

Astmatik Olmayan Eozinofilik Bronşit

Nejla Songür

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Astmatik olmayan eozinofilik bronşit (NAEB) hava yollarının eozinofilik infiltrasyondan zengin, kronik inflamatuvar hastalıklarından birisidir. Kronik öksürük yakınması ile başvuran hastaların %10-15'inde görülmektedir. Üç aydan uzun süreli öksürük yakınması olan, ancak birlikte dispne, wheezing, disfaji, hemoptizi ve post nazal akıntı yakınmaları olmayan hastalarda kronik öksürük sebepleri içerisinde NAEB düşünülmelidir. Etiyopatogeneizde hava yolu inflamasyonuna ek olarak atopi, sigara, mesleki faktörler, alerjenler ve sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Fizik muayenede akciğer sesleri normaldir. Laboratuvar tetkiklerinde solunum fonksiyon testleri, metakoline bronş cevabı normal olup, günlük PEF değişkenliği yoktur. NAEB hastalarda tanıyı koymada en önemli inceleme yöntemi, balgamda eozinofil oranının arttığına gösterilmesidir. Öksürük inhale kortikosteroidlerin düzenli kullanımı ile düzelir. İhtiyaç duyan vakalarda oral kortikosteroidler kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Eozinofilik bronşit, kronik öksürük, tanı

Toraks Dergisi, 2000;1(3):77-80

ABSTRACT

Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis

Nonasthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) is a chronic inflammatory disease of the airways which consists of mostly eosinophilic infiltration. It has been observed in 10-15% of patients presenting with a chronic cough. It should be considered as a cause of chronic cough when patients complain of chronic cough persisting more than three months. However, the cough is not associated with wheeze, dyspnea, haemoptysis, dysphagia or postnasal drip. The factors responsible for the etiology and pathogenesis are smoking, atopy, allergens, occupational factors and cytokines in addition to eosinophilic airway inflammation. Physical examination findings are normal. Laboratory studies reveal normal spirometry, normal methacholine airway responsiveness and no PEF variability. The gold standard for diagnosis of NAEB is an increased eosinophil ratio in sputum. Cough can resolve with inhaled corticosteroids. Oral corticosteroids can be used in some cases.

Key words: Eosinophilic bronchitis, chronic cough, diagnosis

Eozinofilik hava yolu inflamasyonu, astımın karakteristik bir özelliği olup astımlı hastalardaki bronşiyal hiperreaktivite ve diğer fonksiyonel anormalliklerden sorumlu tutulmaktadır [1].

Son yıllarda, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun astım dışında hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaksızın astmatik olmayan eozinofilik bronşitte (NAEB), atopik öksü-

rükte (eozinofilik trakeobronşit), sigara içen kronik bronşitli hastalar ve gastroözofageal reflü gibi klinik durumlarda da görülebildiği bildirilmektedir [2,3,4,5].

Astmatik olmayan eozinofilik bronşit (NAEB), hava yollarının eozinofilik infiltrasyondan zengin, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik öksürük yakınması ile başvuran hastaların %10-15'inde görülmektedir [6,7]. Literatürde "*eosinophilic bronchitis without asthma*" "*chronic cough responsive to inhaled corticosteroids*" olarak da isimlendirilmektedir [2,8].

İlk kez 1989 yılında Gibson, 3 aydan uzun süreli kronik öksürüğü olan, ancak solunum fonksiyon testleri ve metakoline bronşiyal yanıtı normal olan bir hasta grubuna dikkat

Yazışma adresi:

Dr. Nejla Songür

Turan Güneş Bulvarı 43/18 Çankaya - Ankara 06550

Telefon: 0312-441 15 55

Faks: 0312-467 06 09

E-posta: ysongur@hotmail.com

çekmiştir [2]. Hastaların balgam eozinofil ve metakromatik hücre oranları astımlı hastalara benzerlik göstermekteydi. "Eosinophilic bronchitis without asthma" ile bildirilen hastaların çoğunda deri testleri pozitif iken, tümünde serum immünoglobulin konsantrasyonları normal sınırlarda bulunmuş ve inhale kortikosteroidlerle öksürüğün iyileştiği saptanmıştır. Gibson'un ilk raporundan sonra, günümüze kadar yapılan çalışmalarda NAEB'in nadir bir hastalık olmadığı anlaşılmış ve etiopatogeneze yönelik çalışmalar yapılmıştır.

ETİYOPATOGENEZ

Eozinofilik hava yolu inflamasyonunun etiolojisi henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, astıma benzer bir mekanizmayla geliştiği düşünülmektedir. Atopi astımlılarda olduğu gibi hastaların ancak belli bir bölümünde (veya yarıdan azında) saptanmaktadır [7]. Akriyatların eozinofilik bronşitin gelişimine yol açan mesleki faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir [9].

NAEB'li hastalarda eozinofilik inflamasyon ile öksürük gelişimi arasındaki mekanizma henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, vurgulanması gereken özelliği, eozinofilik inflamasyonun, hava yolu obstrüksiyonuna ve bronş aşırı duyarlılığına yol açmamasıdır. Öksürük inhale kortikosteroid tedavisiyle düzelmektedir. NAEB hastalarda günlük PEF değişkenliği yoktur. Direkt (metakolin, histamin) ve indirekt (AMP, hipertonic NaCl) uyarılara hava yollarının yanıtı normal sınırlar içerisinde [8]. Hastalarda eozinofilik inflamasyona rağmen bronşiyal hiperreaktivite saptanamamaktadır. Mevcut bulgularla bu çelişkili durumu açıklamak mümkün değildir [8,10].

Astımlı hastalarda eozinofilik bronşitin Th2 lenfositlerden salınan IL5, GM-CSF gibi sitokinlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu sitokinler, eozinofillerin gelişmesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynarlar [11,12]. NAEB'li hastalarda da, astımlı hastalara benzer olarak IL5 ve GM-CSF'nin BAL hücrelerinde gösterilmesiyle sitokin gen ekspresyonunun bronşiyal hiperreaktivitesi olan ve olmayan hastalarda farklı olmadığı ileri sürülmüştür [13]. Bu sonuçlar, hava yolu inflamasyonu ve hava yolu hiperreaktivitesinin ayrı genetik kontrol altında geliştiği görüşünü desteklemektedir [14].

ÖKSÜRÜK-BRONKOKORSTRİKSİYON İLİŞKİSİ

Astımlı hastalarda öksürüğün hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak geliştiği ve öksürük reseptörlerinin lokal bronkokonstrüksiyonla uyarıldığı ilk kez Salem ve Aviado tarafından bildirilmiştir [15]. Bronkodilatör tedavinin öksürüğün tek semptom olduğu astımlı hastalarda etkili olması ve

bu hastalarda öksürük reseptör duyarlılığının normal olduğunun gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir. Diğer yandan, öksürüğün bronkokonstrüksiyondan bağımsız olarak ortaya çıktığını ve öksürük reseptör duyarlılığı ile bronşiyal reaktivitenin birbirinden bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [4,16,17]. NAEB'li hastalarda, öksürüğün yalnızca inhale kortikosteroidlere cevap verdiği ve bronkokonstrüksiyondan bağımsız olarak ortaya çıktığı gösterilmişse de, öksürük reseptör duyarlılığının düzeyini gösteren çalışmalar mevcut değildir.

HANGİ HASTALARDA NAEB

DÜŞÜNÜLMELİDİR?

Üç aydan uzun süreli öksürük yakınması olan, ancak birlikte dispne, wheezing disfaji, hemoptizi ve postnazal akıntı yakınmaları olmayan, sigara kullanmayan hastalarda kronik öksürük nedenleri arasında NAEB düşünülmelidir. Hasta son 8 haftada üst solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş olmalı, öksürüğe neden olabilecek ilaç kullanma (ACE inhibitörü) ve kronik akciğer hastalığına yol açan meslek hastalığı öyküsü bulunmamalıdır. Fizik muayenede akciğer sesleri normaldir. Laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. NAEB'li hastalarda laboratuvar bulguları

Solunum fonksiyon testi	FEV ₁ > beklenenin %80'i FEV ₁ /FVC > %75
Metakoline cevap	PC 20-FEV ₁ > 8 mg/ml
Günlük PEF değişkenliği	< %10
Bronkodilatöre cevap	< %10
Balgamda eozinofil	> %3
Akciğer grafisi	Normal

NAEB düşünülen hastalarda tanı koymada en önemli inceleme yöntemi, balgamda eozinofil oranının arttığına gösterilmesidir. Ancak, her zaman yeterli balgam spontan olarak elde edilemeyebilir. Son yıllarda, bu tür hastalara yaklaşımda basit ve çok faydalı bir yöntem olan, klinikte daha sık kullanılmaya başlanan balgam indüksiyonu NAEB için de uygulanmaktadır [4,18,19]. NAEB tanısında uygulanabilecek en kısa ve pratik yaklaşım, balgamda eozinofil artışının gösterilmesi ile birlikte öksürüğün inhale kortikosteroid tedavisi ile düzeldiğinin gösterilmesidir.

AYIRICI TANI

Üç aydan uzun süreli kronik öksürük yakınması ile başvuran ve balgam eozinofili gösterilen bir hastada, solunum fonksiyonları normale ve bronşiyal hiperreaktivite gösterilememişse NAEB ile birlikte atopik öksürük (*eosinophilic tracheobronchitis with airway cough hypersensitivity*), öksürük varyant astım (*cough variant asthma*)da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Atopik öksürük, kronik öksürük patolojisinde yeni bir antitedir. İlk kez Dr. Fujimura tarafından atopik özelliklere sahip, 8 haftadan daha uzun süreli prodüktif olmayan öksürük yakınması olan hastalarda saptanmıştır. Hastaların indüksiyon yöntemi ile elde edilen balgam örneklerinde eozinofili mevcuttur. Solunum fonksiyonları ve metakoline bronş yanıtı normal sınırlardadır. BAL sıvısında eozinofil artışı gösterilemezken, trakea ve bronş biyopsilerinde subepitelial eozinofil infiltrasyonu mevcuttur ve inhale *kapsaisine* öksürük yanıtı artmıştır [4,16,20]. Atopik öksürüğü olan hastaların birçok klinik ve fizyopatolojik özelliği NAEB'li hastalara benzemektedir. Atopik öksürüklü hastalarda yaptığımız çalışmalarda, öksürük reseptör duyarlılığının arttığını ve eozinofilik infiltrasyonun trakea ve bronşlarda subepitelial alanda olduğunu ve bu hastalarda küçük hava yollarının tutulmadığını saptadık [20]. Ancak bu öksürük tipinin Japonya dışında mevcut olup olmadığı bilinmemektedir.

Bilindiği gibi öksürük, astımın tek ve en önemli bulgusu olabilir. Öksürük varyant astım olarak bilinen bu öksürük tipinin bronşiyal hiperreaktivite ile birlikteliği bildirilse de, bu konuda yapılan diğer çalışmalarda, metakolin provokasyon testinin normal olduğu öksürük varyant astım olgularında gösterilmiştir [4,17,21,22].

TEDAVİ

NAEB hastalarda öksürük, inhale kortikosteroidlerin düzenli kullanımı ile düzelir. İnhal kortikosteroid tedavisiyle balgam eozinofil oranı da anlamlı biçimde azalmaktadır. İhtiyaç duyulan vakalarda oral kortikosteroidler kullanılabilir. Kortikosteroidlere klinik yanıtın 2 ila 3 hafta içerisinde ortaya çıktığı bildirilmektedir.

SONUÇ

NAEB'li hastaların tanınması önemlidir, çünkü etkili bir tedavisi mümkündür. Klinik uygulamada, kronik öksürüklü hastalar arasında NAEB'li hastalar yeterince tanınmamaktadır. Hastalar başvuruları öncesinde genellikle kortikosteroid kullanmakta ve klinik yanıt alındığından ileri

araştırmalar yapılmadan astım hastası olarak kabul edilmektedirler.

Kortikosteroidlerin tedaviye geç kalınmaksızın başlanması, bu olguların, astımlı hastalarda olduğu gibi, daha iyi bir prognoza sahip olmasını sağlayabilir [23].

21. yüzyıla girdiğimiz şu günlerde NAEB ile ilgili yapılan çalışmalar, astım ve öksürük fizyopatolojisi ile ilgili bilgilerimizi geliştirmeye ve şekillendirmeye devam etmektedir. Ancak, bu hastalarda eozinofilik inflamasyonun lokalizasyonu, yoğunluğu ve aktivasyonunun derecesi ve öksürük reseptör duyarlılığı ile ilgili araştıracağımız ve yanıt bulacağımız daha çok soru işareti olduğu inancındayım.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1013-26.
2. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-48.
3. Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:308-17.
4. Fujimura M, Songür N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J Asthma* 1997;34:119-26.
5. McGarvey LP, Forsythe P, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings in patient with chronic nonproductive cough. *Eur Respir J* 1999;13:59-65.
6. Carney IK, Gibson PG, Murnee-Allen K, et al. A systematic evaluation of mechanism in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:211-16.
7. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
8. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32.
9. Lemiere C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:852-53.
10. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-69.
11. Ohnishi T, Kita H, Weiler D, et al. IL5 is the predominant eosinophil-active cytokine in the antigen-induced pulmonary late-phase reaction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:482-89.
12. Robinson DS, Hamid Q, Ying Sticopolous A, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
13. Gibson PG, Zlatic K, Scott J, et al. Chronic cough resembles asthma with IL5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 320-26.
14. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma: bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
15. Salem H, Aviado DM. Antitussive drugs. *Am J Med Sci* 1964;247:585-88.
16. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: In view of effect of bronchodilator therapy. *J*

- Asthma 1994;31:463-72.
17. Fujimura M, Sakamoto M, Kamio Y, Matsuda T. Effects of methacoline-induced bronchoconstriction and procetamol-induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 1992;4:441-45.
 18. Frederick E.H, Richard L. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S53-57.
 19. Pin İ, Gibson PG, Kolendowich R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47: 25-9.
 20. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic nonproductive cough. *Clin Exp Allergy* 2000;30:41-7.
 21. Carrao WM, Braman SS, Irwin SS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Eng J Med* 1979; 330: 63.
 22. Fujimura M, Sakamoto S, Matsuda T. Bronchodilator resistive cough in atopic patients: Bronchial reversibility and hyperresponsiveness. *Int Med.* 1992;31:447-52.
 23. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al. Effect of early late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.