdyopatik kronik eozinofilik pnömoni İdyopatik akut eozinofilik pnömoni İdyopatik Hipereozinofilik sendrom Churg-Strauss sendromu
Sebebi bilinen eozinofilik akciğer hastalıkları Parazit enfeksiyonlarına bağlı eozinofilik pnömoni Diğer infeksiyöz nedenlere bağlı eozinofilik pnömoni Alerjik bronkopulmoner aspergilloz ve ilişkili sendromlar İlaç, toksik ajanlar ve radyasyona bağlı eozinofilik pnömoni
Eozinofili ile birlikte olabilecek çeşitli akciğer hastalıkları

SEBEBİ BİLİNMEYEN EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIKLARI

İDYOPATİK KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

İdyopatik kronik eozinofilik pnömoni (İKEP); ilk defa 1969'da Carrington tarafından tariflenen, nadir görülen bir hastalıktır⁽⁴⁾. Etiyolojisi bilinmemektedir. Bilinmeyen uyarımlarla periferik dolaşımdaki yardımcı T2 hücrelerinin akciğerlerde toplanması ve IL-5 başta olmak üzere kemoatraktanların salınımı sonucu akciğerlerde eozinofil birikimi ile klinik tablo ortaya çıkmaktadır⁽⁵⁾. Kesin tanısal kriterler olmamakla birlikte tanı genellikle aşağıdaki bulguların birlikteliğine dayanır⁽⁶⁾;

1. Sıklıkla iki haftadan daha uzun süren solunumsal semptomlar
2. Alveolar eozinofili ve/veya kan eozinofilisi (BAL hücre sayımında ≥ 40 alveolar eozinofili, $\geq 1000/mm^3$ kan eozinofilisi)
3. Akciğer görüntülemesinde sıklıkla periferik yerleşimli pulmoner infiltratlar
4. Eozinofilik akciğer hastalığı yapabileceği bilinen tüm sebeplerin dışlanması

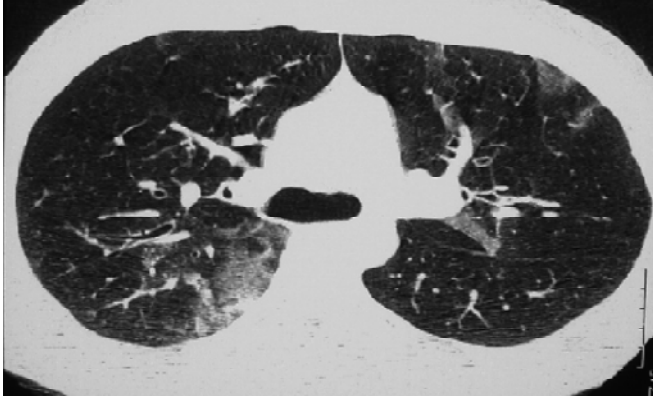
Klinik ve radyolojik bulgular ile beraber kortikosteroidlere dramatik cevap tanı için yeterlidir. Doku tanısı gerekli değildir⁽⁶⁾.

Kadın/erkek oranı çalışmalara göre değişmekle birlikte ortalama 2.1:1 dir⁽⁵⁾. Beşinci dekatta pik yapmakla birlikte her yaşta görülebilir^(2,5). İlerleyici konstitüsyonel ve solunumsal belirtiler ile giden sinsi bir hastalıktır. En sık görülen belirtiler haftalar veya aylardır süren öksürük, nefes darlığı, ateş, gece terlemesi, halsizlik, göğüs ağrısı ve kilo kaybıdır. Artralji, perikardit, kutanöz purpura gibi akciğer dışı tutulum görülebilir^(2,5). Marchand ve arkadaşları çalışmalarında hastaların %51.6 sında astım tespit etmiştir. Astım İKEP tanısından önce, eşzamanlı ve sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Hastaların çoğunda önceden varolan astım, alerjik rinit, konjuktivit, dermatit veya ilaç alerjisi gibi atopik hastalık öyküsü mevcuttur. Sigara içenlerin sayısı düşüktür⁽⁷⁾. Meme kanseri için uygulanan radyoterapi sonrası İKEP gelişen beş hasta bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral periferik veya plevral tabanlı, segmental veya lobar dağılım göstermeyen, pulmoner ödemin fotoğrafik negatifi olarak tariflenen, yer değiştirebilen infiltrasyonlar görülür. Ancak bu klasik radyografik görüntü hastaların %50 sinden azında mevcuttur⁽²⁾.

Toraks bilgisayarlı tomografide en sık yama tarzında, tek veya çift taraflı alveolar konsolidasyon ve buzlu cam görünümü izlenir. Lezyonlar daha çok orta ve üst zonlarda periferik ağırlıklı dağılım gösterir. Bunların yanında subplevral bant tarzı görünümü, nodüller, interlobüler septal kalınlaşmalar, bronş duvarında kalınlaşma, bronşektazi,

plevral effüzyon, lenfadenopati ve dağınık yerleşim de görülebilir⁽⁹⁾ (Resim 1).



Resim 1: KEPl bir olgunun toraks BT kesitinde periferik akciğer alanlarını tutma eğilimi gösteren, yamalı buzlu cam infiltrasyonları

Hastaların çoğunda sıklıkla $\geq 1000 \text{ mm}^3$ kan eozinofili, eritrosit sedimentasyon hızında, C-reaktif protein düzeyinde, Total IgE seviyesinde artış, dolaşan immun kompleksler⁽⁷⁾ ve romatoid faktör pozitifliği görülür⁽²⁾. BAL da eozinofili hastaların hepsinde görülür, çoğunda $\geq 40\%$ 'dir⁽⁷⁾.

İdyopatik kronik eozinofilik pnömoni hastaların solunum fonksiyon testlerinde daha çok obstrüksiyon olmak üzere obstrüktif yada restriktif patern görülebilir⁽¹⁰⁾. Hastaların yaklaşık yarısında karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma görülür⁽⁷⁾. Kan ve BAL eozinofilisi arttıkça obstrüksiyon artmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde, klinik ve radyolojik relaps bulguları olmaksızın, saptanan obstrüksiyon aktivite bulgusu olabildiğinden, bu hastalarda BAL ile relapsların erken tespiti önerilmiştir⁽¹¹⁾.

Biyopsi alınan hastaların histopatolojisinde alveolar lümenin eozinofil, lenfosit ve makrofajlarla; alveolar septanın eozinofil ve lenfositlerle infiltrasyonu, tip 2 hücre hiperplazisi, interstisyel ödem, intraluminal fibrozis, bazal membran hasarı, yabancı cisim dev hücresi, eozinofilik abse görülebilir⁽¹²⁾.

Tedavinin temelini oral kortikosteroidler oluşturur. Kortikosteroidlere saatler ve günler içinde klinik ve radyolojik cevap izlenir. Tedavinin dozu ve süresi hakkında ortak görüş olmamakla birlikte başlangıçta 0.5-1 mg/kg/gün prednizon önerilmektedir. Doz giderek azaltılır. Tedavi süresi 3-12 ay arasında değişmektedir⁽⁶⁾. Ancak 6 aydan kısa tedavilerde relaps olasılığı artmaktadır. Tek başına inhale kortikosteroidler önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanımının, oral kortikosteroid dozunu azaltma ve kesmeyi kolaylaştırdığı öne sürülmüştür⁽⁵⁾. Hastaların %10'unda spontan remisyon görülebilir⁽²⁾.

Kortikosteroid tedaviye hızlı ve iyi yanıtı karşın relaps siktir. Takip süreleri arttıkça relaps oranları da artmaktadır.

Inhale kortikosteroid kullanımının relaps sayısını azalttığı bildirilmiştir⁽⁷⁾. Hastaların takibinde; semptomlar, radyolojik değişiklikler, periferik eozinofili ve spirometrik pulmoner fonksiyonlar değerlendirilmelidir⁽¹¹⁾.

Uzun dönemde, tedavi altında prognoz iyi olmakla beraber tedaviye rağmen havayolu obstrüksiyonu gelişebilir⁽¹⁰⁾. Nadiren pulmoner fibrozis gelişimi raporlanmıştır⁽¹³⁾.

İDYOPATİK AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

İdyopatik akut eozinofilik pnömoni (İAEP) ilk kez 1989 da akciğerlerde eozinofil infiltrasyonu, akut solunum yetmezliği, kortikosteroidlere hızlı cevap ve relaps görülmemesi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır⁽¹⁴⁾.

İAEP için tanı kriterleri⁽¹⁵⁾;

1. Bir aydan daha kısa süreli devam eden akut ateşli solunumsal bulgular
2. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar
3. Hipoksemi (oda havasında $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ veya oda havasında O_2 saturasyonu $< 90\%$)
4. Akciğer eozinofilisi (BAL da $> 25\%$ eozinofil veya akciğer biyopsisinde eozinofilik pnömoni)
5. Eozinofilik akciğer hastalığı yaptığı bilinen sebeplerin bulunmaması

Yaş ortalaması 30 olmakla birlikte erişkinlerde her yaşta görülebilir^(15,16). Tanımlanmamış bir antijenin inhalasyonuna karşı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir⁽¹⁷⁾. Öyküde; semptomların başlangıcından günler önce çevresel ve mesleki inhalasyon ajanlarına maruziyet söz konusu olabilir. Literatürde bildirilenlerden bazıları; mağara araştırması, gaz tankı temizliği, göz yaşı bombasına maruziyet, Dünya Ticaret Merkezi'nin tozuna maruziyet, motokros yarışı⁽³⁾; son 3 ayda sigaraya başlama, mentol vb. katkı maddeleri eklenmiş sigara kullanımıdır⁽¹⁷⁾.

Klinik tablo ani başlayan öksürük, nefes darlığı, ateş, göğüs ağrısı, halsizlik, miyalji ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar ile ortaya çıkar. Fizik muayenede takipne, taşikardi ve raller mevcuttur.

Akciğer radyografisinde tüm hastalarda bilateral pulmoner infiltrasyonlar görülür. Alveolar opasiteler başta olmak üzere alveolar ve/veya interstisyel opasiteler izlenir. Plevral effüzyon İKEP'den sık görülürken, yer değiştiren lezyonlar görülmez⁽¹⁵⁾. Toraks CT de buzlu cam görünümü, alveolar dolum paterni, interlobüler septal kalınlaşmalar,

peribronkovasküler kalınlaşma, bronşiyal duvar kalınlaşması, plevral efüzyon (bilateral veya tek taraflı), nodüller, daha az sıklıkla da bronşektazi ve lenfadenopati görülür. Yerleşim çoğunlukla dağınıktır⁽⁹⁾.

Genellikle kan eozinofilisi görülmezken (hastalığın herhangi bir döneminde 0.5×10^9 'un üzerine çıkabilir), BALda $>25\%$ eozinofili tespit edilir. Sağlıklı kişilerde, ani gelişen ve mekanik ventilatör gerektirebilecek kadar ağır solunum yetmezliğine yol açan klinik tablo, akut akciğer hasarı (ALI) veya yetişkinin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile karışabilir. BAL bulguları ayırıcı tanı açısından önemlidir. Ayrıca ARDS'li hastalarda çoklu organ yetmezliği olabilirken, İAEP de yalnızca solunum yetmezliği vardır ve prognozu çok daha iyidir^(15,16).

İmmun sistemi baskılanmış veya fungal maruziyeti olan hastalarda enfeksiyonları dışlamak için biyopsiyi gerekli gören⁽¹⁶⁾ yayınların yanısıra immün sistemi sağlıklı kişilerde enfeksiyonlar açısından da iyi incelenmiş BAL sıvısı ve dikkatli bir medikal öykünün yeterli olacağını, biyopsinin gerekmediğini bildiren çalışmalarda vardır⁽¹⁵⁾. Biyopsi alınan hastalarda interstisyel ödem başlıca bulgudur. Bazal membran sağlamdır ancak epitelyal ayrılma izlenir. Alveolar septa ve lümenin eozinofil ve lenfosit ile infiltrasyonu, perivasküler ödem ve fibrin eksuda görülür⁽¹²⁾.

Plevral sıvıda ve balgamda da eozinofili, kanda yüksek IgE tespit edilebilir⁽³⁾. Hastaların çoğunda ALI ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) veya ARDS ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg) kriterlerini karşılayacak derecede ağır hipoksemi mevcuttur^(15,16).

Steroidlerin yararı gösterilememiştir, ancak hayatı tehdit eden hipoksemi nedeni ile steroid tedavisinin hızla başlanmasını önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Spontan iyileşme görülebilmekle beraber genellikle en az 2-4 hafta, önce intravenöz yüksek doz sonra oral steroid verilmektedir^(2,15).

İDYOPATİK HİPEREZOZİNOFİLİK SENDROM

İlk kez 1968 de Hardy ve Anderson tarafından 6 aydan daha uzun süreden beri devam eden $>1500/mm^3$ eozinofili, eozinofiliye neden olduğu bilinen diğer sebeplerin olmaması (parazitik, alerjik, vb.), eozinofiliye bağlanan ve diğer sebeplerle açıklanamayan organ yetmezlik bulgularının varlığı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır⁽¹⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterlerine göre⁽¹⁹⁾:

1. Reaktif eozinofiliye ikincil tüm nedenlerin dışlanması: alerji, parazitik ve infeksiyöz hastalıklar, pulmoner hastalıklar (hipersensitivite pnömonisi, Loeffler pnömonisi, vb.)
2. Sekonder, reaktif eozinofili ile beraber olan tüm neoplastik

hastalıkların dışlanması: mycosis fungoides ve Sezary sendromu dahil T-hücreli lenfomalar, Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi/lenfoma, mastositozis

3. Eozinofillerin neoplastik klonun bir parçası olduğu diğer neoplastik hastalıkların dışlanması: Kronik Myeloidenik Lösemi, Akut Myeloid Lösemi, diğer myeloproliferatif hastalıklar (polisitemia vera, esansiyel trombositemi, agnojenik myeloid metaplazi), myelodisplastik sendromlar
4. Anormal fenotip veya anormal sitokin popülasyonuna sahip T-hücre popülasyonunun dışlanması
5. Yukarıda yer alan maddelerin hiçbiri yoksa HES tanısı konur.

Günümüze kadar tanımlanan alt tipleri platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü α (PDGFRA)-ilişkili HES, lenfositik varyant HES (L-HES), kronik eozinofilik lösemi ve ailesel eozinofilidir⁽²⁰⁾.

Erkeklerde 9:1 oranında daha sıktır ve daha çok 20-50 yaşları arasında görülür⁽³⁾. Klinik bulgular çok heterojendir. Hastalık klinik olarak hafif veya ağır seyirli olabilir. Akciğer dışında asıl tutulan organlar deri, sinir sistemi, morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyak tutulumdur.

Karaciğer, gastrointestinal sistem, böbrekler ve ekstremitelerde de eozinofilik infiltrasyon sonucu semptomlar oluşabilir. Deride ürtiker, anjiyoödem veya eritematöz ve purpurik papüller ve nodüller, mukozal ülserler görülür^(3,21). Hem merkezi hem periferik sinir sistemini tutabilir⁽³⁾. Sensörimotor polinöropatiler, mononöritis multipleks, izole merkezi sinir sistemi vaskülit, optik nörit, akut transvers myelit görülebilir⁽²¹⁾. Hiperkoagülasyon sonucu birçok arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Mezenterik arterin akut vasküler trombozu, tromboanjitis obliterans, brakial arter trombüsü, vb.)^(3,21). Gastrointestinal sistem tutulumu ile diyare, asit, gastrit, kolit, pankreatit, kolanjit, hepatit, hepatosplenomegali, mezenterik arter trombüsü, vb görülebilir⁽²²⁾. Böbrekte trombotik mikroanjyopati, hematopoetik sistemde sitopeniler, kemik iliği fibrozisi olabilir. Kalpte, Churg-Strauss sendromunda görülen eozinofilik myokardit veya koroner vaskülitten farklı olarak, endomyokardiyal fibrozis izlenir⁽²¹⁾. Akut nekrotik dönem ile başlayan süreç endokardiyumda intrakaviter trombüsün oluştuğu trombotik dönem ile devam eder. Yaklaşık iki yılda gelişen endomyokardiyal fibrozis klinikte restriktif kardiyomiopati ile karakterizedir. Mitral ve triküspit kapaklarda yetmezlik, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği görülebilir⁽³⁾.

Akciğer tutulumu hastaların %40'ında görülür ve spesifik değildir. Öksürük en önemli semptom olabilir⁽³⁾. Pulmoner tutulumun büyük çoğunluğu kardiyak yetmezliğe bağlı pulmoner ödemle ilişkilidir⁽²³⁾. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde nodüller, interlobüler septal kalınlaşmalar, peribronkovasküler

kalınlaşmalar, lenfadenopati , yamalı alveolar konsolidasyon, buzlu cam infiltrasyonları, plevral efüzyon görülebilir⁽⁹⁾. Yüksek kan eozinofilisinin tersine BAL eozinofilisi hafif olmakla birlikte %73'e kadar ulaştığı da bildirilmiştir⁽²³⁾.

Periferik kandaki eozinofil sayısı ile doku hasarı arasındaki ilişki uyumlu değildir. Tedavinin monitorizasyonunda klinik veriler ve eozinofil sayısı birlikte değerlendirilmelidir. PDGFRA-ilişkili HES dışındaki olgularda kortikosteroidler birinci basamak tedavidir. Doz ve tedavi süresi hakkında ortak görüş olmamakla beraber eozinofil sayısını yakından takip ederek yavaş yavaş azaltılan orta -yüksek doz (≥ 40 mg prednison eşdeğeri) steroid önerilmektedir. Splenomegali olmaması, artmış serum Ig E seviyesi, tekrarlayan anjiyoödem ve 60 mg prednison testine 4-12 saatte yeterli ve derin eozinopenik cevap; kortikosteroid yanıtın ön belirteçleridir. Kortikosteroid dirençli HES tedavisinde en çok çalışılan sitotoksik ajan hidroksiüredir (1-3g/gün). Kemik iliğini baskılayarak etki gösterdiğinden sıklıkla yanıt iki hafta sonra alınabilir. Eozinofil sayısı $>100.000/mm^3$ üzerinde ise hızlı düşürmek için 1-2 mg dozunda intravenöz vinkristin uygulanabilir. Steroidi tolere edemeyen ya da dirençli olan hastalarda IFN- α , siklosporin ve alemtuzumabın etkisi gösterilmiştir. Hakkında yeterli klinik veri olan sadece IFN- α dir. Etkinin görülmesi haftalar, etkili doza ulaşmak aylar alabilir. Düşük dozlarda bile yan etkisi sınırlayıcı olabildiğinden, eozinofiliyi baskılama etkisini toksisiteyi artırmadan potansiyalize eden düşük doz (500 mg /gün) hidroksiüre ile birlikte kullanılabilir. Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın PDGFRA-ilişkili HES de birinci basamak olarak kullanımı ; karşıt görüşler olsa da; önerilmektedir. Eozinofiller bir haftada, klinik semptomlar bir ayda hızlı düzelme gösterir. Yalnızca kardiyak tutulumda tedavi erken başlansa bile kalıcı anatomik değişiklikler görülür. Yan etkileri hafif ve nadir olmakla birlikte akut kardiyak dekompanzasyon gelişen olgular görülmüştür. Bu nedenle kardiyak tutulumu ait veriler olan hastaların öncelikle kortikosteroidle tedavisi önerilir. İmitanibin L-HES'li olgularda yararı yoktur. İmitanib tedavisine dirençli veya tedaviyi tolere edemeyen PDGFRA-ilişkili HES'li olgularda ve standart tedavilerden fayda görmeyen, ilerleyici organ hasarı olan olgularda başarılı kemik iliği nakilleri de bildirilmektedir⁽²⁰⁾.

CHURG-STRAUSS SENDROMU

Churg-Strauss sendromu ilk defa 1951 de tanımlanan, astımlılarda sıklıkla da alerjik rinit veya sinüzal polibi olanlarda görülen, pulmoner ve sistemik küçük damarların nekrotizan vaskülit, damarda ve /veya damar dışında granülomlar, eozinofili ve dokuların eozinofiller tarafından infiltrasyonu

ile karakterize, nadir rastlanan bir hastalıktır⁽²⁴⁾.

Tanı sırasında yaş ortalaması 48, kadın/erkek oranı 1:1 dir. İn hale alerjenler, aşılarda, desensitizasyon ve/veya enfeksiyonlar tetik çeken faktörler olarak suçlanmıştır. Makrolid, karbamazepin, kinin⁽²⁵⁾, montelukast⁽²⁶⁾ ve mesalazin⁽²⁷⁾ gibi ilaçların kullanımı sonrası gelişen Churg-Strauss sendromu da bildirilmiştir. Ana klinik tabloyu pulmoner semptomlar oluşturmakla beraber hastaların çoğunda ateş veya kilo kaybı gibi genel semptomlar vardır.

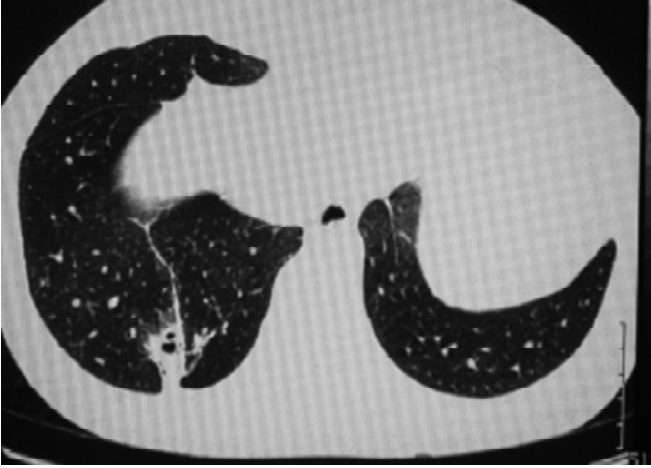
En sık bacaklarda ve ayaklarda nekrotik purpura şeklinde görülen deri lezyonları hastaların %40-75'inde , karın ağrısı, diare ve kanamayı da içeren gastrointestinal sistem (GIS) bulguları %37-62' sinde olabilir⁽²⁸⁾. Hastaların %38-77' inde geçici ve yama tarzında pulmoner infiltratlar, %70'inde alerjik rinit veya sinüzal polip öyküsü, %50-78'inde asıl olarak mononöritis multipleks olmak üzere periferik nöropati, %60'a varan olguda ölümlerin çoğundan sorumlu olan kalp tutulumu, %16-49'unda sıklıkla nekrotizan karakterli fokal segmental glomerulonefrit şeklinde ortaya çıkan böbrek tutulumu görülür. Hastaların tamamında alevlenmeler sırasında aktive olmuş kan eozinofillerinde artma, % 75'inde Ig E'de artma, %38-50' sinde sıklıkla anti-MPO otoantikörleri ile birliktelik gösteren antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği görülür. ANCA pozitif hastalarda böbrek tutulumu, purpura, periferik nöropati, alveolar hemoraji daha sık görülürken, ANCA negatif hastalarda kardiyak tutulum, pulmoner infiltratlar ve plevral efüzyon ön plandadır. ANCA negatif hastalarda doku eozinofil infiltrasyonu vaskülitte göre daha siktir⁽²⁵⁾. Vaskülitli bir hasta Tablo II'de belirtilen Churg-Strauss sendromu tanı kriterlerinden en az dördüne sahipse %85 duyarlılık ve %99.7 özgüllük ile Churg-Strauss sendromu olduğu söylenebilir⁽²⁹⁾.

Proteinüri, renal yetmezlik, kardiomyopati, ağır GIS tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu ve yaşlılık kötü prognostik faktörlerdir⁽²⁸⁾.

Tablo II: Churg-Strauss Sendromu tanı kriterleri⁽²⁹⁾

KRİTERLER	TANIM
- Astma	- Wheezing öyküsü veya yaygın ekspiratuvar ronküsler
- Eozinofili	- Beyaz kürelerin $>10\%$
- Mononöropati veya polinöropati	- Vaskülitte bağlanan bir veya daha fazla mononöropati veya polinöropati gelişimi
- Pulmoner infiltratlar	- Radyografide, sistemik vaskülitte bağlanan, göç eden veya geçici pulmoner infiltratlar
- Paranasal sinüs anormallikleri	- Paranasal sinüste akut veya kronik ağrı veya hassasiyet öyküsü, veya paranasal sinüslerin radyografik opasifikasyonu
- Damar dışı eozinofiller	- Arter, arteriol veya venül içeren biyopside damar dışı alanda eozinofil birikimi görülmesi

PAAC grafisinde hastaların %37-72'sinde bazen göç eden, geçici, değişen dansitelerde pulmoner infiltratlar ve hafif plevral efüzyon görülebilir. Wegener granülomatozunun aksine kaviter lezyonlar nadirdir. YRBT'de alveolar konsolidasyon, buzlu cam tarzında infiltrasyon alanları, nodüller, interlobüler septal kalınlaşmalar, bronşiyal duvar kalınlaşmaları, bronşektazi ve plevral efüzyon görülebilir (3)(Resim 2).



Resim 2: Çekintili konturlu kaviter lezyon komşuluğunda buzlu cam infiltrasyonları içeren, Churg-Strauss sendromlu bir olguya ait toraks BT kesiti

Histolojik olarak küçük damar anjiitisi ve sıklıkla eozinofilik infiltratlar içeren ekstravasküler nekrotizan granülomlar ile karakterizedir. Vaskülit pulmoner ve sistemik damarlarda, tipik olarak hem arter hem de venleri tutar ve granülom içerebilir. Akciğerde eozinofilik pnömoniye benzeyen alanlarla beraber nekrotizan vaskülit görülür(25). Pulmoner interstisyel fibrozis gelişen ANCA negatif bir olgu sunulmuştur(30). Nöropati varlığında siniri de içeren kas biyopsisi değerlidir. Kutanöz ve subkutanöz lezyonlar tanısız özellik içermez (25).

Başlangıç tedavisinde 1 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri metilprednizolon en az altı ay, azaltılarak kullanılır. Ağır veya hızlı ilerleyen olgularda 3 gün 1g/ gün metilprednizolon tedavisi önerilir. Klinik semptomlarda iyileşme ve kan değerlerinin normale dönmesi (ESR, CRP, LDH, CK, ANCA ve eozinofil sayısı) ile doz azaltmaya başlanabilir. Periferik eozinofili ve klinik semptomları takip ederek 1-2 hafta aralıklarla %10-15 doz azaltımına gidilir. Olguların çoğu düşük doz prednizon ve inhale steroid ile kontrolde tutulabilir (28). Kortikosteroid tedaviye dirençli ise, relaps varsa(25), periferik nöropati ön planda ise, iki veya daha fazla akciğer dışı organ tutulumu varsa veya hasta kötü prognostik faktörlere sahipse sitotoksik tedavi endikedir. Ayda bir intravenöz 400-800 mg/ gün siklofosamid tedavisinin 2 mg/kg/gün siklofosamid tedavisine göre daha iyi tolere

edildiği sağkalımda değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Metotreksat veya azotioprin gibi diğer sitotoksik ajanlar da kullanılmış ancak siklofosamid kadar etkin bulunmamıştır. Konvansiyonel tedavi ile 1 yılda remisyon oranı %90-95, 5-10 yılda mortalite %20-25'tir. Konvansiyonel tedaviye dirençli nöropati ve/veya kardiyomyopati hastalarda intravenöz immunglobulin ikinci basamak tedavide umut vericidir. İnterferon-α remisyona sokmakta etkili olmakla beraber uzun süreli kullanımda lökoensefalopati bildirildiğinden idame tedavide önerilmemiştir. Anti-TNF-α ve anti-IL-5'in teorik olarak Churg-Strauss sendromunda etkili olabilecekleri düşünülmüştür(28).

SEBEBİ BİLİNER EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIKLARI PARAZİTİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİLER

En sık görülen sekonder eozinofili sebebi parazitozdur. Özel coğrafyalara seyahat ve hayvanlar, böcekler, çiğ yemek ve kirli sularla temas öyküsü parazitozu akla getirmelidir. En sık helmint enfeksiyonları eozinofili yapar(21). Doğru tanıya gitmek için hangi parazitin hangi coğrafi bölgede sık görüldüğünü bilmek önemlidir. Strongyloides, Ascaris ve Wuchereria enfeksiyonları en sık tropical ve subtropical bölgelerde; paragonimiyazis en sık doğu ve güneydoğu Asya, Latin Amerika ve Afrika'da; klonorşiyazis Kore, Çin, Tayvan ve Vietnam'da; Ancylostoma ve Schistosoma enfeksiyonları Afrika, Güney Amerika ve Güney Asya'da; diroflariyazis Amerika Birleşik Devletleri'nin doğu sahili ve güneyinde; Toxocara enfeksiyonları ise tüm dünyada görülür (23).

Parazitik enfestasyonlarda 2 farklı mekanizma ile pulmoner eozinofilik infiltrasyon görülür:

1. Direk invazyon(ör. Ascaris, Schistosoma, Filaria türleri, Paragonimus westermani, Ancylostoma duodenale)
2. Alerjik reaksiyon(ör. Toxocara canis, Clonorchis sinensis) (23).

Askariyazis: Ascaris lumbricoides parazit yumurtaları ile kontamine yiyecek ve içecekler ile geçer. İnsandan insana geçiş yoktur. Ascaris enfeksiyonunun klasik pulmoner hastalığı Löffler sendromudur(31). İlk kez 1932 de hafif semptomlar, geçici pulmoner infiltrasyonlar ve periferik kan eozinofilisi ile tanımlanmıştır. Daha sonra pek çok parazitin ve ilaçların Löffler sendromuna benzer tablo oluşturduğu, bazen de sebebin tespit edilemediği olgular bildirilmiş ve Löffler sendromuna basit pulmoner eozinofili adı verilmiştir (32). Pulmoner tutulum larvanın akciğerdeki göçü sırasında görülür. Prodüktif olmayan öksürük, nefes darlığı, hemoptizi,

ateş, sternum arkasında göğüs ağrısı, hırıltı, astım benzeri semptomlar, bazen de ciltte döküntü olabilir. Kan ve balgamda eozinofili görülür. Akciğer radyografisinde göç eden geçici opasiteler izlenir. Pulmoner askariyazis kendini sınırlayan bir hastalıktır, spesifik tedavi gerektirmez. Ağır hastalıkta inflamasyonu azaltmak için kortikosteroidler kullanılabilir. İntestinal askariyazis tedavisi için albendazol, mebendazol, pirantel pamoat veya ivermektin kullanılabilir⁽³¹⁾.

Şistozomiyazis: Hastalığa en sık neden olan türler *Schistosoma haematobium*, *mansoni* ve *japonicum* dur. *Schistosoma* serkaryaları içeren sulardan deri yoluyla vücuda girer, kan yoluyla akciğer ve karaciğere göç eder⁽³³⁾. Pulmoner şistozomiyazisin klinik olarak akut ve kronik olmak üzere iki formu vardır. Akut hastalıkta (Katayama hastalığı) nefes darlığı, hırıltı, kuru öksürük, ateş, halsizlik, kilo kaybı, ishal, karın ağrısı, miyalji, ürtiker, başağrısı, hepatosplenomegali görülebilir⁽³⁴⁾. Kronik şistozomiyazisde yumurtaların portal sisteme embolizasyonu sonucu periportal fibrozis, portal hipertansiyon ve portasistemik anastamozlar görülür. Portal sistemden yumurtanın ektopik göçü sonucu pulmoner damar yatağında granülomatöz cevap tetiklenir ve fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. Kor pulmonale gelişiminde pulmoner damar endotel hücrelerinin apoptozununda önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür⁽³³⁾.

Akciğer direk radyografisi ve BT de kötü sınırlı küçük pulmoner nodüller, daha az sıklıkla da retikülonodüler infiltrasyonlar, bilateral yaygın buzlu cam infiltrasyonları, balpeteği akciğer ve pnömotoraks görülebilir⁽³³⁾. Serolojik testler gaitada ve idrarda parazit yumurtası aranmasından daha duyarlıdır. Balgamda yumurta aranması ve PCR testi de denenen tanı yöntemlerindedir⁽³⁵⁾. Tedavide praziquantel (20-30 mg/kg oral, 12 saat ara ile iki doz şeklinde) kullanılır ancak ilacın gelişmekte olan genç parazite etkisi olmadığından haftalar sonra tekrarlanabilir. Artemether genç parazitlerde etkili olduğundan akut hastalıkta kullanılabilir. Akut hastalıkta kortikosteroidler de kullanılmaktadır⁽³⁴⁾. Tedavi sonrasında parazitik antijen salınımına bağlı olduğu düşünülen eozinofilik pnömonitis gelişebilir⁽³⁶⁾.

Strongyloidiyazis: *Strongyloides stercoralis* tarafından oluşturulur. Nemli toprakta bulunan larvalar deriden girip kan dolaşımı ile akciğere gelirler. Trakeyayı çıkıp yutulan parazitler ince bağırsaklara giderler ve erişkin hale gelirler. Anal bölgede yeniden penetrasyon ile otoenfeksiyon görülebilir⁽³³⁾. Yeni enfekte olan hastalarda eozinofili görülebilirken yaygın hastalıkta sıklıkla yoktur. Erken dönemde larvanın akciğerlerde göçü sıklıkla Löeffler pnömonisi, eozinofilik pnömoni, bronkospazm, bronşit, karın ağrısı

veya ishal yapabilir⁽³⁶⁾. Latent strongyloidiyazisli hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı, HIV veya insan T- lenfotropik virus tip 1 ile enfekte olma, hematolojik maligniteler, kronik akciğer hastalıkları, kronik alkolizm, malnütrisyon ve H2 blokör veya antiasit kullanımı ile hiperenfeksiyon sendromu gelişebilir⁽³³⁾. Hiperenfeksiyon sendromu sıklıkla başlangıçta astım atağını pulmoner emboliyi taklit edebilen akut respiratuvar yetmezlik şeklinde görülür⁽³⁴⁾. Hastaneye yatırılan strongyloidiyazisli hastalarda kronik akciğer hastalığı görülme sıklığı %20 olduğundan strongyloidiyazis riski altındaki KOAH ve astımlı hastalarda steroid tedavisi başlamadan önce tetkik edilmelidir⁽³⁶⁾. Akciğer grafisinde segmental veya difüz alveolar infiltratlar, difüz interstisyel infiltratlar veya plevral efüzyon görülebilir⁽³³⁾. Gaita incelemesinin duyarlılığı %27-73 arasında değişmektedir. Larva, yumurta ve erişkin formu gram veya papanicoalou boyama ile balgam, BAL, bronşiyal fırçalama ve transbronşiyal biyopside görülebilir⁽³⁵⁾. İvermektin(200µg/kg/gün oral 1-2 gün ,dissemine hastalıkta 200µg/kg/gün subkutan 14 gün), tiabendazol veya albendazol kullanılabilir⁽³⁴⁾.

Tropikal Pulmoner Eozinofili: Hastalığa en sık neden olan parazitler *Wuchereria bancrofti* ve *Brugia malayi* 'dir. Klinik, dolaşım sistemindeki mikroflaryaların antijenik yapılarına karşı konağın immün cevabı ile oluşur⁽³⁾. Hastalar tipik olarak astım benzeri semptomlar ile başvururlar. Bazen ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar eşlik edebilir⁽³³⁾. Tanı kriterleri:

1. Endemik olan tropikal ve subtropikal bölgelerde sivrisinek tarafından ısırılma öyküsü
2. Paroksizmal, noktürnal öksürük ve nefes darlığı öyküsü
3. Akciğer radyografisinde pulmoner infiltrasyonlar
4. Kanda lökositoz
5. >3000hücre/mm³ periferik kan eozinofilisi
6. Serum IgE seviyesinde artma
7. Serumda antiöflaryal antikorların (IgG ve/veya IgE) bulunması
8. Dietilkarbamazepine klinik cevap (6 mg/kg/gün 3 hafta boyunca)

Etkin tedaviye rağmen kronik respiratuvar havayolu hastalığı ve hafif düzeyde interstisyel akciğer hastalığı sebat edebilir⁽³⁴⁾. Tedavi edilmemiş hastalıkta kronik pulmoner fibrozis gelişebilir⁽³³⁾.

Toxokariyazis: *Toxocara canis* ve daha nadir olarak *Toxocara cati* hastalığa neden olur⁽³⁴⁾. İnsana yumurta içeren hayvan dışkı ile kontamine toprakla geçer. En sık çocuklarda görülür⁽³⁶⁾. Üç farklı klinik formu vardır:

1. Visseral larva migrans sendromu
2. Oküler larva migrans sendromu
3. Subklinik toxokariyazis⁽³³⁾

Hastalık çoğunlukla asemptomatiktir. Klasik formu olan Visseral larva migrans sendromu Ateş, halsizlik, hepatosplenomegali, hastaların %80'inde görülen hırıltı, öksürük, nefes darlığı gibi pulmoner semptomlar ile karakterizedir. Kanda ve BAL da eozinofiller artmıştır⁽³⁶⁾. Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonlar görülebilir⁽³⁾. Tanı serolojik olarak özellikle de ELISA ile konur⁽³³⁾. Antihelmintik tedavi tartışmalıdır. Tedavi semptomatiktir. Ağır pulmoner tutulumda kortikosteroidler yararlı olabilir⁽³⁾.

Anklostomiyazis: *Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus* 'un deriden girerek enfekte etmesi ile oluşur. Larvaların alveolar boşluğa geçişleri sırasında ateş, öksürük, hırıltı, akciğer grafisinde geçici infiltrasyonlar ile giden bronşit ve bronkopnömoni tabloları gelişir. Pulmoner ve kan eozinofilisi mevcuttur. Tanı yumurtaların gaitada direk görülmesi veya *Ancylostoma duodenale* DNA'sının PCR ile tespiti ile konur. Tedavide mebendazol 100mg günde 2 defa 3 gün veya albendazol 400 mg tek doz kullanılır⁽³⁴⁾.

Pulmoner eozinofiliye yol açan diğer parazitler *Paragonimus westermani*, *Trichomonas tenax*, *Capillaria aerophila* ve *Clonorchis sinensis*'tir⁽³⁶⁾.

DİĞER İNFEKSİYÖZ NEDENLERE BAĞLI EOZİNOFİLİK PNÖMONİ

Coccidioides immitis, *Bipolaris australiensis* ve *Bipolaris sipicifera* ile oluşan pulmoner infeksiyonlarda, AIDS'li hastaların *Pneumocystis carinii* infeksiyonlarında⁽³⁶⁾, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerin bakteriyel ve viral ajanlar ile enfekte olması sonucu, özellikle çocuklarda respiratuvar sinsityal virus infeksiyonlarında⁽¹⁾, tüberküloz ve bruselloz gibi infeksiyonlarda kan ve/veya BAL eozinofilisi olabilmektedir⁽³⁶⁾.

ALERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS(ABPA)

Aspergillus çevrede bulunan bir organizmadır. Saprofitik infestasyon, invaziv hastalık, hipersensitivite pnömonitisi gibi allerjik hastalıklar, *aspergillus* aracılıklı astım, ABPA gibi klinik, radyolojik ve patolojik olarak farklı birçok hastalığa yol açar⁽³⁷⁾. İlk kez 1952 de Hinson ve arkadaşları tarafından astımlı hastalarda tekrarlayan pulmoner infiltratlar, eozinofili

ve balgamlarında *aspergillus* hifaları ile tanımlanmıştır. ABPA immün sistemi normal kişilerde oluşan, *aspergillus* karşı hipersensitivite bozukluğudur. Olgularda çoğunlukla *Aspergillus fumigatus* (AF) saptanmakla beraber sıklıkla diğer mantarların ve *aspergillus* çeşitlerinin birlikteliği de görülür. Hifaları PAS ve Grocott's boyaları ile ayırt edilir⁽³⁸⁾. ABPA gelişimine sebep olan faktörler hala açık değildir. HLA-DR molekülleri, kistik fibrozis transmembran kondüktör regülatör (CFTR) gen mutasyonu, pulmoner sürfaktan protein-A2 kollajen bölgesindeki polimorfizm ile ABPA gelişimi arasında ilişkiler tespit edilmiş. *Aspergillus* sporları inhale edildikten sonra ABPA gelişimi için *Aspergillus* tarafından salgılanan proteolitik enzimler⁽³⁸⁾, astımlı veya kistik fibrozisli hastalarda epitelyal hücre aktivasyonu ve kistik fibrozisli hastalarda bozulmuş mukus klerensi gibi birçok faktör etkili olmaktadır⁽³⁹⁾. *Aspergillus* duyarlılık ABPA tanısı için yeterli olmadığından *Aspergillus* deri testi pozitif olan astımlı hastaların ABPA'lı hastalardan ayırımı iyi yapılmalıdır⁽³⁷⁾.

Astmatik hastalarda ABPA tanısı klinik, biyolojik ve radyolojik kriterlere dayanır. 8 majör kriteri vardır:

1. Astım
2. *Aspergillus fumigatus*'a erken cilt reaksiyonu
3. Serum Ig E konsantrasyonunun >1000 kU/l olması
4. Artmış *Aspergillus fumigatus*-spesifik serum Ig E düzeyi
5. Serumda *A.fumigatus*'a karşı presipitan antikor varlığı
6. Periferik kan eozinofilisi (tanı için gerekli değil)
7. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar(tanı için gerekli değil)
8. Santral bronşektazi

Tanı için gerekli olmayan kriterler yalnızca akut hastalıkta veya ataklarda bulunabilir⁽³⁷⁾. Santral bronşektazi kuvvetli bir tanı kriteri olmasına rağmen her zaman görülmez. Bronşektazinin periferik yerleşimli olması veya hiç olmaması ABPA tanısını dışlamayı gerektirmez⁽⁴⁰⁾. Hindistan'da yapılan bir çalışmada hastaların %46.8'inde hastaların pulmoner tüberküloz yanlış tanısı ile antitüberküloz tedavi aldığı saptanmıştır⁽⁴¹⁾.

ABPA prevalansı Avrupa çalışmasında kistik fibrozisli hastalarda %7.8 olarak bildirilmiştir. Prevalans 6 yaş altında azalmakta, FEV1 düşüklüğünde, mikrobiyal kolonizasyon hızı arttığında, beslenme bozukluğunda artmaktadır⁽⁴²⁾.

Kistik fibrozisli hastalarda ABPA tanı kriterleri:

1. Klinik bulgular (öksürük, hırıltı, balgamda artış, egzersiz intoleransı ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma)
2. *Aspergillus fumigatus*'a karşı hızlı hipersensitivite (pozitif deri testi veya Ig E cevabı)
3. Total serum Ig E konsantrasyonunun >1000 kU/l olması

4. Aspergillus fumigatus'a karşı presipitan antikolarlar
5. Anormal akciğer grafisi (infiltrasyon, mukus plakları veya eski akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında açıklanamayan değişiklikler)

Bu kriterler bakteriyel bronşiyal enfeksiyon için uygulanan tedaviye yeterli cevap vermeyen hastaların tanısında değerlidir (43).

Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Hastaların çoğunda rinit, konjunktivit, atopik dermatit gibi başka bir alerjik hastalık vardır. Tanı sıklıkla astım tanısından sonra ve astımın steroid bağımlı hale gelmesi ile eş zamanlı olarak konur. Fizik muayenede ayırıcı tanı oluşturacak bir özellik yoktur. Akciğer grafisinde infiltrasyon, mukus plaklara bağlı lobar veya segmental kollaps ve eldiven parmağı opasiteler, bronşektazi görülür. Son dönemde pnömotoraks, pulmoner fibrozis ve kavite görülebilir. Mukus tıkaçta kalsifikasyon ve plevral efüzyon nadirdir(37). YRBT' de sentrilobüler nodüller, bronş duvar kalınlaşması, bronşektazi, mukus plaklar, ateletazi, alveolar konsolidasyon, buzlu cam infiltrasyonları, plevral kalınlaşma görülebilir. Üst zonlar ve santralde tutulum daha fazladır(9). Ataklar sırasında solunum fonksiyon testlerinde hem obstrüksiyon hem restriksiyon artar. Son dönem ABPA ve ataklarda akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi düşer (37).

Hastalarda Aspergillus karışımına karşı hızlı cilt reaksiyonu, balgam ve/veya kanda eozinofili, balgamda aspergillus bulunabilir. En güvenilir tanı testleri artmış total serum Ig E, AF 'a karşı serum Ig E ve Ig G veya presipitan antikor varlığıdır. Kortikosteroid tedavi başlangıcından sıklıkla 2 ay sonra serum total Ig E düşer. Bazen son dönemde de normal seviyelere gelebilir(37).

Tanı için patolojik örnek gerekli değildir. Patolojide genişlemiş ve makrofaj, eozinofil, Charcot-Leyden kristalleri, bazende hifa içeren mukus ile dolu bronşlar görülür (44). Hastalık 5 evreye ayrılır (Tablo III)(45).

Tedavini hedefleri(37).;

- Atakları sınırlamak
- Bronşektazi ve mukus plaklı lümenlerde AF kolonizasyonu ve/veya çoğalmasını önlemek
- Steroid-bağımlı astım tedavisi ve fibrozis gelişiminin önlenmesi
- Steroidlerle inflamatuvar cevabı, antifungal ajanlarla AF çoğalmasını ve bronşiyal inflamasyonu sınırlamaktır

Sistemik kortikosteroidler akut ABPA da en etkin tedavidir. Tedavide görüş birliği yoktur. En az 0.5 mg/kg/gün doz oral steroidle başlayıp, en az 14 gün sonra doz azaltmaya başlayarak ortalama 3-6 ayda tedavi kesilir(37,41). Daha uzun

sürelili kullanımın relapsı azalttığını düşünen araştırmacılar mevcuttur. Bununla beraber uzun süreli kullanım, steroid kullanımı ilerleyici hasarı ve atakları önleyemediğinden önerilmez. Tedavi izleminde semptomlar ve radyolojik iyileşme birlikte takip edilmelidir çünkü hastaların 1/3'ünde infiltrasyonlar klinik bulgu vermez. Tanıdan sonraki bir yıl 6-8 hafta aralıklar ile total serum Ig E düzeyi bakılarak her hasta için bazal düzey tespit edilmelidir. Total Ig E de bazal düzeyin %100'ünden fazla artış hastanın yüksek atak riski altında olduğunu gösterir. Son dönem ABPA 'lılarda steroid genellikle önerilmekle beraber zayıf etkilidir(37).

Birçok antifungal ajan ABPA tedavisinde denenmiş ancak oral Itraconazol dışında etkili ajan bulunamamıştır. 200 mg/gün Itraconazol 16 hafta kullanılmaktadır(37). Itraconazol'un ABPA ile birlikte olan immünolojik aktiviteyi azalttığı ve en az 16 hafta boyunca klinik düzelleme sağladığı ve steroid gereksinimini azalttığı tespit edilmiştir(46). Literatürde ağır yan etkiler nedeni ile steroid tedavisine devam edilemeyen, omalizumab ile başarıyla tedavi edilmiş kistik fibrozisli bir ABPA olgusu mevcuttur(47).

Nadiren, mukoid tıkaçların çıkarılması için fiberoptik bronkoskopi gerekebilir(37).

Tablo III: ABPA sınıflandırması

EVRE	KLİNİK	LABORATUVAR	RADYOLOJİ
Evre 1 (Akut)	Ateş, öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi	Total serum Ig E'de ↑ ve/veya kan eozinofilisi	Üst/orta loblarda pulmoner infiltratlar
Evre 2 (Remisyon)	Asemptomatik /stabil astım	Total serum Ig E N veya ↑	İnfiltrasyon yok (>6 ay sistemik steroid tedavisi almaksızın)
Evre 3 (Atak)	Akut evredeki semptomlar veya asemptomatik	Total serum Ig E'de ↑ ve/veya kan eozinofilisi	Üst/orta loblarda pulmoner infiltratlar
Evre 4 (Steroid-bağımlı Astım)	Persistan ağır astım	Total serum Ig E N veya ↑	Pulmoner infiltrasyon var veya yok
Evre 5 (Fibrozis)	Siyanoz, ağır nefes darlığı	Total serum Ig E N veya ↑	Kavite, yaygın Bronşektazi, fibrozis

N: Normal, ↑:Artmış

BRONKOSENTRİK GRANÜLOMATOZ

Bronşiyal ve bronşiyolar epitelde nekrotizan granülomatöz inflamasyon, çevre akciğer parankiminde kronik inflamatuvar değişiklikler ile karakterizedir(23). Grocott gümüş boyama ile bazı hastalarda fungal hifalar görülür. Hastaların 1/3'ünde

astım mevcuttur ve eozinofil infiltrasyonu ön plandadır. Astımlı olmayan hastalarda ise nötrofil infiltrasyonu ön plandadır.

Radyolojide nodüller veya kitle benzeri lezyonlar ve pnömonik konsolidasyon görülür. Sıklıkla tek taraflı ve üst zonlardadır. Toraks CT de atepektazi ile birlikte fokal kitle veya lobar konsolidasyon görülebilir. Tanı için histolojik inceleme gerekir⁽³⁾. Hastaların birçoğu ABPA kriterlerini de karşılar ve steroid tedaviye cevap verir⁽²³⁾.

İLAÇ, TOKSİK AJANLAR VE RADYASYONA BAĞLI EOZİNOFİLİK PNÖMONİLER

İlaça bağlı eozinofilik pnömonilerde üç farklı klinik gözlenebilir⁽³⁶⁾;

1. Kronik hastalık için aylar veya yıllardır ilaç alan kişide ilerleyici hafif ateş ve öksürükle birlikte olan nefes darlığı gelişmesi
2. Asemptomatik hastanın rutin akciğer grafisinde interstisyel akciğer hastalığı görülmesi
3. Mekanik ventilasyon gerektirebilecek akut eozinofilik pnömoni gelişmesi

Berberinde özellikle ciltte raş gibi akciğer dışı iyatrojenik bulgular olabilir. İlacın kesilmesi ile hastalığın gerilemesi tanıda en önemli ipucudur⁽⁴⁸⁾(Tablo IV).

Meme kanserli hastalarda radyoterapi sonrası İKEP'ye benzer eozinofilik pnömoni geliştiği bildirilmiştir. Hastaların hepsinde astım ve/veya alerji öyküsü , ortalama 3,5 aydır devam eden öksürük ve nefes darlığı, 1×10^9 'dan fazla kan eozinofilisi ve/veya %40'tan fazla BAL eozinofilisi tespit edilmiştir. Akciğer grafilerinde tek taraflı ve radyasyon alan akciğere sınırlı veya çift taraflı ve yer değiştiren infiltrasyonlar izlenmiştir. Oral kortikosteroid tedavi ile sekelsiz hızlı klinik düzelme görülür ancak tedavi kesildikten sonra relapslar bildirilmiştir⁽⁸⁾.

EOZİNOFİLİ İLE BİRLİKTE OLABİLECEK ÇEŞİTLİ AKCİĞER HASTALIKLARI

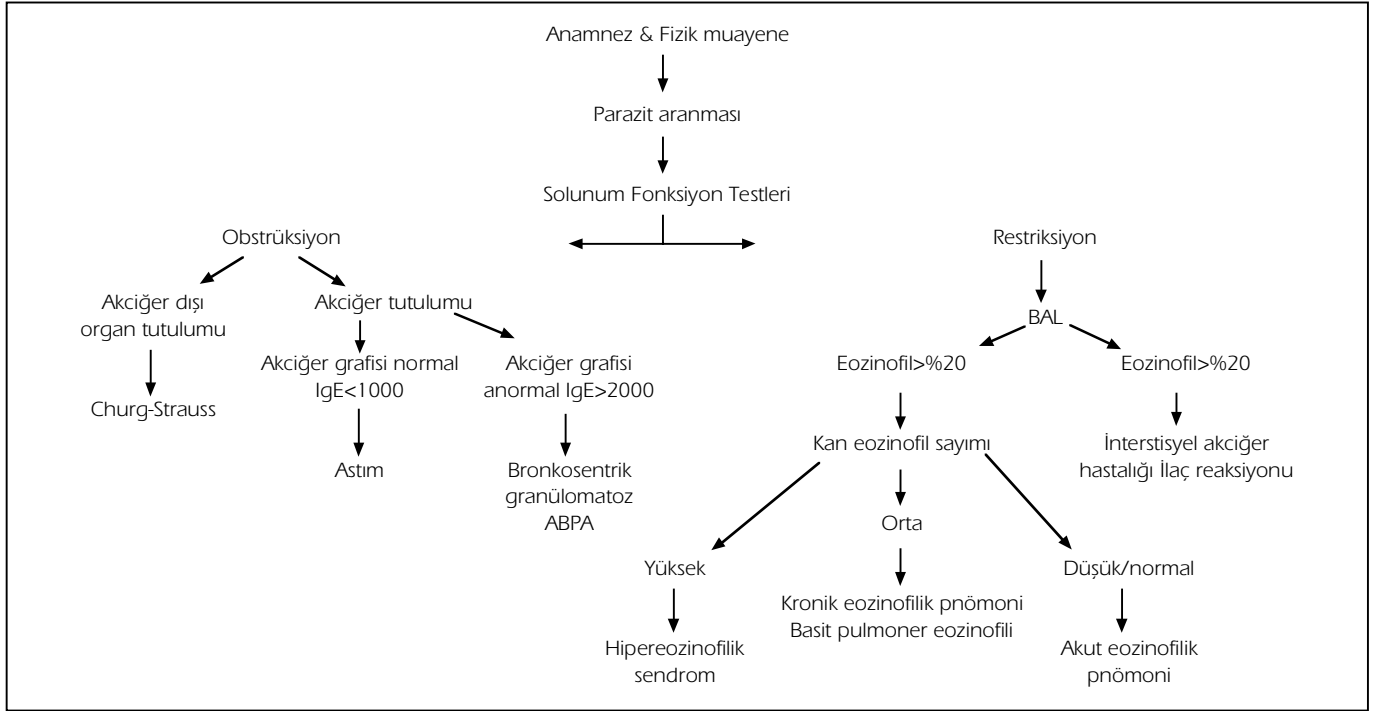
Astımda genellikle %5'ten az BAL eozinofilisi, eozinofilik bronşitte %40'lara ulaşan balgam eozinofilisi görülmektedir. Kronik bronşiolitte, idyopatik interstisyel pnömonilerde, kriptojenik organize pnömonide, Langerhans hücreli histiyositozun özellikle aktif başlangıç döneminde, sarkoidozda ve akciğer transplant alıcılarında (akut rejeksiyon göstergesi olabileceği düşünülmektedir) pulmoner eozinofilik görülebilir⁽³⁾.

Tablo IV: Eozinofilik pnömoniyeye yol açabilen ilaçlar⁽⁴⁸⁾.

Tipik pulmoner eozinofilik yapanlar	Nadiren pulmoner eozinofilik yapanlar
Asetil salisilik asit	Amiodaron
Kaptopril	Aminoglutedimid
Diklofenak	Beklametazon
Etambutol	Bicalutamid
Fenbufen	Busilamin
Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör	Sefalosporinler
İbuprofen	Klorokin
L-triptofan	Klorpropamid
Minosiklin	Klaritromisin
Naprosken	Klofibrat
Para-(4)-amino salisilik asit	Kromoglikat
Penisilinler	Diflunisal
Fenilbutazon	Eritromisin
Piroksikam	Fludarabin
Pirimetamin	Furazolidon
Süüündak	Glafenin
Süüüfamid/süüüfamidler	İndometazin
Tolfenamik asit	İyonize kontrast madde
Trimetoprim-sulfametaksazol	Levofloksasin
Sıklıkla pulmoner eozinofilik yapanlar	Maloprim
Bleomisin	Maprotilin
Karbamazepin	Mesalazin
Klorpromazin	Metronidazol
Kokain	Nalidiksik asit
Desipramin	Nilutamid
Dapson	Parasetamol
Febarbamat	Penisilamin
Altın tuzları	Prokarbazin
Eroin	Propiltiourasil
İmipramin	Oksaliptatin
İzoniiazid	Ranitidin
Loxoprofen	Scotchguard
Mefenesin	Streptomisin
Metotreksat	Tenidap
Metilfedinat	Tetrasiklin
Nitrofurantoin	Tolazamid
Nomifesein	Tosufloksasin tosilat
Pentamidin	Trazodon
Perindopril	Troleandomisin
Fenitoin	Venlafaksin
Propranolol	
Sulfasalazin	
Trimipramin	

EOZİNOFİLİK AKCİĞER HASTALIKLARINA YAKLAŞIM

Eozinofilisi olan hastada eozinofilinin primer olarak bir akciğer hastalığına mı bağlı olduğu, yoksa sekonder mi olduğunun ayrımı yapılmalıdır. Daha önceki hastalıklarında sorgulandığı ayrıntılı bir öykü ve akciğer dışı hastalık bulgularının araştırıldığı dikkatli bir fizik muayene tanı için önemlidir. Primer eozinofilik akciğer hastalıklarının klinik, radyolojik ve laboratuvar bir çok özellikleri birbirlerine benzerlik gösterir. Bu durumda hastalığın akut, subakut ve kronik olması; hafif, kendini sınırlayıcı ya da hayatı tehdit edici özellikte bulunması önemlidir⁽³²⁾(Şekil 2).



Şekil 2: Pulmoner eozinofilik akciğer hastalıklarında tanısal yaklaşım⁽⁴⁹⁾

KAYNAKLAR

- Simon D, Simon H-U. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;(Epub in print)
- Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10: 419- 24.
- Cottin V, Cordier J-F. Eosinophilic Pneumonias. *Allergy* 2005; 60: 841- 57.
- Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969; 280: 787- 98.
- Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: A review. *South Med J*. 2007; 100(1): 49- 53.
- Marchand E, Cordier J-F. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 11.
- Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. 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: 299- 312.
- Cottin V, Frogner R, Monnot H, et al. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires(GERM "O" P): Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2004; 23: 9- 13.
- Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216: 773- 80.
- Biber Ç, Yılmaz Turay Ü, Ergün P, Keyf Aİ, Özyayın E, Erdoğan Y. Kronik eozinofilik pnömoni: Nadir bir olgu. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 132- 7.
- Durieu J, Wallaert B, Tonnel A-B, et al. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1997; 10: 286- 91.
- Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2005; 10(1): 76- 85.
- Yoshida K, Shijubo N, Koba H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia progressing to lung fibrosis. *Eur Resp J* 1994; 7: 1541- 4.
- Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 569- 74.
- Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia. A study of 22 patients. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P)*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1235- 9.
- Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al. Acute eosinophilic pneumonia: A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 334- 42.
- Al-Saieg N, Moammar O, Katran R. Flavored cigar smoking induces acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1234- 7.
- Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1220- 9.
- Bain B, Pierre R, Imbert M, Vardiman JW, Brunning RD, Flandrin G. Chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndrome; In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW(eds): *World Health Organization of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. Lyon, IARC Press, 2001, pp 29- 31.
- Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al and the Hypereosinophilic

- Syndromes Working Group. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1292- 302.
21. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133: 468- 92.
 22. Kobayashi M, Komatsu N, Kuwayama Y, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome presenting acute abdomen. *Intern Med* 2007; 46(10): 675- 8.
 23. Jeong YJ, Kim K-I, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: A clinical, radiological, and pathologic overview. *Radiographics* 2007; 27(3): 617- 37.
 24. Churg J, Strauss L. Allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277- 301.
 25. Pagnoux C, Guilpain P, Guillemin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 25- 32.
 26. Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). *Clin Rheumatol* 2007 Jan 26; (Epub ahead of print).
 27. Sinico RA, Sabadini E, Maresca AM. Mesalazine-induced Churg-Strauss syndrome in a patient with Crohn's disease and sclerosing cholangitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(2 Suppl 41): S104.
 28. Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome: Induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int* 2007; 56(2): 97- 103.
 29. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094- 100.
 30. Strehlo M, Sable-Fourtassou R, Brion MC, et al. Churg-Strauss syndrome and pulmonary fibrosis: an unusual association. *Presse Med* 2006; 35(9 Pt1): 1259- 62.
 31. Talaat KR, Nutman TB. Parasitic diseases In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 1083- 113.
 32. Ergün P, Biber Ç. Eozinofilik akciğer hastalıkları. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. Difüz parankimal akciğer hastalıkları 2.baskı. Mesut matbaacılık: Ankara 2006; 225- 43.
 33. Kuzucu A. Parasitic diseases of the respiratory tract. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 212- 21.
 34. Vjayan VK. How to diagnose and manage common parasitic pneumonias. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 218- 24.
 35. Khan R, Sharma OP. Bronchial lavage in tropical pneumonias. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 225- 9.
 36. Cordier J-F, Cottin V. Eosinophilic lung diseases In Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (eds): Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 1679- 701.
 37. Tillie-Leblond I, Tonnel A-B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004- 13.
 38. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317- 33.
 39. Knutsen A, Bellone CJ, Kauffman HF. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 76- 89.
 40. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70: 333- 8.
 41. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Lessons from 126 patients attending a chest clinic in North India. *Chest* 2006; 130: 442- 8.
 42. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000; 16: 464- 71.
 43. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3): S225- 64.
 44. Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 718- 25.
 45. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96: 286- 91.
 46. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001108.
 47. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007; 62: 276- 7.
 48. Cordier J-F. Eosinophilic pneumonias. In Schwarz MI, King TE Jr (eds): *Interstitial Lung Disease* 4th ed. London: BC Dekker 2003: 657- 700.
 49. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423- 38.