

Nonastmatik Eozinofilik Bronşit

Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis

Necla Songür

Memorial Şişli Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Abstract

Nonastmatik eozinofilik bronşit (NAEB), kronik öksürüğün sık görülen ve tedavi edilebilen bir sebebidir. Kronik öksürük yakınması ile başvuran olguların %10-30'unun NAEB olduğu bildirilmiştir. Etiyolojide, çevresel veya mesleki duyarlaştırıcılar rol oynayabilir. Astma benzer eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile seyretmesine rağmen hava yolu aşırı duyarlılığı veya hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili semptomlar ve objektif bulgular mevcut değildir. Bu farklılıkta mast hücrelerinin hava yolu duvarındaki lokalizasyonu önemli rol oynar. Astımlı hastalarda bronş düz kasında mast hücre infiltrasyonu görülürken, NAEB'de mast hücreleri bronş epitelinde infiltre olmaktadır. Tanı, kronik öksürüğün diğer sebeplerinin klinik, radyolojik ve spirometrik ölçümlerle ekarte edilmesi ve indükte balgamda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesiyle konulur. İnhal kortikosteroid tedavi ile hastaların semptomlarında düzelme, balgam eozinofil oranında ve artmış öksürük refleksi duyarlılığında azalma görülür. Tedavinin dozu ve süresi ile ilgili bilgiler belirsizliğini korumaktadır. NAEB ile ilişkili öksürük geçici olabilir, tekrarlayabilir ve eğer tedavi edilmez ise kalıcı olabilir. İhtiyaç duyulan olgularda oral kortikosteroid verilebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Eozinofilik inflamasyon, kronik öksürük, bronşit, eozinofilik bronşit

Nonasthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) is a common and treatable cause of chronic cough. It plays a role 10-30% of cases presented with chronic cough. The etiology of NAEB can be associated with exposure to an occupational sensitizer or to a common inhaled antigen. Although, it is characterized with eosinophilic inflammation like asthma, there are no symptoms and objective evidences of airway hyperresponsiveness or bronchoconstriction. The difference may be related to the localization of mast cells within the airway wall, which is the airway smooth muscle in patients with asthma, and epithelium in patients with nonasthmatic eosinophilic bronchitis. The diagnosis of NAEB requires assessment of airway inflammation in the induced sputum after other causes of cough have been excluded by clinical, radiological, and physiological assessment. Patients are improved symptomatically and have a significant fall in their sputum eosinophil and cough receptor sensitivity following inhale corticosteroid treatment. However, there are no data currently available concerning the dose and duration of inhale corticosteroid treatment. Cough due to NAEB can be transient, episodic, or persistent in cases without treatment. Some patients require oral corticosteroids.

KEY WORDS: Eosinophilic inflammation, chronic cough, bronchitis, eosinophilic bronchitis

Nonastmatik eozinofilik bronşit (NAEB) hava yollarının eozinofilik infiltrasyondan zengin kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1989 yılında Gibson tarafından kronik öksürüğün bir sebebi olarak küçük bir hasta grubunda tanımlanmıştır [1,2]. Bu hastalarda astma öngü hava yolu fonksiyon anormallikleri gösterilemezken eozinofilden zengin bir hava yolu inflamasyonunun varlığı nedeniyle "nonastmatik eozinofilik bronşit" olarak tanımlanmış ve devam eden çalışmalar ile nadir bir hastalık olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde kronik öksürüğe yaklaşımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirildiği merkezlerde gerçekleştirilen çalışmalarda, hastaların %10-30'unda NAEB'in etiolojide rol oynadığı bildirilmiştir [3-5].

Bu bölümde literatürde yer alan son bilgiler eşliğinde kronik öksürük sebepleri içinde önemli bir yer tutan NAEB'in etyopatogenezi, klinik özellikleri, doğal seyri, tanı ve tedavisinden bahsedilecektir.

ETYOLOJİ

Nonastmatik eozinofilik bronşitin etiolojisi belirsizliğini korumakla birlikte çevresel veya mesleki duyarlaştırıcılar rol oynayabilmektedir. NAEB tanısı konan hastaların %44-ile %52'sinde etiolojide mesleki toz maruziyeti bildirilmiştir [6]. Özellikle reçine sertleştirici, kaynak dumanı ve formaldehit maruziyetinin eozinofilik bronşite yol açtığı gösterilmiştir [7-10].

FİZYOPATOLOJİ

Nonastmatik eozinofilik bronşit, balgam örneklerindeki eozinofilik inflamasyondan dolayı astım ile histopatolojik benzerlik gösterir (Tablo 1). Bununla birlikte hava yolu aşırı duyarlılığının olmaması ile astımdan fizyolojik olarak farklıdır. Hastaların indüklenmiş veya spontan balgam örneklerinin %100'ünde eozinofili mevcuttur. Eozinofilinin derecesi stabil astımlı hastalar ile benzerlik gösterir fakat astım akut atakları ile karşılaştırıldığında daha az oranlardadır [2,11]. NAEB'li



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Necla Songür, Memorial Şişli Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Okmeydanı, İstanbul, Türkiye Tel: +90 533 327 08 90 E-posta: nsongur@gmail.com

©Telif Hakkı 2013 Türk Toraks Derneği - Makale metnine www.toraks.dergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.toraks.dergisi.org

Tablo 1. NAEB ve astımda klinikopatolojik özellikler

	Nonastmatik Eozinofilik Bronşit	Klasik Astım
Semptom	Öksürük	Dispne, öksürük, wheezing
Hava yolu aşırıduyarlılığı	Yok	Var
Bronkodilatatöre cevap	Yok	Var
Balgamda eozinofili	Her zaman (%100)	Genellikle (%66-100)
Öksürük refleks duyarlılığı	Artmış	Normal
FeNo	Artmış	Artmış
Kortikosteroide cevap	İyi	İyi
Bazal membran kalınlığı	Artmış	Artmış
Düz kaslarda mast hücresi	+	++
Balgam HA ve PGD ₂	++	+
Balgam ECP	Artmış	Artmış
Balgam cys-LTs	Artmış	Artmış
Balgam IL-13	Normal	+++

FeNO: Ekspiryum havasında nitrik oksit; HA: Histamin;
PGD₂: Prostoglandin D₂; ECP: Eozinofilik katyonik protein;
cys-LTs: Sistein lökotrienler; IL13: İnterlökin-13

hastaların bronş mukoza örneklerinin histopatolojik muayenesinde ise, eozinofilik infiltrasyonun intraepitelyumda ve subepitelyal mukozada lokalize olduğu, subepitelyal bazal membranın kalınlaştığı ve mevcut bulguların şiddetinin astım ile benzer olduğu gösterilmiştir [11,12]. Ek olarak, IL-4, IL-5 ve ECP salınımı, bronşiyal mukozadaki eozinofil degranülasyonu ve ekspirasyon havasındaki nitrik oksit (NO) düzeyleri açısından da astımdan farklı olmadığı gösterilmiştir [11-16]. Sistein lökotrienler (cys-LTs), PGE₂, PGF₂α ve TXB₂ gibi vazoaktif, bronkokonstrüktör ve hava yollarında hasara yol açan mediatörler NAEB ile ilişkili eozinofilik inflamasyonda önemli rol oynamaktadır [13]. Özetle, NAEB'li hastalar ile astımlı hastalar benzer hava yolu inflamasyonuna sahiptir. NAEB'de inflamasyon özellikle alt solunum yollarındadır. Üst solunum yolu semptomlarının daha sık görülmesi eozinofilik inflamasyonun özellikle üst solunum yollarında sınırlı olduğunu düşündürmüştür de nazal eozinofili veya havayolu aşırı duyarlılığı gösterilememiştir [17].

Nonastmatik eozinofilik bronşitli hastalardaki hava yolu inflamasyonu astımla benzerlik göstermesine rağmen mast hücrelerinin bronş duvarındaki lokalizasyonu farklıdır. Astımdan farklı olarak NAEB'de mast hücreleri bronş epitelinde aktive olmaktadır. NAEB'li hastaların bronş fırcalama materyallerinde mast hücre sayısı ve balgamda PGD₂ ile histamin konsantrasyonları astımdan daha yüksektir [11,13]. Astımlı hastaların bronş düz kasında aktive mast hücre sayısındaki artış NAEB'de gösterilememiştir [11,14]. Ayrıca, astımda hava yolu düz kaslarındaki mast hücre sayısı hava yolu aşırı duyarlılığı ile ters orantılıdır. Astım ve NAEB'li hastalar arasındaki hava yolu inflamasyonu ile ilişkili fonksiyonel farklılığı yaratan en önemli anahtar faktör, astımda mast hücrelerinin hava yolu düz kasında aktive olmasına bağlı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ve değişken hava yolu obstrüksiyonudur [18].

KLİNİK ÖZELLİKLER

Nonastmatik eozinofilik bronşit; 2 aydan uzun süre devam eden kronik öksürük, balgamda eozinofili (>%3), hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkili semptomların ve objektif bulguların olmaması (FEV₁/FVC>%70) ve bronş aşırı duyarlılığının gösterilememesi (PC20-FEV₁>16 mg/mL) olarak tanımlanabilir [3,19]. PEF değişkenliği yoktur ve ekspirasyon havasındaki NO düzeyleri artmıştır [12,18]. Öksürük inhale ve/veya oral kortikosteroid tedaviye cevap verir (Tablo 1) [20]. Hastalar genellikle orta yaşlıdır, sigara ve atopi öyküleri yoktur ve tek yakınmaları kronik öksürüktür [2]. İn hale ve/veya oral kortikosteroid tedavi ile öksürüğün şiddeti, balgam eozinofil oranı ve kapsaisine artmış öksürük refleks duyarlılığı (C5<3,9 mM) azalmaktadır. Literatürde mevcut bulgular NAEB'de öksürük refleks duyarlılığının öksürüğe katkıda bulunduğunu göstermektedir ve eozinofilik inflamasyon artmış öksürük refleks duyarlılığı ile birlikte [17,21]. Bununla birlikte, Park ve ark. [22] tarafından gerçekleştirilen ve hastaların uzun dönem takiplerinin yapıldığı bir diğer çalışmada, bir grup hastada asemptomatik dönemde balgam eozinofilisinin (>%3) tekrar ortaya çıkması, NAEB'li hastalarda kronik öksürüğün her zaman eozinofilik inflamasyonla ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

TANI

Nonastmatik eozinofilik bronşit tanısı; kronik öksürüğün diğer sebeplerinin klinik, radyolojik, ve spirometrik ölçümler ile ekarte edilmesi ve alt solunum yollarındaki inflamasyonun değerlendirilmesiyle konur. Hava yolu inflamasyonunu balgam indüksiyon yöntemi ile değerlendirilebilir [23,24]. Son derece basit, güvenilir ve noninvaziv olan bu yöntemle, hipertonic tuzlu su ultrasonik bir nebülizatör yardımı ile verildiğinde gerek yetişkin ve gerekse çocukların %80'inde alt solunum yollarından yeterli balgam elde edilebilmektedir. Hipertonic tuzlu suyun hava yolu epitelinden dışarıya sıvı akışını hızlandırarak, öksürük reseptörlerini stimüle ederek veya mukosilyer klirensi artırarak indüksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bununla birlikte yöntem uygulanamıyor veya sonuç başarısız ise bronş lavajı gibi invaziv yöntemlere başvurmadan önce ekspirasyon havasında NO düzeyleri ölçülebilir. Astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonunun bir göstergesi olarak ekspirasyon havasında NO düzeyleri artmıştır. NO, hastalığın kontrol altında olup olmadığının ve antiinflamatuar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır. NAEB'de NO düzeyleri artmaktadır ve bu artış indükte balgamdaki eozinofil oranı ile korelasyon gösterir. Düşük düzeylerde ölçülen NO seviyelerinin, nonastmatik kronik öksürüklü hastalara yaklaşımda NAEB tanısını dışlayabileceği ileri sürülmekle birlikte NAEB tanısındaki rolü tam olarak kesinleşmemiştir [12,16].

NAEB'İN DOĞAL SEYRİ

Hastalığın seyri ile ilgili bilgilerimiz literatürdeki bir kaç çalışma ile sınırlıdır. NAEB tanısı ile 10 yıl süre ile izlenen 12 hastadan elde edilen ilk veriler, benign ve kendini sınırlayan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir [25]. Bununla birlikte, NAEB tanısı ile en az 1 yıl süre ile izlenen 32 hastanın 3'ünde (%9) tipik semptomlar ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile birlikte astım, 5'inde (%16) fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişmiş, 21 (%66) hastada semptomlar ve/veya hava yolu inflamasyonunun devam ettiği görülmüştür [6]. NAEB'in astımın bir öncüsü olup olmadığını henüz kesinlik kazanmış

değildir. Eğer öncüsü ise hastalığın bu döneminde verilecek etkin bir tedavinin astım prevalansındaki artışı azaltılabileceği düşünülmektedir [26].

Brightling ve ark. [27] tarafından NAEB tanısı ile 2 yıl süre ile izlenen bir olguda fiks hava yolu obstrüksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Olguda inhale kortikosteroid tedavi ile semptomatik iyileşme sağlandığı halde balgam eozinofilisi devam etmiştir. Progresiv, irreverzibl hava akım kısıtlılığının, yetersiz kortikosteroid tedavi sonucu devam eden eozinofilik inflamasyona sekonder gelişen yeniden yapılanmaya bağlı olarak gelişebileceği ileri sürülmektedir [19]. KOAH'lı hastaların %30-40'ının astım öyküsü ve reverzibilite bulgusu olmaksızın balgam eozinofilisi ile seyredildiğini gösteren çalışmalar nedeniyle NAEB'in KOAH'ın bir başlangıcı olabileceği düşünülmektedir [28,29].

TEDAVİ

Nonastmatik eozinofilik bronşitli hastalarda temel tedavi, inhale kortikosteroidleri içeren bir antiinflamatuvar tedavi ve eğer inflamasyon mesleksi maruziyet veya allerjen inhalasyonuna bağlı gelişmiş ise koruyucu önlemlerin alınmasıdır [19]. NAEB'de, 4 hafta süre ile günde iki kez 400 µg budesonide veya eşdeğer dozda flutikazonun semptomlarda düzelme sağladığı ve balgamda eozinofil sayısını belirgin azalttığı gösterilmiştir [1,3,17,19,22,30].

İnhale kortikosteroid tedavi ile semptom kontrolü sağlanmış olgularda tedavinin kesilip kesilmeyeceği henüz açık değildir. Tedavi altında semptomatik düzelme sağlanan olgularda balgam eozinofilisinin tekrarladığı bildirilmiştir [22]. İnhale kortikosteroid tedaviye heterojen yanıt, hastalığın patolojisinde aydınlatılmaya ihtiyaç duyan farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir [31].

Yüksek doz inhale kortikosteroid tedaviye dirençli öksürüğü ve eozinofilik inflamasyonu olan olgularda oral kortikosteroid tedavi gerekebilir [19]. Son yıllarda, lökotrien reseptör antagonistlerinin NAEB tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceği ileri sürülmektedir. Chai ve ark. [30] tarafından gerçekleştirilen bir pilot çalışmada daha önce steroid kullanmamış hastalarda inhale kortikosteroid (400 µg/gün) ile birlikte verilen montelukastın (10 mg/gün), yüksek doz (800 µg/gün) inhale kortikosteroid tedavisi ile benzer antitüsitif ve antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiş ve NAEB patogenezinde cys-LTs'in olası rolü vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, nonastmatik eozinofilik bronşit hava yollarının eozinofilik infiltrasyondan zengin kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Hastalarda akciğer grafisi ve spirometrik ölçümler normaldir ve hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığının bulguları yoktur. Astıma benzer hava yolu inflamasyonu olmakla birlikte, bronş duvarında mast hücre infiltrasyonunun lokalizasyonu farklıdır. Öksürük inhale kortikosteroid tedaviye cevap verir. Bununla birlikte, hastalığın doğal seyrinde irreverzibl hava akım kısıtlılığı ve astım gelişebileceği, hatta asemptomatik dönemde balgam eozinofilisinin devam edebileceği bildirilmiştir. Bu durum, NAEB ile ilişkili öksürük inflamasyonu ilgili diğer noninvaziv belirteçlerin rolünü ve diğer tedavilerin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis G, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: Examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32. [CrossRef]
2. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8. [CrossRef]
3. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10. [CrossRef]
4. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, et al. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6. [CrossRef]
5. Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003;97:695-701. [CrossRef]
6. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601. [CrossRef]
7. Krakowiak AM, Dudek W, Ruta U, Palczynski C. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup Med* 2005;55:396-8. [CrossRef]
8. Ogawa H, Fujimura M, Heki U, et al. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to bucillamine. *Respir Med* 1995;89:219-21. [CrossRef]
9. Di Stefano F, Di Giampaolo L, Verna N, Di Gioacchino M. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007;62:368-70. [CrossRef]
10. Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, et al. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005;60:1542-4. [CrossRef]
11. Gibson PG, Zlatic K, Scott J, et al. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:320-6. [CrossRef]
12. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-32. [CrossRef]
13. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Crit Care Med* 2000;162:878-82. [CrossRef]
14. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705. [CrossRef]
15. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Th2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:899-905. [CrossRef]
16. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134:990-5. [CrossRef]
17. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-6. [CrossRef]
18. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010;188:13-7. [CrossRef]
19. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:116-21. [CrossRef]
20. Gibson PG, Hargreave FE, Gabardo GA, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: Examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroids. *Clin and Exp Allergy* 1994;25:127-32. [CrossRef]
21. Songür N, Fujimura M, Kamio Y. Comparison between tidal breathing and dosimeter methods in assessing cough receptor sensitivity to capsaicin. *Respirology* 2005;5:337-42.
22. Park SW, Lee YM, Jang AS, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest* 2004;125:1998-2004. [CrossRef]

23. Fujimura M, Songur N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic non-productive cough. *J Asthma* 1997;34:119-26. [\[CrossRef\]](#)
24. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, et al. Sputum induction. *Eur Respir Journal* 2002;37:3-8.
25. Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, et al. Eosinophilic bronchitis [letter]. *Lancet* 2001;358:1104. [\[CrossRef\]](#)
26. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82. [\[CrossRef\]](#)
27. Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, et al. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30. [\[CrossRef\]](#)
28. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Cai C, He M, Zhong S, et al. Add-on montelukast vs double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: A pilot study. *Respir Med* 2012;106:1369-75. [\[CrossRef\]](#)
31. Gonlugur U, Gonlugur TE. Eosinophilic Bronchitis without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:1-5. [\[CrossRef\]](#)