

Propiltiourasilin Neden Olduğu Eozinofilik Plevral Efüzyon

Dr. Gülşah GÜNLÜOĐLU¹, Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA¹,
Dr. Sedat ALTIN¹, Dr. Nur BÜYÜKPINARBAŞILI²

¹ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniđi

² Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul
e-mail: ecetinkaya@superonline.com

ÖZET

Eozinofilik plevral efüzyonlar (EPE), plevral boşlukta hava ya da kan olmaksızın total hücre sayısının %10'dan daha fazlasını eozinofillerin oluşturduğu efüzyonlardır. İlaçlar, EPE'un nadir nedenleridir. Propiltiourasil (PTU)'in, EPE'a neden olduğunu bildiren çok az sayıda yayın mevcuttur. PTU'e bağlı EPE'lu bir olguyu çok nadir görülmesi nedeniyle yayınlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik plevral efüzyon, propiltiourasil.

SUMMARY

Eosinophilic pleural effusions (EPE) are the effusions containing >10% eosinophils in the absence of blood or air in the pleural cavity. Drugs are the rare causes of EPEs. There are few reports blaming Propiltiourasil (PTU) as the cause of EPEs. In this report, a case of EPE due to PTU treatment is presented.

Kırkdört yaşında mobilya döşemeciliğiyle uğraşan erkek hasta, bir aydır devam eden nefes darlığı, kilo kaybı, kuru öksürük ve terleme şikâyetleri ile başvurdu. Hasta, yaklaşık iki aydır hipertiroidizm tanısıyla günde 150 mg propiltiourasil (PTU) ve 80 mg propranolol kullanmaktaydı. Travma anemnezi ya da venöz tromboembolizm için risk faktörü yoktu. Soygeçmişinde babasının karaciğer kanseri nedeniyle öldüğü, annesinde serebrovasküler hastalık ve ağabeyinde akciğer tüberkülozu bulunduğu öğrenildi. Yirmibeş paket yıllık sigara içen hasta son bir aydır sigarayı bırakmıştı.

Fizik muayenesinde; arter kan basıncı 100/80 mm/Hg, Nb: 102 /dakika idi. Tiroid difüz olarak büyümüşü, periferik lenfadenopati yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, kalp tepe atımı dakikada 110 ve aritmikti. Solunum sistemi mu-

ayenesinde dakikadaki solunum sayısı 20 olup, perküsyonla sağ orta alt alanda matite mevcuttu. Bu alanda vibrasyon torasik azalmıştı. Oskültasyonda; her iki tarafta solunum sesleri kaba idi ve sağ orta-alt alanda solunum sesleri alınamıyordu. Kan sayımında, hematokrit düzeyi %30.6, hemoglobin düzeyi 10.4 g/dL, beyaz küre sayısı 9700/dl, eozinofil oranı %18.8 olarak bulundu. Sedimentasyon hızı saatte 87 mm idi. Kan biyokimyasında, CRP düzeyi 31.7 mg/L, LDH düzeyi 220 IU/L olarak saptandı. Oda havasında alınan arter kan gazı analizinde pH 7.41, PaCO₂ 39 mmHg, PaO₂ 72 mmHg idi. EKG'de hızlı ventrikül yanıtı atrial fibrilasyon gözlemlendi. Postero-anterior göğüs röntgenogramında her iki hilus dolgun olup, sağ alt alanda 5. ön kot hizasından itibaren kalp ve diafragma konturunu silen, kosto-diafragmatik sinüsü kapatan, mediale doğru konkav hat çizen yoğunluk artışı mevcuttu.

Fizik muayene bulguları ve radyolojik bulgularla sağda plevral efüzyon bulunduğu düşünülen hastaya tanısal torasentez yapıldı. Torasentezle seröfibrinöz karakterde sıvı alındı. Sıvının LDH ve amilaz düzeyleri sırasıyla, 758 IU/L ve 55 IU/L olup, pH düzeyi ise 7.34 idi. Plevral mayii Light'ın kriterlerine göre değerlendirildiğinde eksuda vafındaydı. Sıvının hücresel komponentlerinin %80'ini polimorf nüveli lökositler, %10'unu lenfositler ve %10'unu da eozinofiller oluşturuyordu. Bakteri görülmedi. Asido-rezistan bakteri saptanmadı. Non-spesifik ve spesifik kültürlerde üreme olmadı. Yapılan tüberkülin deri testinde 10 mm çapında endurasyon oluştu. Pulmoner emboli yönünden düşük klinik olasılık bulunması nedeniyle buna yönelik ileri tetkik yapılmadı.

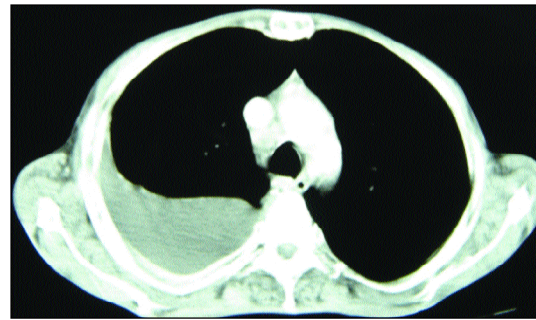
Bu bulgularla, toplumdan kazanılmış pnömoni ve parapnömonik efüzyon ön tanısıyla hastaya ampirik olarak günde 4 g parenteral Sulbaktam-Ampisilin antibiyoterapisi başlandı ve hasta takibe alındı.

Tedavinin ikinci haftasında hastanın kuru öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetleri devam etti. Sedimentasyon ve serum CRP değerle-

rinde başlangıca göre artış saptandı. Radyolojik olarak iki taraflı hiler dolgunluğun bulunuyor olması ve plevral mayide takipte progresyon izlenmesi üzerine istenen kontrastlı bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BT)'nde; sağda masif plevral efüzyon ile, sağ üst ve alt paratrakeal, subkarinal ve prevasküler 1-1.5 cm çaplı lenfadenomegaliler tespit edildi (Resim 1).

Tekrarlanan torasentezde sıvıda eozinofili devam etmekle birlikte lenfosit hâkimiyetinin oluşması üzerine kapalı plevra biyopsi yapıldı. Biyopsi materyalinin patolojik incelemesi sonucunda, eozinofillerin yoğun olarak bulunduğu, kısmen abseleşmeler gösteren aktif kronik iltihap görüldü. Alınan plevral mayi örneğinde adenoazin deaminaz (ADA) düzeyi 42 U/L (0-40) olarak saptandı. Plevra sıvısı ve biyopsi örneklerinin bakteri, mantar ve mikobakteri kültürlerinde üreme olmadı.

Hastanın tüberkülozla temas hikâyesine rağmen, tüberküloz plöreziyi destekleyecek bulgunun olmaması nedeniyle tüberküloz plörezen, non-spesifik tedaviye rağmen klinik, laboratuvar ve radyolojik cevabın olmaması nedeniyle de toplum kökenli plöropnömoniden uzaklaştırıldı. Asbest maruziyetinin olmaması asbeste bağlı plörezen, pulmoner emboli için risk faktörlerinin olmaması ve düşük klinik olasılık nedeniyle EPE yapabilecek nedenler arasında sayılan pulmoner emboliden uzaklaştırıldı. Mediastinal, patolojik boyutta lenfadenomegali varlığı nedeniyle, Hodgkin lenfomayı dışlamak amacıyla, mediastinal lenf nodu örnekle-



Resim 1. Sağda plevral effüzyon, sağ alt paratrakeal LAM.

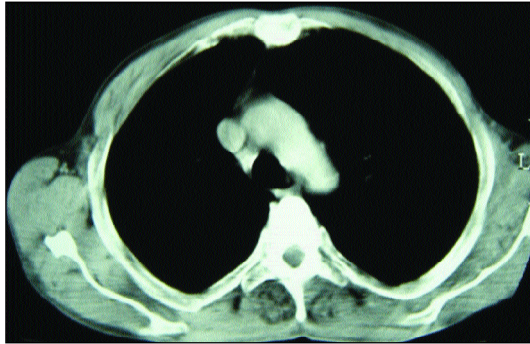
lenmesi için, aynı seansta plevra biyopsisi de yapılmak üzere hastaya video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) uygulandı. Cerrahi parietal pleural biyopsinin histopatolojik incelemesinde eozinofillerden zengin mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu saptanırken, çıkarılan paratrakeal lenf nodunda reaktif hiperplazi ve antrakoz tespit edildi.

Tüm bu tanısal işlemlere rağmen pleural hastalığı açıklayacak bir neden bulunamadı. Bunun üzerine hastada ilaç ilişkili pleural efüzyon gelişmiş olabileceği düşünüldü ve endokrinoloji ile konsültasyon sonucu propycil tedavisi kesildi.

Bir ay sonra alınan göğüs röntgenogramında pleural efüzyonun tamamen kaybolduğu görüldü, periferik kan eozinofilisi ve saatlik sedimentasyon hızında düşme saptandı. Bir yıllık izlemde hastanın şikâyetlerinde ve pleural efüzyonda tekrarlamaya gözlenmedi. Kontrol amacıyla çekilen toraks BT'de efüzyon ya da ek patoloji saptanmadı (Resim 2). Bunun üzerine gelişen bu EPE'nin PTU kullanımına bağlı olduğuna karar verildi.

TARTIŞMA

Pleural sıvıda eozinofil oranının total hücre sayısının %10'u ya da daha fazla olması, eozinofilik pleural efüzyon (EPE) olarak tanımlanır (1). EPE genellikle pleural boşluğa hava ya da kan girdiğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. İlk torasentez işlemi sırasında pleural sıvıda eozinofil yokken takip eden işlemler sırasında alınan sıvıda belirgin



Resim 2. Bir yıl sonraki kontrol BT: Sağdaki sıvı tamamen gerilemiş ve sağ alt paratrakeal LAM'larda gerileme.

eozinofili görülebilir. Bu da boşluktaki olası kan ya da havaya bağlıdır. Plevral boşlukta kan veya havanın olmadığı EPE durumunda olası tanılar; asbestoz, paragonimiyazis, Churg-Strauss sendromu ya da ilaca bağlı plözilerdir (2). Hodgkin hastalığı dışındaki malignansilerde EPE gelişmesi çok nadirdir (3). Parapnömonik efüzyonda da eozinofili izlenebilir ve bu iyi bir prognostik faktör olarak değerlendirilir. Eksuda vasıflı pleural efüzyonlu 152 hastayı içeren bir seride 16 (%18) hastada eozinofilik sıvı saptanmış olup, eozinofilik pleural sıvının en yaygın nedeni de pnömoni (%37.5) olarak bildirilmiştir (4).

İlaçlar pleural efüzyonun çok nadir nedenlerinden olup, bu pleural reaksiyonların çoğu parenkimal anormalliklerle birlikte. Semptomlar bazen akutur. Örneğin; üşüme, ateş, öksürük ve dispne, sorumlu ilacı aldıktan sonraki saatler ve günler içinde gelişebilir. Bu tip akut reaksiyonlar genellikle medikasyona duyarlı hastaların ilacı ilk kullanımlarında oluşur. Akut plöropulmoner reaksiyonlar sıklıkla kan ve pleural sıvıda eozinofiliyle birlikte. Dantrolen, nitrofurantoin, bromokriptin gibi ilaçların eozinofilik pleural efüzyona neden olduğu gibi hem pleural hem de periferik eozinofiliye neden olurlar (5). Eğer ilaç kullanımı devam ederse kronik sendrom oluşabilir. Klinikte ilaç reaksiyonunun gerçek tanısını koymak oldukça zordur. İlaç reaksiyonu ile ilişkili etkili laboratuvar testleri de mevcut değildir. Bununla birlikte tanı koymak önemlidir çünkü ilacın kesilmesiyle pleural hastalık spontan geriler ve ek tedaviye ihtiyaç kalmaz (6).

Propiltiourasil'in nadir de olsa alveoler hemoraji yapabildiği bildirilmiştir (7). Miyazonao ve arkadaşları, PTU'ya bağlı olduğunu düşündükleri iki interstisyel pnömonili vaka yayınlamışlardır (8). Graves hastalığı nedeniyle biri altı aydır, diğeri üç haftadır PTU kullanan hastalarda tespit edilen interstisyel pnömoni ilacın kesilmesi ve steroid tedavisi ile tamamen düzelmiştir. Literatürde PTU'ya bağlı izole eozinofilik plöritis ile ilgili ise sadece iki olgu sunumu mevcuttur (9,10). Middleton ve arkadaşları,

Graves oftalmopati nedeniyle PTU tedavisi altında iken eozinofilik plöritis gelişen bir hastada, eozinofilik plevral efüzyon yapan en yaygın nedenleri dışladıktan sonra, ilacın kesilmesiyle semptomların ve plöritisin düzeldiğini göstermişlerdir (9). PTU almakta olan bu olgunun da, bizim hastamızda olduğu gibi, pnömoni tedavisine rağmen semptomları ve radyolojik bulguları progresyon göstermiştir. Yapılan kapalı plevra biyopsisinde eozinofillerin baskın olduğu kronik inflamasyon tespit edilmiştir. Şen ve arkadaşlarının çalışmasında ise, Graves hastalığı nedeniyle PTU alan hastada, ilacın kesilmesi ve steroid tedavisi ile düzelen, ilaca yeniden başlanmasıyla tekrarlayan eozinofilik plevral efüzyon, diğer nedenler dışlanınca PTU'ya bağlanmış, ilacın kesilmesi sonrası efüzyon tekrarlamamıştır.

PTU ve eozinofilik plöritis arasındaki ilişki bizim vakamızda da kesin olarak ispatlanamamıştır. Ancak tüm girişimsel işlemlere rağmen başka spesifik tanıya ulaşılamaması ve PTU alımı sırasında progresif şekilde artan plevral sıvı ve serum eozinofilisinin ilaç kesildikten sonra kaybolması, ilaç ilişkili plöritis olasılığını kuvvetlendirmiştir.

PTU'ya bağlı eozinofilik efüzyonun tedavisinde sadece ilacın kesilmesi yeterli gibi görünse de, Şen ve arkadaşlarının çalışmasında steroid tedavisinin efüzyonun gerilemesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bizim hastamızda ise, sadece ilacın kesilmesiyle, hiçbir ek tedavi gerekmeden efüzyon sekel bırakmadan iyileşmiş ve yeniden efüzyon gelişmemiştir. Bu nedenle biz, bu hastalarda steroid tedavisinin gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

PTU, eozinofilik plevral efüzyonun muhtemel nedenlerinden biri olarak akılda tutulmalıdır. Bunun bilinmesi, hekime klinik avantaj sağlamanın yanında, daha ileri tanı testlerinin neden olabileceği morbiditenin ve ekonomik kaybın azalmasına yardımcı olur.

KAYNAKLAR

1. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
- 20 Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-81
3. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. In: Murray JF and Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 2145-63.
4. Zablockis R, Nargela R. Diagnostic value of pleural fluid cytologic examination. *Medicina (Kaunas)*. 2002; 38: 1171-8.
5. Geller M, Flaherty DK, Dickie HA, Reed CA. Lymphopenia in acute nitrofurantoin pleuropulmonary reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 445-8.
6. Winterbuer RH. Non malignant pleural effusions. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998: 1422.
7. Hadjiangelis NP, Harkin TJ. Propylthiouracil-related diffuse alveolar hemorrhage with negative serologies and without capillaritis. *Respir Med* 2007; 101: 865-7.
8. Miyazono K, Okazaki T, Uchida S, et al. Propylthiouracil-induced diffuse interstitial pneumonitis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1764-5.
9. Middleton KL, Santella R, Couser JJ Jr. Eosinophilic pleuritis due to propylthiouracil. *Chest* 1993; 103: 955-6.
10. Sen N, Ermis H, Karatasli M, et al. Propylthiouracil-Associated Eosinophilic Pleural Effusion: A Case Report. *Respiration* 2007; 74: 703-5.