5. Eozinofilik Akciğer Hastalıkları

Doç. Dr. Fatma DEMİRCİ ÜÇSULAR

SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Eozinofilik akciğer hastalıkları (EAH), akciğer parankimi, hava yolları veya alveollerde eozinofilik inflamasyonla karakterize, etiyoloji ve klinik özellikleri bakımından heterojen bir hastalık grubudur. Eozinofiller normal konak savunmasında görev almakla birlikte, aşırı veya kontrolsüz aktivasyonları sonucunda granül proteinleri, sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediyatörlerin salınımına bağlı olarak akciğer dokusunda inflamasyon, hasar ve yeniden yapılanmaya neden olabilir. Pulmoner eozinofili; periferik kan eozinofilisi, bronkoalveoler lavajda (BAL) eozinofil artışı veya akciğer dokusunda eozinofilik infiltrasyon ile gösterilebilir ve periferik kan eozinofilisinin bulunmaması pulmoner eozinofiliyi dışlamaz. EAH; enfeksiyonlar, ilaçlar ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz/mikoz gibi sekonder nedenlerin yanı sıra akut ve kronik eozinofilik pnömoni, eozinofilik granülomatozislipolianjiit (EGPA) ve hiper eozinofilik sendrom (HES) gibi primer hastalıkları içerir. Klinik ve radyolojik bulgular çoğunlukla özgül olmadığından tanı; ayrıntılı klinik ve epidemiyolojik öykü, periferik kan eozinofilisi, BAL incelemesi, serolojik ve mikrobiyolojik testler, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve gerektiğinde histopatolojik değerlendirme birlikte kullanılarak konulur. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi hastalıkların tanısal değerlendirmesinde önemli olmakla birlikte, radyolojik bulgular çoğu zaman tek başına yeterli değildir. Eozinofilik akciğer hastalıklarının patogenezinde özellikle tip 2 (T2) inflamasyon ve IL-5, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler önemli rol oynar. Tedavinin temelini hastalığın nedenine ve organ tutulumunun şiddetine göre sistemik glukokortikoidler, enfeksiyona yönelik tedaviler, antifungal ajanlar ve immünsüpresif tedaviler oluşturur. Relapslı, steroid-bağımlı veya refrakter hastalıklarda anti-IL-5/IL-5 reseptörü, anti-IgE ve anti-IL-4 reseptörü gibi hedefe yönelik biyolojik tedaviler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle CEP, ABPA/ABPM ve eozinofilik bronşiyolit gibi hastalıklarda biyolojik tedavilerin kanıt düzeyi halen sınırlıdır. Bu bölümde eozinofilik akciğer hastalıklarının patogenezi, etiyolojisi, tanısal yaklaşımı, radyolojik ve laboratuvar özellikleri, klinik alt tipleri, tedavi seçenekleri ve güncel biyolojik tedaviler güncel literatür eşliğinde ele alınmaktadır.

GİRİŞ

Eozinofiller, normal koşullarda konak savunmasında rol alan granülositik lökositler olmakla birlikte, kontrolsüz veya aşırı aktive olduklarında akciğerde belirgin inflamasyon ve doku hasarına yol açabilen hücrelerdir (1,2). Aktivasyon sonrasında granül proteinleri, sitokinler ve diğer proinflamatuvar mediyatörleri salgılamaları, özellikle tip 2 (T2) inflamatuvar yanıtın güçlenmesine ve eozinofil aracılı doku hasarı ile yeniden yapılanmaya neden olur (3). Periferik kan eozinofilisi; mutlak kan eozinofilisi (> $0,5x10^9$/L), relatif kan eozinofilisi (diferansiyel sayımda > %6) veya hem mutlak hem relatif eozinofili (mutlak > $0,5x10^9$/L ve > %6) şeklinde ortaya çıkabilir. Mutlak periferik kan eozinofilisi; hafif eozinofili (0,5-1,49$x10^9$/L), orta derecede hipereozinofili (1,5-5,0$x10^9$/L) ve ağır hipereozinofili (> 5,0$x10^9$/L) şeklinde sınıflandırılmaktadır (4,5).

Eozinofilik akciğer hastalıkları (EAH), akciğer dokusu, hava yolları veya alveollerde eozinofilik inflamasyonun bulunduğu heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar; etiyoloji, klinik prezentasyon, radyolojik ve histopatolojik bulgular, prognoz ve tedavi açısından belirgin farklılık gösterir. Pulmoner eozinofili; periferik kan eozinofilisi, bronkoalveoler lavajda (BAL) eozinofil artışı veya akciğer biyopsisinde eozinofilik infiltrasyon şeklinde gösterilebilir ve periferik kan eozinofilisi her zaman pulmonereozinofiliye eşlik etmeyebilir (6-8). Bazı olgularda tanı BAL veya akciğer dokusunda eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesine dayanır. Epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte EAH'ınözgül olmayan klinik ve radyolojik prezentasyonları nedeniyle gerçek sıklığının olduğundan daha düşük olduğu ve tanı geciktiğinde ciddi sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir (9).

ETİYOLOJİ

Günümüzde eozinofilik akciğer hastalıkları, nedeni bilinen (sekonder) ve bilinmeyen durumlar (primer) olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder EAH arasında paraziter enfeksiyonlar, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), ilaçlara bağlı hastalıklar, primer EAH ise akciğerle sınırlı hastalıklar ve sistemik hastalıklar şeklinde ayrılmaktadır. Akciğerle sınırlı grupta akut eozinofilik pnömoni (AEP) ve kronik eozinofilik pnömoni (KEP) bulunurken, sistemik grupta eozinofilik granülomatozispolianjiit (EGPA) ve hipereozinofilik sendrom (HES) yer almaktadır (Tablo 1) (10-12).

Enfeksiyon Kaynaklı Nedenler

Enfeksiyon kaynaklı nedenler, özellikle immünosüpresif tedavi öncesinde, pulmoner eozinofilinin sekonder nedenleri mutlaka dışlanmalıdır. Paraziter enfeksiyonlar en sık nedenlerdir; fungal, bakteriyel ve viral etkenler daha nadirdir.

Paraziter enfeksiyonlar: Helmintlerinlarval göçü, özellikle ascaris, kancalı kurtlar ve strongyloidesstercoralis, eozinofilden zengin pulmoner inflamasyona ve geçici eozinofilik pnömoniye (Loeffler sendromu) yol açabilir (13). Tropikal pulmoner eozinofili ise Brugiamalayi ve *Wuchereriabancrofti* enfeksiyonlarında gelişir ve belirgin eozinofili ile yüksek IgE düzeyleriyle karakterizedir (14). Epidemiyolojik riskler mutlaka sorgulanmalıdır (15). Özellikle strongyloides enfeksiyonu glukokortikoid tedavisi sonrası ölümcül hiperenfeksiyona neden olabileceğinden immünosüpresyon öncesinde riskli hastalarda serolojik tarama yapılmalıdır (16).

Fungal, bakteriyel ve viral nedenler: Koksidioidomikoz ve parakoksidioidomikozpulmonereozinofiliye neden olabilir. *Aspergillus* enfeksiyonlarında eozinofili daha çok ABPA ile ilişkilidir; invaziv aspergillozda belirgin eozinofili nadirdir (17-19). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ise daha nadiren pulmonereozinofiliye yol açar. *Chlamydia trachomatis, Mycobacterium avium*, tüberküloz ve bazı solunum yolu virüsleriyle ilişkili olgular bildirilmiştir (18-20).

TANISAL YAKLAŞIM

EAH, öksürük, dispne ve hışıltı gibi özgül olmayan solunumsal; ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgularla ve buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar veya nodüller gibi radyolojik anormalliklerle ortaya çıkar. Kan ve BAL eozinofilisi hastalığın alt tipine göre değişir (9). Patolojik olarak alveollerde, interstisyumda ve küçük hava yollarında eozinofilik infiltrasyon görülür. Bu süreç, IL-5, IL-13 ve GM-CSF'nin rol aldığı TH2 ağırlıklı immün yanıtlar tarafından yönlendirilir ve sonuçta doku hasarı ile yeniden yapılanma meydana gelir (21). EAH'da tanı; klinik, epidemiyolojik, serolojik, radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilme-

Tablo 1. Eozinofilik akciğer hastalıklarının sınıflaması (bu tablo 10-12. kaynaklardan derlenerek hazırlanmıştır).

Ana grup	Organ tutulumuna göre	Hastalık / nedenler
Primer EAH	Akciğerle sınırlı	Akut eozinofilik pnömoni (AEP); Kronik eozinofilik pnömoni (KEP)
Primer EAH	Sistemik tutulumlu	Hipereozinofilik sendrom (HES); Eozinofilik granülomatozli polianjiit (EGPA)
Sekonder EAH	Akciğere sınırlı	Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA); ilaç ve toksinler; radyasyon
Sekonder EAH	Enfeksiyöz nedenler	Paraziter enfeksiyonlar; fungal enfeksiyonlar; diğer enfeksiyonlar
Sekonder eozinofilik akciğer hastalıkları	Sistemik tutulumlu	Hematolojik ve diğer maligniteler

si ile multidisipliner yaklaşım ile konur. Pulmoner eozinofili için yapılandırılmış tanısal algoritmaların tanısal etkinliği artırdığı ve yanlış sınıflandırmayı azalttığı gösterilmiştir (Şekil 1,2) (9).

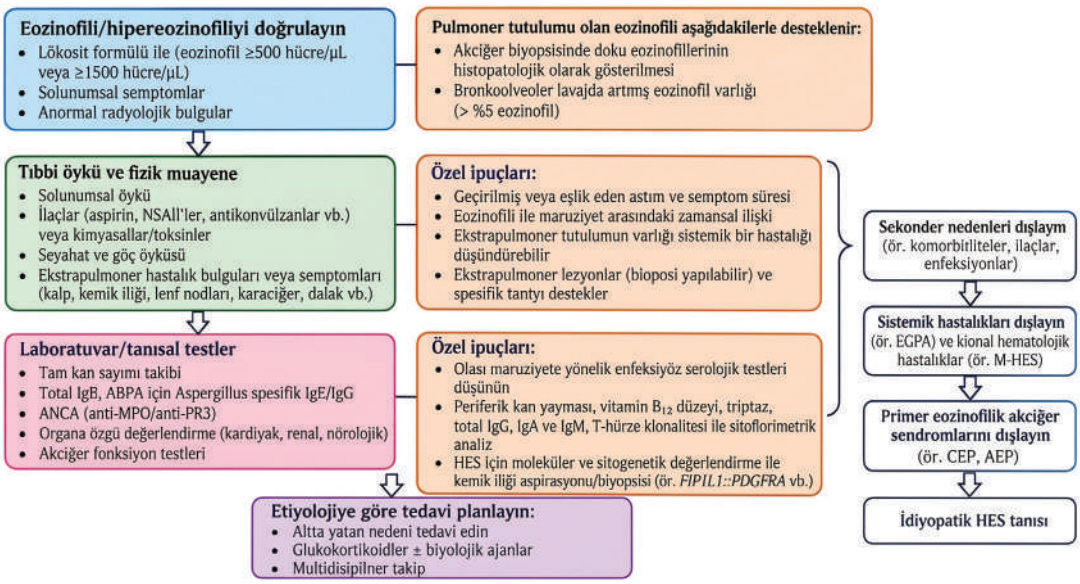
Radyolojik Değerlendirme

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), eozinofilik pnömonilerin değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, çoğunlukla tek başına özgül değildir (9,11,21). YRBT'de akut eozinofilik pnömoni (AEP) tipik olarak bilateral buzlu cam opasiteleri, interlobülerseptal kalınlaşma ve plevral efüzyon ile; kronik eozinofilik pnömoni (KEP) ise özellikle periferik ve subplevral konsolidasyonlar ile karakterizedir. KEP'de konsolidasyonların periferik dağılımı ve zaman içinde yer değiştirebilmesi tanısal açıdan yol gösterici olabilir (11). ABPA'da santral bronşektazi ve mukus tıkaçları, özellikle yüksek atenüasyonlu mukus, önemli radyolojik bulgulardır. EGPA ve HES'de ise görüntüleme bulguları daha heterojen ve genellikle nonspesifiktir (11,21,22). Bu nedenle radyoloji EAH'da tanıyı tek başına koydurmaz; klinik öykü, periferik kan eozinofilisi, BAL bulguları ve gerektiğinde histopatoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalar, kantitatif BT ve yapay zekâ temelli görüntüleme analizleri gibi yeni yöntemlerin araştırıldığını, ancak bunların henüz rutin klinik uygulamanın yerini almadığını göstermektedir (9).

Laboratuvar Değerlendirmesi

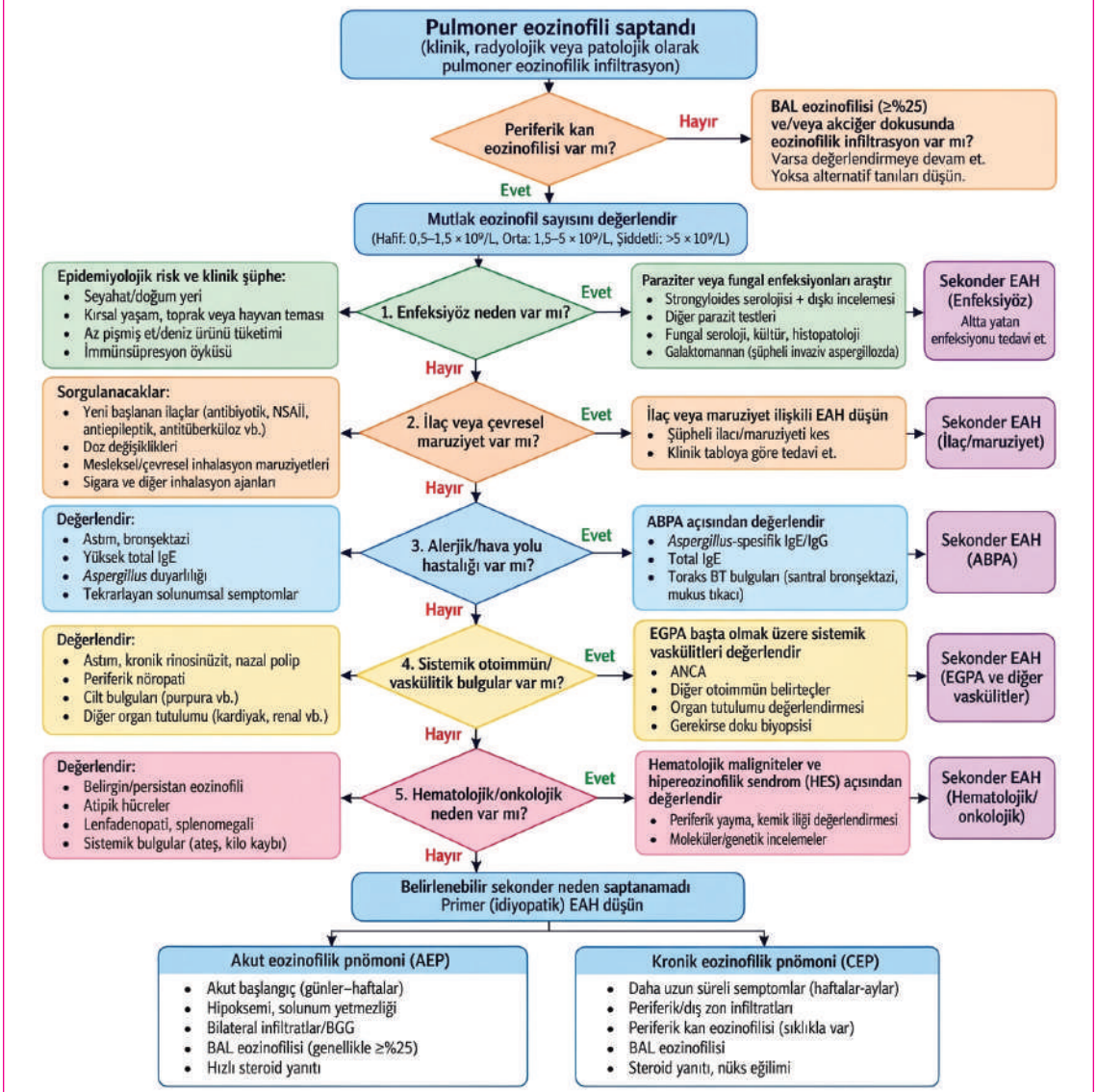
Temel amaç, pulmoner eozinofiliyi göstermek, sekonder nedenleri araştırmak ve sistemik tutulumun varlığını belirlemektir. Günümüzde EAH değerlendirmesinde kan eozinofil sayısı, balgam eozinofilleri, bronkoalveoler lavaj (BAL), akciğer biyopsisi ve fraksiyonel ekshale nitrik oksit (FeNO) başlıca biyobelirteçlerdir. Periferik kan eozinofilisi önemli bir bulgu olmakla birlikte EAH için zorunlu değildir; özellikle akut eozinofilik pnömoninin erken döneminde normal olabilir. Bu nedenle periferik eozinofilinin olmaması hastalığı dışlamaz (9,23,24). Periferik kan eozinofil sayısının belirgin yüksekliği (≥ $1,5x10^9$/L) hipereozinofili açısından değerlendirilmelidir. Klinik şüpheye göre total IgE, Aspergillus-spesifik IgE/IgG, parazit serolojileri ve mikrobiyolojik incelemeler kullanılabilir. Sistemik eozinofili veya akciğer dışı organ tutulum varlığında EGPA, HES ve klonal/hematolojik eozinofililer açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır (25-27). Güncel yaklaşım, laboratuvar değerlendirmesini yalnızca eozinofil sayımına dayandırmamakta; eozinofil aktivasyonu, doku lokalizasyonu ve hastalık mekanizmasını yansıtabilecek yeni biyobelirteçlere yönelmektedir. Eozinofil peroksidaz, sitokin profilleri, solunum havası biyobelirteçleri ve kan-hava yolu-moleküler verileri birleştiren modeller araştırılmakla birlikte, bunların çoğu henüz rutin klinik kullanıma girmiş değildir (28).

Şekil 1. Pulmoner eozinofili için tanısal algoritma (bu şekil 83. kaynaktan derlenerek oluşturulmuştur).



CBC: Tam kan hücresi sayımı; IAEP: İdiyopatik AEP; ICEP: İdiyopatik CEP; NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Şekil 2. Pulmoner eozinofili için tanısal algoritma (bu şekil 83. kaynaktan derlenerek oluşturulmuştur).



Bronkoalveoler lavajın eozinofilik akciğer hastalıklarındaki yeri: BAL, özellikle periferik kan eozinofilisinin bulunmadığı veya tanısal olarak yetersiz kaldığı olgularda EAH'ın tanısında önemli bir yöntemdir. BAL sıvısında %25 ve üzeri eozinofil oranı, uygun klinik ve radyolojik bulgularla birlikte eozinofilik pnömoniyi güçlü biçimde destekler. BAL ayrıca enfeksiyon, malignite ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında kullanılır. Bununla birlikte, %25'in üzerindeki BAL eozinofilisi tek başına belirli bir hastalığa özgü değildir ve ilaç reaksiyonları, paraziter veya fungal enfeksiyonlar, EGPA ve diğer eozinofilik akciğer hastalıklarında da görülebileceğinden klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır (24,28,29). Balgam eozinofilisi, hava yolu inflamasyonunu doğrudan değerlendirdiği için periferik kan eozinofilisine önemli bir alternatif oluşturur. Astımda genellikle > %3 balgam eozinofilisi eozinofilik inflamasyonu destekler. Ancak balgam indüksiyonu ve hücresel analiz özel eğitim ve laboratuvar altyapısı gerektirdiğinden rutin kullanım alanı sınırlıdır (Tablo 2) (9,30,31). Fraksiyone exhale nitrik oksit (FeNO) özellikle astımda tip 2 hava yolu inflamasyonunun noninvaziv bir göstergesidir. Ancak doğrudan eozinofil sayısını değil tip 2 inflamatuvar aktiviteyi yansıttığından tek başına EAH tanısı koydurmaz. Kan eozinofilleri ile FeNO'nun birlikte değerlendirilmesi, özellikle orta-

Tablo 2. BAL eozinofilisi ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları. Bu tablo UpToDate'den derlenerek alınmıştır.

Yüksek düzey (≥ %25)

- Kronik eozinofilik pnömoni (≥ %40)
- Eozinofilik granülomatozis polianjiit (EGPA; Churg-Strauss) ve aktif pnömonit (≥ %30)
- İdiyopatik akut eozinofilik pnömoni (≥ %25)
- Tropikal pulmoner eozinofili (%40-70)

Hafif-orta düzey (< %25)

- Bağ dokusu hastalığı
- İlaca bağlı pnömonit (örneğin; NSAİİ'ler, kokain, nitrofurantoin, minosiklin, sülfonamidler, ampisilin ve diğerleri)
- Fungal pnömoni
- İdiyopatik pulmoner fibrozis (genellikle < %10)
- Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
- Sarkoidoz

BAL: Bronkoalveoler lavaj. NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar.

ağır astımda inflamatuvar fenotiplemeye katkı sağlayabilir; ancak diğer EAH'larda bu yaklaşımın kanıtları sınırlıdır (30-32).

Akut Eozinofilik Pnömoni (AEP)

Akut eozinofilik pnömoni (AEP), genellikle daha önce sağlıklı bireylerde bir aydan kısa sürede gelişen; ateş, öksürük, dispne, hipoksemi ve bilateral yaygın pulmoner infiltrasyonlarla karakterize, hızla akut hipoksemik solunum yetmezliğine ilerleyebilen bir eozinofilik akciğer hastalığıdır. Klinik tablo ağır toplum kökenli pnömoni veya ARDS'yi taklit edebildiğinden tanı gecikebilir. Hastalığın başlangıcında periferik kan eozinofilisi çoğunlukla bulunmaz. Tanı için klasik kriterler; ≤ 1 ay süren akut ateşli solunum semptomları, bilateral pulmoner opasiteler, hipoksemi, BAL'da > %25 eozinofili veya akciğer biyopsisinde eozinofilik pnömoni ve enfeksiyon ya da diğer bilinen eozinofilik akciğer hastalığı nedenlerinin dışlanmasıdır (22,33,34). Sigara kullanımına yeni başlama, sigarayı bıraktıktan sonra yeniden başlama veya kısa sürede sigara tüketimini belirgin artırma, pasif sigara maruziyeti, yoğun toz veya duman inhalasyonu, mesleki maruziyetler ve çeşitli ilaçlar AEP'in gelişimini tetikleyebilir (7,25,27). YRBT'de tipik olarak bilateral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, interlobülerseptal kalınlaşma ve plevral efüzyon görülür; bu bulgular ARDS veya pulmoner ödem ile örtüşebildiğinden radyolojik görünüm tek başına tanısal değildir (22,34). Histopatolojik olarak alveoler ve interstisyel alanlarda belirgin eozinofil infiltrasyonu ile birlikte akut akciğer hasarı ve diffüz alveoler hasar (DAD) görülebilir. Ancak tipik klinik tablo ve BAL'da ≥ %25 eozinofili mevcutsa, immünkompetan hastalarda çoğu zaman akciğer biyopsisine gerek kalmaz (27,33). Tedavide sistemik glukokortikoidler temel yaklaşımdır ve AEP'in karakteristik özelliği tedaviye hızlı ve dramatik yanıt vermesidir. Klinik düzelme genellikle birkaç gün içerisinde başlar ve hastalık, kronik eozinofilik pnömoninin aksine, tedavi tamamlandıktan sonra tipik olarak nüks etmez (22,27,35).

Kronik Eozinofilik Pnömoni (KEP)

KEP, akciğer parankiminde eozinofil ağırlıklı inflamasyonun haftalar-aylar içinde geliştiği, çoğunlukla periferik kan eozinofilisiyle birlikte seyreden kronik bir eozinofilik akciğer hastalığıdır. Hastalar genellikle progresif dispne, öksürük, ateş, halsizlik, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi solunumsal ve sistemik bulgularla başvurur (28,34,36). Periferik kan eozinofilisi KEP'de sık görülse de normal olması hastalığı dışlamaz. BAL'da eozinofil artışı ise akciğer parankimindeki eozinofilik inflamasyonu destekler. BAL eozinofilisinin ≥ %40 olması veya periferik kan eozinofilinin ≥ 1000/mm^3 bulunması, KEP için karakteristik ve tanıyı güçlü şekilde destekleyen bulgulardır; ancak tanı koydurucu değildir (34,36,37). Genellikle 30-50 yaş ve kadınlarda yaklaşık iki kat daha sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında önceden astım, sıklıkla alerjik rinit veya atopik dermatit bulunurken, hastaların %60-90'ı hiç sigara içmemiştir (38). YRBT'de tipik olarak periferik konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri görülür. Özellikle üst ve periferik akciğerlerdeki bu dağılım, pulmoner ödemin fotografik negatifi olarak tanımlanmıştır, ancak bu görünüm her hastada bulunmaz (25,34). KEP patogenezinde Tip 2 (T2) immün yanıtın aktivasyonu, özellikle IL-5 aracılı eozinofil üretimi ve dokulara göçünün artması önemlidir. Bunun sonucunda eozinofiller alveoler ve interstisyel alanlarda birikerek inflamasyona ve buna bağlı solunum semptomlarına neden olur (28,34,36).

Standart tedavi: Kronik eozinofilik pnömoni (KEP) sistemik kortikosteroidlere genellikle hızlı ve belirgin yanıt verirken spontan remisyon nadirdir (< %10). Tedavide çoğunlukla prednizolon yaklaşık 0,5 mg/kg/gün (ortalama 30 mg/gün) dozunda başlanır ve hastaların büyük bölümünde yaklaşık iki hafta içinde klinik ve radyolojik düzelme sağlanır. Başlangıç tedavisinin ardından kortikosteroid dozu genellikle 6-12 ay içinde kademeli olarak azaltılır; ancak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi sırasında relaps

sık görülür. Üç aylık ve altı aylık prednizolon tedavilerini karşılaştıran bir çalışmada relaps oranları sırasıyla %52,1 ve %61,9 bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Relaps geliştiğinde ise kortikosteroidlerin yeniden başlanması çoğu hastada hızlı klinik ve radyolojik düzelme sağlar (25,39).

Refrakter KEP: KEP için evrensel olarak kabul edilmiş kesin bir refrakter hastalık tanımı bulunmamaktadır. Bununla birlikte, tekrarlayan ≥ 2 relaps ve uzun süreli oral kortikosteroid gereksinimi, klinik olarak steroid-bağımlı veya refrakter KEP'i düşündüren özellikler olarak değerlendirilebilir. Relaps oranlarının yaklaşık %50'ye kadar ulaşabildiği ve hastaların yaklaşık %20'sinde tekrarlayan relapslar nedeniyle uzun süreli steroid idamesi gerekebileceği bildirilmiştir (25,40).

Biyolojik tedaviler: Biyolojik tedaviler, özellikle relapslı, steroid-bağımlı veya uzun süreli glukokortikoid kullanımının komplikasyon oluşturduğu KEP hastalarında steroid sparingseçenekler olarak araştırılmaktadır. KEP patogenezinde Tip 2 inflamasyon ve IL-5 aracılı eozinofilik yanıtın rolü nedeniyle mepolizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5Rα) ve omalizumab (anti-IgE) ile klinik deneyim bulunmaktadır (41-51). Güncel derlemeler, özellikle anti-IL-5/IL-5Rα tedavilerinin steroid dozunun azaltılması veya kesilmesi, periferik eozinofilinin baskılanması ve relapsların kontrolü açısından umut verici olduğunu göstermektedir (34,42). Mepolizumab ve benralizumab ile klinik ve radyolojik düzelme, periferik eozinofilinin baskılanması ve steroid gereksiniminin azalması bildirilmiştir; ancak mevcut kanıtlar çoğunlukla olgu sunumları, küçük hasta serileri ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (41-51). 2024 tarihli bir derlemede biyolojik tedavi alan 63 KEP hastası değerlendirilmiş ve en sık kullanılan ajanların mepolizumab ve benralizumab olduğu bildirilmiştir (40). Bu nedenle biyolojik tedaviler umut verici olmakla birlikte henüz standart KEP tedavisinin bir parçası değildir ve çoğunlukla off-label kullanılmaktadır (28,34,40,42). Dupilumab için mevcut kanıtlar daha sınırlıdır. IL-4/IL-13 yolunu hedefleyen bu tedavi sırasında periferik eozinofili gelişebildiği ve nadiren eozinofilik pnömoni veya mevcut KEP'in kötüleşmesi bildirildiği için özellikle eozinofilik fenotipi belirgin hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (52-55).

Güncel kanıtlar doğrultusunda biyolojik tedaviler, özellikle relapslı veya steroid-bağımlı KEP'de glukokortikoid sparingajan olarak bireyselleştirilmiş bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte optimal biyolojik ajan, doz, tedavi süresi ve tedavinin hangi hastalarda başlanması gerektiği henüz kesin olarak belirlenmemiştir ve bu konuda prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Şekil 3)(28,34,42).

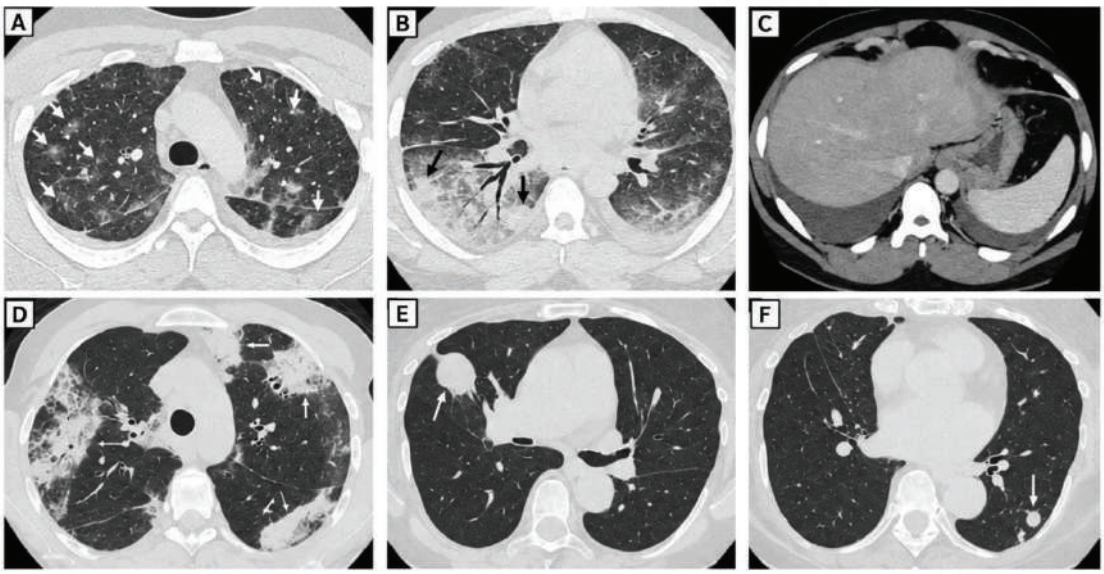
Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz/Mikoz (ABPA/ABPM)

Hava yollarında kolonize olan başta *Aspergillus fumigatus* olmak üzere mantar antijenlerine karşı gelişen aşırı Tip 2 immün yanıt sonucunda ortaya çıkan bir eozinofilik hava yolu hastalığıdır. İnvaziv fungal enfeksiyondan farklı olarak temel mekanizma mantarın doku invazyonu değil, konağın aşırı immün yanıtıdır (56-59). Patogenezde Tip 2 inflamasyon ve IL-4, IL-5, IL-13 artışı rol oynar. En sık etken *A. fumigatus* olmakla birlikte *Penicillium* ve *Schizophyllumcommune* gibi diğer mantarlar da ABPM'ye neden olabilir (60). Astım, kistik fibrozis ve bronşektazi başlıca predispozan durumlardır (61). Tanıda temel olarak *Aspergillus* duyarlılığının gösterilmesi ve yüksek total IgE düzeyi birlikte değerlendirilir. Güncel ISHAM kriterlerine göre serum *A. fumigatus*-spesifik IgE ≥ 0,35 kUA/L ve total IgE ≥ 500 IU/mL temel bileşenlerdir; bunlara *A. fumigatus*-spesifik IgG yüksekliği, periferik eozinofili (≥ 500 hücre/μL) veya uyumlu radyolojik bulgulardan en az ikisinin eşlik etmesi tanıyı destekler. YRBT'de bronşektazi, mukus tıkaçları ve özellikle yüksek atenüasyonlu mukus karakteristik bulgulardır (56,57) (Şekil 4,5). *A. fumigatus*-spesifik IgE negatif, ancak klinik ve radyolojik olarak ABPA ile uyumlu olgularda diğer mantarlara özgü IgE, IgG ve tekrarlayan balgam kültürleri değerlendirilmelidir (28,57).

Standart tedavi: Sistemik kortikosteroidler, özellikle semptomatik hastalarda temel tedavidir. Orta doz prednizolon (0,5 mg/kg/gün) yüksek doza benzer etkinlik gösterirken daha az yan etkiye sahiptir; ancak bir yıl içinde hastaların yaklaşık %41-50'sinde alevlenme, iki yıl içinde %11-15'inde steroid bağımlılığı gelişebilir (62,63). İtrakonazol veya vorikonazol tek başına ya da steroidlerle birlikte kullanılabilir. İtrakonazol ve vorikonazol, steroidlere benzer klinik etkinlik gösterirken daha az yan etki sağlayabilir; steroid + itrakonazol kombinasyonu özellikle yaygın bronşektazi veya yüksek eozinofili bulunan hastalarda daha faydalı olabilir (64,65).

Refrakter hastalık: ABPA/ABPM için kesin bir refrakterlik tanımı bulunmamakla birlikte tekrarlayan relaps veya uzun süreli steroid bağımlılığı biyolojik tedavi açısından adaylık oluşturur. Remisyona giren hastaların yaklaşık %20'sinde relaps, %13'ünde ste-

Şekil 3. Farklı eozinofilik akciğer hastalıklarında toraks BT görüntülerinin örnekleri. (A,B,C) Akut eozinofilik pnömoni (AEP). Aksiyal planda yüksek çözünürlüklü BT görüntülerinde, her iki akciğerde yaygın, yamalı tarzda buzlu cam opasiteleri (beyaz oklar) ve sağ alt lobda hava bronkogramları ile birlikte konsolidasyon izlenmektedir (siyah oklar) (A ve B). Ayrıca, her iki tarafta masif plevral efüzyon mediastinal pencere kesitinde açıkça görülmektedir (C). (D, E, F) Kronik eozinofilik pnömoni (CEP). Yüksek çözünürlüklü BT görüntülerinde, her iki akciğerde periferik ağırlıklı, nonsegmental alanlarda hava boşluğu konsolidasyonları (beyaz oklar) izlenmektedir (D). Sağ üst lobda kitle benzeri bir nodüler lezyon (E) ve sol alt lobda bir nodül (F) görülmektedir (beyaz oklar). Bu şekil UpToDate'den alınmıştır.



roid bağımlılığı gelişebilir ve bazı hastalarda zamanla pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği ortaya çıkabilir (66).

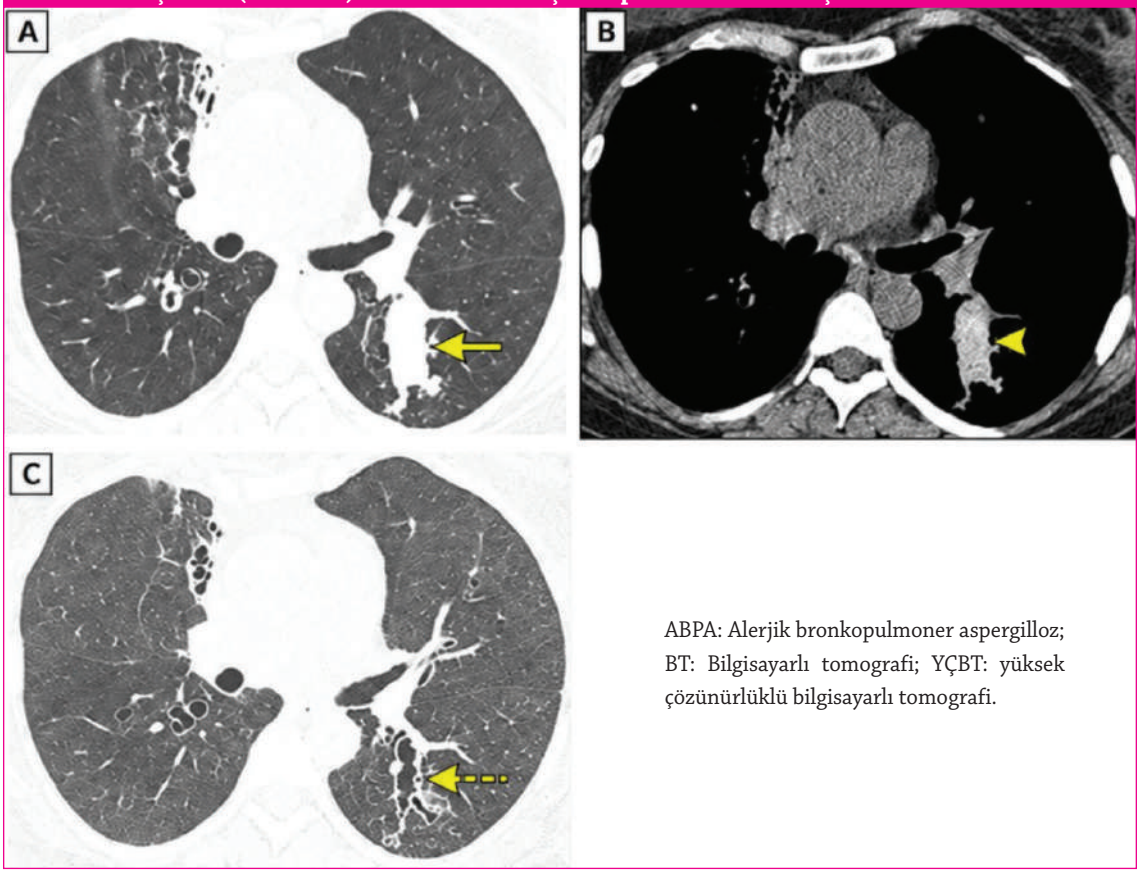
Biyolojik tedaviler: Biyolojik tedavilerin amacı alevlenmeleri ve sistemik kortikosteroid gereksinimini azaltmak, eşlik eden astımın kontrolünü sağlamak ve standart tedaviyi tolere edemeyen veya tedaviye bağımlı hastalarda alternatif oluşturmaktır. Omalizumab, mepolizumab, benralizumab ve dupilumab için olgu serileri ve küçük çalışmalar olumlu sonuçlar bildirmiştir; ancak kanıtların önemli bölümü gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (27,67-75). Güncel ISHAM kılavuzunda biyolojik tedaviler ABPA'da seçenek olarak kabul edilmektedir (61). Omalizumab (anti-IgE) ile alevlenmelerde, oral kortikosteroid gereksiniminde ve astım semptomlarında azalma bildirilmiştir. Sistematik derleme ve meta-analizlerde omalizumabın alevlenme sıklığını ve günlük steroid dozunu azaltırken akciğer fonksiyonları ve astım kontrolünü de iyileştirdiği gösterilmiştir (68,69,76). Mepolizumab (anti-IL-5) ve benralizumab (anti-IL-5Rα) ile steroid gereksiniminin ve alevlenmelerinazaldığı, eozinofilik mukus tıkaçlarında ve radyolojik bulgularda düzelme görüldüğü bildirilmiştir (27,71). Dupilumab (anti-IL-4Rα) IL-4/IL-13 sinyalini baskılar ve küçük çalışmalarda steroid gereksinimi ile alevlenmelerde azalma sağlamıştır; ancak mevcut kanıtlar diğer biyolojik ajanlara göre daha sınırlıdır (75,76).

Özetle, ABPA/ABPM'de temel tedavi sistemik kortikosteroid ve/veya antifungal tedavidir. Biyolojik tedaviler özellikle tekrarlayan alevlenme, steroid bağımlılığı veya standart tedaviye intolerans durumlarında steroidsparing sağlayan seçeneklerdir; ancak optimal biyolojik ajan ve tedavi süresini belirlemek için daha güçlü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (76-78).

Eozinofilik Granülomatozispolianjiitis (EGPA)

EGPA, özellikle astım, kronik rinosinüzit/nazal polipozis ve periferik eozinofili ile karakterize, küçük ve orta damarları tutabilen multisistemik bir ANCA ilişkili vaskülittir (AAV). En sık başlangıç bulguları astım, üst solunum yolu hastalığı ve periferik nöropatidir. Patolojik olarak küçük ve orta çaplı damarların vasküliti ve eozinofilden zengin granülomatöz inflamasyon görülür. Serum ANCA pozitifliği hastaların yalnızca yaklaşık %30-40'ında bulunur ve çoğunlukla MPO-ANCA tipindedir (79,80). Patogenezde özellikle Tip 2 inflamasyon ve interlökin-5 (IL-5) aracılı eozinofil aktivasyonu önemli rol oynar. Bu nedenle EGPA, yalnızca vaskülitik bir hastalık olarak

Şekil 4. A. Yüksek çözünürlüklü BT'de sol alt lobda geniş tübüler opasite (ok) ve sağ üst ve alt loblarda bronşektazi izlenmektedir. B. Yumuşak doku penceresindeki BT görüntüsünde, mukus tıkanının (ok başı) paraspinal kaslara göre daha yüksek atenüasyona sahip olduğu görülmektedir. C. Tedavi sonrası YÇBT'de rezidüel bronşektazi (kesikli ok) izlenmektedir. Bu şekil UpToDate'den alınmıştır.

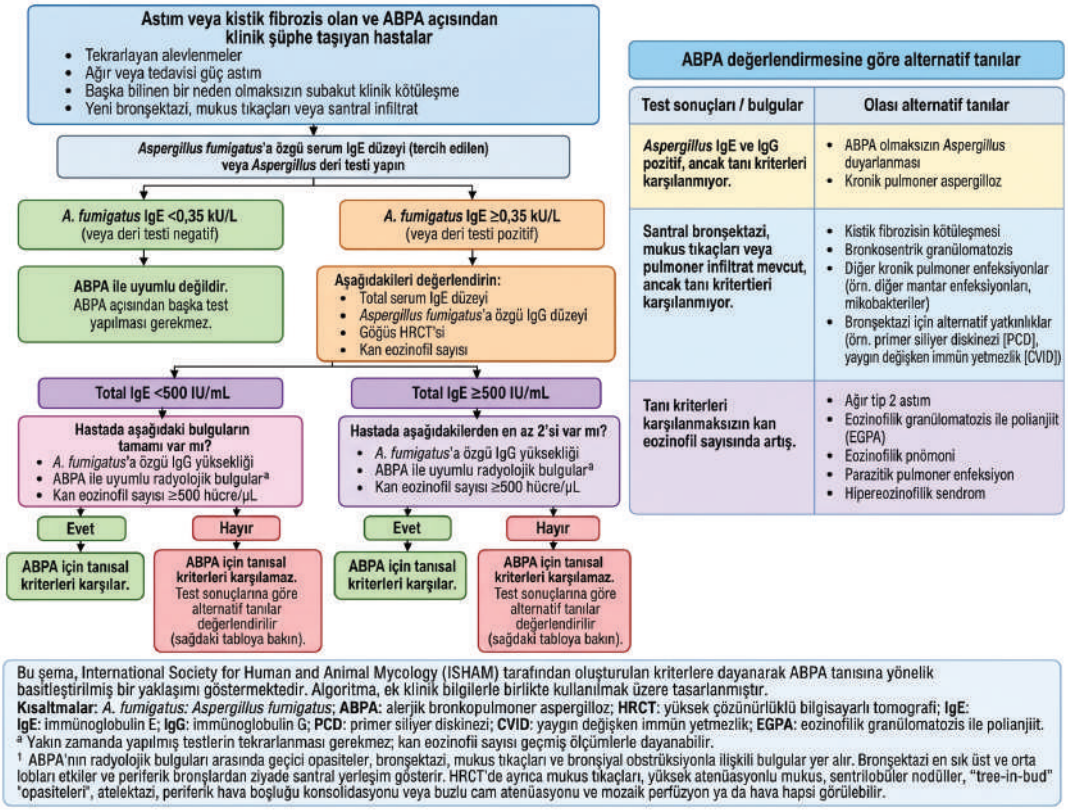


ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz; BT: Bilgisayarlı tomografi; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

değil, eozinofilik inflamasyon vevaskülitin birlikte bulunduğu heterojen bir hastalıktır (81,82). Klasik olarak fazları prodromal, eozinofilik ve vaskülitik şeklindedir. Prodromal dönemde astım, alerjik rinit ve kronik rinosinüzit gelişirken, eozinofilik fazda belirgin kan ve doku eozinofilisi ortaya çıkar; vaskülitik fazda ise organ veya yaşamı tehdit eden küçük-orta damar vasküliti gelişebilir (79-83). Astım, EGPA'nın en karakteristik bulgusudur ve hastaların %90'ından fazlasında görülür. Yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisine rağmen kontrol edilemeyen astım, sık alevlenme ve tekrarlayan sistemik kortikosteroid gereksinimi EGPA açısından uyarıcı olmalıdır. Kronik rinosinüzit ve özellikle nazal polipozis de oldukça sık görülür ve astım ile birlikte olduğunda EGPA şüphesini artırır. Akciğer tutulumu astımın yanı sıra eozinofilik pulmoner infiltratlar, pulmoner nodüller ve plevral efüzyon şeklinde görülebilir. YRBT'de özellikle geçici-migratuvar periferik konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleri görülür. Alveoler hemoraji nadirdir ve özellikle ANCA-pozitif hastalarda görülme eğilimindedir (81,83,84). Periferik sinir sistemi tutulumu EGPA'nın en önemli vaskülitik bulgularındandır ve hastaların %75'inde görülür (81,84). Kardiyak tutulum, EGPA'nın en ciddi organ komplikasyonlarından biridir ve hastalığa bağlı mortalitenin önemli nedenlerinden birini oluşturur. Kardiyak tutulum özellikle ANCA-negatif ve yüksek eozinofil düzeyine sahip hastalarda daha sık görülür ve prognoz üzerinde belirgin etkiye sahiptir (81,83,84). Deri tutulumu hastaların yaklaşık yarısında, renal tutulum %20-25 oranında görülür. ANCA-pozitif hastalarda nekrotizan veya kresentik glomerülonefrit daha sık gelişir (81,84).

Tanı; klinik özellikler, periferik eozinofili, organ tutulumu, ANCA durumu, görüntüleme ve gerektiğinde histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konur. Özellikle zor kontrol edilen astım, kronik rinosinüzit/nazal polipozis ve belirgin periferik eozinofilinin bir arada bulunması EGPA için güçlü bir klinik ipucudur (81,82,85). Mutlak eozinofil sayısının ≥

Şekil 5. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) için aşamalı tanısal değerlendirme (bu şekil 65. kaynaktan derlenerek oluşturulmuştur).



ABPA değerlendirmesine göre alternatif tanılar

Test sonuçları / bulgular	Olası alternatif tanılar
Aspergillus IgE ve IgG pozitif, ancak tanı kriterleri karşılanmıyor.	• ABPA olmaksızın *Aspergillus* duyarlanması • Kronik pulmoner aspergilloz
Santral bronşektazi, mukus tıkaçları veya pulmoner infiltrat mevcut, ancak tanı kritertieri karşılanmıyor.	• Kistik fibrozisin kötüleşmesi • Bronkosentrik granülomatozis • Diğer kronik pulmoner enfeksiyonlar (örn. diğer mantar enfeksiyonları, mikobakteriler) • Bronşektazi için alternatif yatkınlıklar (örn. primer siliyer diskinezi [PCD], yaygın değişken immün yetmezlik [CVID])
Tanı kriterleri karşılanmaksızın kan eozinofil sayısında artış.	• Ağır tip 2 astım • Eozinofilik granülomatozis ile polianjiit (EGPA) • Eozinofilik pnömoni • Parazitik pulmoner enfeksiyon • Hipereozinofilik sendrom

Bu şema, International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) tarafından oluşturulan kriterlere dayanarak ABPA tanısına yönelik basitleştirilmiş bir yaklaşımı göstermektedir. Algoritma, ek klinik bilgilerle birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır.
Kısaltmalar: *A. fumigatus: Aspergillus fumigatus*; **ABPA:** alerjik bronkopulmoner aspergilloz; **HRCT**: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; **IgE**: **IgE**: immünoglobulin E; **IgG**: immünoglobulin G; **PCD**: primer siliyer diskinezi; **CVID**: yaygın değişken immün yetmezlik; **EGPA**: eozinofilik granülomatozis ile polianjiit.
[a] Yakın zamanda yapılmış testlerin tekrarlanması gerekmez; kan eozinofii sayısı geçmiş ölçümlerle dayanabilir.
[1] ABPA'nın radyolojik bulguları arasında geçici opasiteler, bronşektazi, mukus tıkaçları ve bronşiyal obstrüksiyonla ilişkili bulgular yer alır. Bronşektazi en sık üst ve orta lobları etkiler ve periferik bronşlardan ziyade santral yerleşim gösterir. HRCT'de ayrıca mukus tıkaçları, yüksek atenüasyonlu mukus, sentrilobüler nodüller, "tree-in-bud" "opasiteleri", atelektazi, periferik hava boşluğu konsolidasyonu veya buzlu cam atenüasyonu ve mozaik perfüzyon ya da hava hapsi görülebilir.

1000 hücre/µL olması EGPA şüphesini artırır. ANCA yaklaşık %30-40 hastada pozitiftir ve pozitif olguların büyük çoğunluğunda antikor hedefi miyeloperoksidazdır (MPO). ANCA-pozitif hastalarda mononöritismultipleks, glomerülonefrit ve diğer vaskülitik bulgular daha sık görülürken, ANCA-negatif hastalarda belirgin eozinofili ve kardiyak tutulum daha sık görülme eğilimindedir. Bununla birlikte bu ayrım kesin değildir ve ANCA-negatif hastalarda da ciddi vaskülitik organ tutulumu gelişebilir (81,83,84).

2022 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri, EGPA'nın sınıflandırılmasında önemli bir gelişme sağlamıştır. Ancak bu kriterlerin tanı kriteri değil, araştırmalarda hastaları sınıflandırmak amacıyla geliştirilmiş kriterlerdir. Mevcut olan 7 kriterin puanları toplanır. ≥ 6 puan EGPA lehinedir ve bu eşik %85 duyarlılık, %99 özgüllük sağlar (Tablo 3) (82).

Histopatolojik incelemede eozinofilik enflamasyon, ekstravasküler granülomlar ve nekrotizanvaskülit görülebilir. Ancak vaskülitin biyopside gösterilememesi EGPA'yı dışlamaz (81,86).

Tedavi seçimi: Hastalığın organ veya yaşamı tehdit edip etmemesine göre belirlenir (81).

Organ veya yaşamı tehdit eden hastalıkta; sistemik glukokortikoidler temel tedaviyi oluşturur. Ağır aktif hastalıkta, özellikle ciddi kardiyak, renal veya nörolojik tutulum varlığında hızlı ve güçlü immünsüpresyon gereklidirve kortikosteroidler siklofosfamid veya rituksimab gibi steroid dışı immünsüpresiflerle birlikte verilmelidir. IV metilprednizolon 500-1000 mg/gün veya erişkinlerde oral prednizolon yaklaşık 1 mg/kg/gün (maksimum 80 mg/gün) kullanılır; başlangıç tedavisinden sonra iki-üç hafta içinde doz azaltılmaya başlanır. Uzun dönemde yan etkileri azaltmak için günlük dozun mümkünse < 7,5 mg olması hedeflenir; ancak hastaların yaklaşık %85'i hastalık kontrolü için uzun süre kortikosteroid kullanmak zorunda kalır (81,85). İmmünsüpresif tedavide siklofosfamid, özellikle aktif ve ağır EGPA'da indüksiyon için en sık kullanılan ilaçtır; ancak toksisitesi nedeniyle non-severe hastalıkta kaçınılmalıdır. Remisyon sağlandıktan sonra toksisiteyi azaltmak amacıyla siklofosfamid yerine metotreksat, azatioprin veya mikofenolat-

Tablo 3. 2022 ACR/EULAR EGPA sınıflandırma kriterleri (bu tablo 87. kaynaktan derlenerek alınmıştır).

Kriter	Puan
Klinik kriterler	
Obstrüktif hava yolu hastalığı	+3
Nazal polip	+3
Mononöritis multipleks	+1
Laboratuvar ve biyopsi kriterleri	
Kan eozinofil sayısı ≥ $1x10^9$/L	+5
Biyopside ekstravasküler, eozinofil ağırlıklı inflamasyon	+2
Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) veya anti-proteinaz 3 (anti-PR3) antikor pozitifliği	-3
Hematüri	-1
Toplam puan	**≥ 6**

mofetil ile idame tedavisine geçilebilir. EGPA'da bu ilaçların karşılaştırıldığı güçlü randomize kontrollü çalışmaverileri sınırlıdır (86-88). Rituksimab (RTX), CD20'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur ve özellikle ağır/aktif EGPA'da kullanılabilir. Retrospektif karşılaştırmalarda rituksimab ile siklofosfamid benzer remisyon oranları sağlamış, ancak rituksimab ile gereken glukokortikoid dozu daha düşük bulunmuştur (88).

Relaps/refrakter veya yaşamı tehdit etmeyen organ tutlumlu EGPA'da; güncel Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) yaklaşımı, steroid toksisitesini azaltmak amacıyla yardımcı immünsüpresif tedavi kullanılmasını destekler ve özellikle mepolizumabı ön plana çıkarır. Mepolizumabın EGPA'da remisyonu artırdığı ve glukokortikoid gereksinimini azalttığı MIRRA çalışması ile gösterilmiştir (89). Daha yakın dönemde gerçekleştirilen MANDARA çalışması, benralizumabın relaps/refrakter EGPA'da remisyon açısındanen az mepolizumab kadar etkili olduğunu göstermiştir (90,91). Bu sonuçlar, anti-IL-5/IL-5R tedavilerinin EGPA'da özellikle eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu hastalarda önemli steroidsparingseçenek olduğunu desteklemektedir (92). İki yıllık takip verileri de anti-IL-5/IL-5R tedavisinin uzun dönemde remisyonun sürdürülmesi ve oral glukokortikoid gereksiniminin azaltılması açısından yararlı olabileceğini göstermektedir (93).

EGPA hastalarının yaklaşık %90'ında remisyon sağlanabilmesine rağmen %25,3'ünde relaps, %18'inde ise astım veya sinüzit alevlenmesi gelişebilir. Bu nedenle özellikle relaps/refrakter hastalarda biyolojik tedaviler, kortikosteroid ve siklofosfamid maruziyetini azaltmak amacıyla giderek daha erken kullanılmaktadır (94).

Hipereozinofilik Sendrom (HES)

Hipereozinofili (HE): En az iki hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde periferik kanda ≥ $1,5x10^9$/L eozinofil bulunmasıdır.

Doku hipereozinofilisi: Kemik iliğinde eozinofillerin > %20 olması, belirgin doku eozinofil infiltrasyonu veya eozinofil granül proteinlerinin belirgin birikiminden en az birinin bulunmasıyla tanımlanır.

HES: Kan HE'sine ek olarak doku HE'sine bağlı organ hasarı ve/veya disfonksiyon gelişmesi ve diğer olası nedenlerin dışlanmasıyla tanımlanır.

Doku ile sınırlı HES: Kan HE'si olmaksızın doku HE'sine bağlı organ hasarı veya disfonksiyonunun bulunması ve diğer nedenlerin dışlanması durumudur (95).

Hipereozinofili (HE) ve hipereozinofilik sendrom (HES), eozinofil kökeni ve altta yatan mekanizmaya göre primer/klonal, reaktif ve idiyopatik olarak sınıflandırılır. Primer formlarda eozinofiller klonal iken, reaktif formlarda altta yatan immünolojik, enfeksiyöz veya neoplastik bir durum bulunur ve eozinofiller klonal değildir. Klonal veya reaktif bir neden saptanamayan olgular ise idiyopatik HE/HES olarak tanımlanır. Klonal/neoplastik HE'de eozinofiller neoplastik kök hücrelerden köken alan klonal hücreler olarak kabul edilirken, reaktif HE'de eozinofiller IL-5 gibi eozinopoietik sitokinler tarafından tetiklenen reaktif, yani non-klonal hücreler olarak kabul edilir (96).

2021 yılında farklı disiplinlerden uzmanların katıldığı uluslararası bir çalışma konferansı düzenlenmiş ve HE/HES için güncellenmiş tanımlar, tanı ölçütleri ve sınıflandırma önerileri geliştirilmiştir. Bu güncel yaklaşım, özellikle klonal eozinofilileri, reaktif eozinofililleri ve idiyopatik olguları daha doğru biçim-

de ayırmayı ve hastaların tanı, risk değerlendirmesi ve tedavi seçimini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (Tablo 4) (95-98).

HES'te pulmonertutulum: Hipereozinofilik sendromda (HES), akciğer tutulumu hastalık alt tiplerine göre değişkenlik gösterir. Emmi ve arkadaşlarının verilerine göre hastalık seyri boyunca idiyopatik HES (i-HES)'de %33,6, miyeloproliferatif HES (M-HES)'de %23,3 ve lenfositik HES (L-HES)'de %19,4 oranında akciğer tutulumugörülmektedir (78). HES hastalarının yaklaşık %14-28'inde toraks görüntülemesinde pulmoner anormallikler saptanmış olup, bunlar nodüller, buzlu cam opasiteleri, interlobülerseptal kalınlaşma ve plevral efüzyon şeklinde ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, görüntüleme bulgularının doğrudan eozinofilik infiltrasyona bağlı olup olmadığı her zaman kesin değildir. Mayo Clinic serisinde en sık görülen radyolojik patern, yamalı dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonların birlikteliğidir (98,99).

Lenfositik Varyant HES (L-HES): L-HES, klonal/anormal T-lenfositlerin IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Tip 2 sitokinleri aşırı üretmesiyle gelişen reaktif bir HES alt tipidir. En sık $CD3^{-}CD4^{+}$ fenotipi görülür ve serum IgE genellikle yüksektir. Deri tutulumu sık olup akciğer, lenf nodu, kemik iliği ve dalak tutulabilir; ayrıca lenfoproliferatif neoplazi riski nedeniyle yakın takip gerekir. Tedavide ilk seçenek glukokortikoidlerdir; dirençli olgularda anti-IL-5/IL-5R tedavileri veya diğer hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir (100-103).

Klonal Miyeloid HES: Klonal miyeloid HES, eozinofillerin miyeloid neoplastik hücrelerle aynı genetik anomalileri taşıdığı HES grubudur. En önemli moleküler değişiklikler PDGFRA ve PDGFRB, ayrıca FGFR1 ve JAK2 füzyonlarıdır. Bu nedenle moleküler/genetik inceleme tanı ve tedavi açısından kritiktir; özellikle FIP1L1: PDGFRA pozitif olgularda imatinib oldukça etkilidir. Kronik eozinofilik lösemi ise nadir bir miyeloid neoplazidir ve ileri olgularda allojenik kök hücre nakli düşünülebilir (104-107).

Tablo 4. Hipereozinofilik sendromların (HES) ve ilişkili hastalık/sendromların sınıflandırılması (bu tablo 87. kaynaktan derlenerek alınmıştır).

Varyant	Tipik özellikler
Ailevi HES (FA-HES)	• Eozinofiliyle ilişkili doğuştan bağışıklık bozuklukları dışlanmalıdır. • Hipereozinofiliye (HE) bağlı tipik uç-organ hasarı bulunur. • Reaktif veya neoplastik bir durum/hastalık yoktur.
İdiyopatik HES (İ-HES)	• HE'yi açıklayan reaktif veya neoplastik bir durum/hastalık yoktur. • HE'ye bağlı uç-organ hasarı bulunur.
Primer (neoplastik) HES (N-HES)	• Kök hücre, miyeloid veya eozinofil neoplazisi vardır ve HE'ye bağlanabilen uç-organ hasarı bulunur. • Eozinofiller neoplastik (klonal) hücrelerdir. • Birçok hastada PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, STAT5, FLT3, ABL1 veya diğer genlerde yeniden düzenlenme/gen füzyonları saptanabilir.
Sekonder (reaktif) HES (R-HES)	• Altta yatan bir durum/hastalık vardır; eozinofiller klonal değildir ve HE'nin sitokinlerle uyarıldığı düşünülür. • HE'ye bağlı uç-organ hasarı bulunur.
Özel R-HES varyantı: Lenfoid varyant HES (L-HES)	• Sıklıkla anormal klonal T hücreleri saptanır. • HES ile ilişkili organ hasarı bulunur.
Özel R-HES varyantı: Episodik anjiyoödem ve eozinofili (Gleich sendromu)	• Sıklıkla anormal klonal T hücreleri saptanır. • Anjiyoödem ve poliklonal IgM artışı görülür.
Özel R-HES varyantı: Eozinofilik granülomatozis polianjiit (EGPA)	• Polianjiit, nekrotizan anjiit, astım ve akciğer infiltratları görülebilir. • Hastaların bir bölümünde ANCA saptanır (ANCA-pozitif EGPA).
Özel R-HES varyantı: Eozinofili-miyalji sendromu (EMS)	• Miyalji, kas güçsüzlüğü, kramplar, deri döküntüsü, dispne ve yorgunluk görülür.
Özel R-HES varyantı: IgG4 ilişkili hastalık	• Olguların yaklaşık %30'unda serum IgG4 yüksekliği, HE ve HES benzeri organ hasarı görülür.

ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikorlar; FGFR: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü; HE: Hipereozinofili; HES: Hipereozinofilik sendrom; PDGFR: Trombosit.

İdiyopatik HES (i-HES): İ-HES, sekonder nedenler ve klonal hastalıklar dışlandıktan sonra konulan bir dışlama tanısıdır; kemik iliğinde hipereozinofili dışında belirgin morfolojik anormallik ve klonalite bulunmaz. Tanı sırasında en sık kardiyak bulgular (%22,4) ve solunum semptomları görülürken, hastalık süresince kalp, kemik iliği ve akciğer en sık tutulan organlardır. İ-HES ile ANCA-negatif EGPA klinik olarak büyük ölçüde örtüşebilir; ancak i-HES'te astım ve sinüs tutulumu daha az görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (97,105). Tedavinin temelini glukokortikoidler oluşturur. Glukokortikoid ihtiyacını azaltmak amacıyla mepolizumab (300 mg/4 hafta) etkili ve güvenli bir seçenek olup alevlenmeleri azaltır; benralizumab da alternatif hedefli tedaviler arasında yer alır (106,108).

Otoimmün ve Sistemik İnflamatuvar Hastalıklarda EAH

Pulmoner eozinofili EGPA, bağ dokusu hastalıkları (BDH) ve HES gibi sistemik hastalıkların bir parçası olabilir; SLE'de eozinofilik inflamasyon akut lupus pnömonisi, organize pnömoni veya ilaç ilişkili eozinofilik pnömoni şeklinde görülebilir ve genellikle steroidlere iyi yanıt verir. Sistemik skleroz ve romatoid artritte ise eozinofilik inflamasyon çoğunlukla interstisiyel akciğer hastalığı (İAH) veya ilaç ilişkili pnömoniyle birliktedir; bazı hastalarda organize pnömoni görülür ve immünsüpresif tedaviye yanıt alınabilir (109). Sarkoidozda nadiren eozinofilik alveolit gelişebilir ve BAL eozinofilisi > %5 aktif hastalıkla ilişkili olabilir (110).

Eozinofilik Bronşiyolit

Eozinofilik bronşiyolit, bronşiyollerde eozinofilik inflamasyonla karakterize çok nadir bir hastalıktır; tanı kriterleri henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Hastalarda genellikle persistan efor dispnesi, periferik/BAL eozinofilisi ve YRBT'desentrilobüler nodüller görülür. BAL'da eozinofili ve biyopside bronşiyollerde eozinofil infiltrasyonu tanıyı destekler. Hastalık sıklıkla astım ve eozinofilik kronik rinosinüzit (ECRS) ile birlikte görülür (111). Tedavide kanıtlar sınırlıdır; inhaler steroidler genellikle yetersizdir ve çoğu hastada prednizolon 0,5-1 mg/kg/gün gibi sistemik kortikosteroidler gerekir (112). Biyolojik tedaviler için kanıt yalnızca olgu bildirimlerine dayanmaktadır (113).

Tablo 5,6 ve 7'de EAH'ın klinik, radyolojik, laboratuvar özellikleri ve ayırıcı tanıdaki önemli ipuçları özetlenmiştir.

Otoimmun ve sistemik eozinofilik hastalıklarda akciğer tutulumunun özellikleri özetlenmştir (Tablo 8).

SONUÇ

Eozinofilik akciğer hastalıkları, farklı etiyolojik ve immünopatolojik mekanizmaların rol oynadığı, klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri birbirinden belirgin şekilde farklılık gösterebilen heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle pulmoner eozinofili saptanan hastalarda enfeksiyöz, ilaç ilişkili ve diğer sekonder nedenlerin dışlanması; akut ve kronik eozinofilik pnömoni, ABPA/ABPM, EGPA ve HES gibi hastalıkların sistematik bir yaklaşımla birbirinden ayrılması büyük önem taşır. Periferik kan eozinofilisi önemli bir tanısal ipucu olmakla birlikte özellikle AEP gibi bazı hastalıklarda erken dönemde bulunmayabileceğinden, klinik değerlendirme BAL, YRBT, serolojik ve mikrobiyolojik incelemeler ve gerektiğinde histopatolojik bulgularla birlikte yapılmalıdır. Tedavi, altta yatan nedene ve organ tutulumunun şiddetine göre bireyselleştirilmeli; enfeksiyonlarda etkene yönelik tedavi, immün aracılı hastalıklarda ise glukokortikoidler ve uygun immünsüpresif veya hedefe yönelik tedaviler kullanılmalıdır. Uzun süreli glukokortikoid maruziyetinin önemli morbiditeye yol açabilmesi nedeniyle relapslı, steroid-bağımlı veya refrakter hastalıklarda steroid-sparing stratejiler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle anti-IL-5/IL-5R hedefli biyolojik tedaviler EGPA ve HES başta olmak üzere çeşitli eozinofilik hastalıklarda umut verici sonuçlar göstermiştir; ancak CEP, ABPA/ABPM ve eozinofilik bronşiyolit gibi hastalıklarda mevcut kanıtların önemli bir bölümü gözlemsel çalışmalar ve olgu serileriyle sınırlıdır. Bu nedenle biyolojik tedavilerin doğru hasta seçimi, optimal tedavi süresi ve uzun dönem etkinliği konusunda daha güçlü prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Eozinofilik akciğer hastalıklarında erken ve doğru tanı ile hastalığa özgü tedavinin uygulanması, geri dönüşümsüz organ hasarının önlenmesi ve gereksiz kortikosteroid maruziyetinin azaltılması açısından temel hedef olmaya devam etmektedir.

Tablo 5. Başlıca eozinofilik akciğer hastalıklarının klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri.

Hastalık	Klinik özellikler	Radyolojik özellikler	Patolojik özellikler
Akut eozinofilik pnömoni (AEP)	• Akut/subakut başlangıç • Ateş, dispne, öksürük, hipoksemi • Genellikle astım öyküsü yok • Sigara maruziyeti ile ilişkili	• Bilateral, yaygın buzlu cam opasiteleri • Alt zonlarda hava boşluğu konsolidasyonları • Plevral efüzyon görülebilir	• Alveoler boşluklarda yoğun eozinofil infiltrasyonu • Diffüz alveoler hasar paterni • Organize pnömoni benzeri bulgular
Kronik eozinofilik pnömoni (CEP)	• Subakut/kronik başlangıç • Öksürük, dispne, kilo kaybı, yorgunluk • Genellikle astım ve atopi eşlik eder • Sıklıkla orta yaşlı kadınlarda	• Periferik/subplevral konsolidasyonlar • Üst ve orta zonlarda belirgin • "Ters pulmoner ödem" görünümü • Nodüller ve buzlu cam opasiteleri	• Alveoler ve interstisyel alanda eozinofil infiltrasyonu • Organize pnömoni paterni • Eozinofil açısından zengin granülasyon dokusu
Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)	• Astım ile birlikte • Tekrarlayan alevlenmeler • Mukus tıkaçları, hemoptizi • Atopi ve yüksek total IgE düzeyleri	• Santral bronşektazi • Mukus tıkaçları (yüksek attenuasyonlu) • Santral yerleşimli infiltratlar • Geçici pulmoner opasiteler	• Bronş mekusunda eozinofil infiltrasyonu • *Aspergillus* hifleri • *Charcot-Leyden* kristalleri • Bronş duvarında kronik inflamasyon
Eozinofilik granülomatozis ile polianjiit (EGPA)	• Astım, alerjik rinosinüzit, nazal polip • Sistemik vaskülit bulguları (deri, sinir, kardiyak, renal tutulum) • Eozinofili • ANCA (çoğunlukla MPO-ANCA) pozitifliği	• Geçici/migratuvar pulmoner infiltratlar • Nodüller, konsolidasyonlar • Buzlu cam opasiteleri • Plevral efüzyon nadiren	• Nekrotizan vaskülit • Ekstravasküler eozinofil infiltrasyonu • Granülom benzeri lezyonlar • Nekrotizan anjiyit
Eozinofilik bronşiolit	• Kronik öksürük, dispne • Astım eşlik edebilir • Nadir bir antite	• Sentriyobüler nodüller • Buzlu cam opasiteleri • Mozaik perfüzyon • Hava hapsi	• Bronşiyoller çevresinde eozinofil infiltrasyonu • Bronşiyolit bulguları • Epitelyal hasar ve mukus birikimi
Eozinofilik hipereozinofilik sendrom (HES)	• Persistan hipereozinofili ($\geq 1{,}5\times10^9$/L) • Çoklu organ tutulumu (kardiyak, nörolojik, deri, akciğer vb.) • Astım zorunlu değildir	• Değişken bulgular • Periferik infiltratlar, nodüller • Plevral efüzyon • Kronik interstisyel değişiklikler	• Eozinofil infiltrasyonu • Organ tutulumuna göre değişken bulgular • Endomiyokardiyal fibrozis (kardiyak tutulumda) • Eozinofil degranülasyonuna bağlı doku hasarı

Bu tablo 83. kaynakta derlenerek oluşturulmuştur.

Tablo 6. Majör eozinofilik akciğer hastalıklarının ayırt edici temel özellikleri.

Hastalık	Başlangıç	Periferik kan eozinofilisi	BAL eozinofilisi	Radyolojik bulgular (HRCT)	Relaps	Sistemik tutulum
Kronik eozinofilik pnömoni (CEP)	Subakut (haftalar)	Yüksek	> %40	Periferik yerleşimli konsolidasyonlar	Sık	Yok
Akut eozinofilik pnömoni (AEP)	Akut (< 1 ay)	Sıklıkla başlangıçta yok	> %25	Diffüz buzlu cam görünümü, plevral efüzyon	Nadir	Yok
Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)	Subakut	Orta-yüksek	Değişken	Santral bronşektaziler, mukus tıkaçları	Evet	Astım, rinosinüzit
Eozinofilik granülomatozis ile polianjiit (EGPA)	Subakut/ kronik	Yüksek	> %25	Göç edici opasiteler, nodüller	Evet	Multisistem (nöropati, deri, kalp vb.)
Hipereozinofilik sendrom (HES)	Subakut/ kronik	Çok yüksek	Değişken	Buzlu cam opasiteleri, nodüller, plevral efüzyon	Değişken	Çoklu organ tutulumu
Paraziter enfeksiyonlar	Akut/ subakut	Yüksek	> %25	Geçici veya kalıcı infiltratlar; nodüller; plevral efüzyonlar	Hayır	Ekstrapulmoner belirtiler (ateş, gastrointestinal, deri bulguları)

Bu tablo 83. kaynakta derlenerek oluşturulmuştur.

Tablo 7. Klinik bulgulara göre pulmoner eozinofilinin ayırıcı tanısı.

Klinik durum	Temel ipuçları	En olası etiyolojiler	İlk basamak testler
Genç erişkinde akut ateşli hastalık	• Hızlı gelişen dispne • Ateş • Yaygın infiltratlar	• AEP • Paraziter enfeksiyon • EGPA	• BAL • Dışkı incelemesi • YRBT • ANCA
Tekrarlayan infiltratlarla seyreden kronik astım	• Hışıltı • Yüksek IgE • Bronşektazi	• ABPA • CEP • EGPA	• Total IgE • *Aspergillus* spesifik IgE/IgG • ANCA • YRBT
Sistemik bulgular (ateş, nöropati, purpura)	• Çoklu sistem tutulumu	• EGPA • HES • Hematolojik malignite	• TKS • ANCA • Kemik iliği incelemesi • Moleküler testler
İmmünsüprese hasta	• Yüksek riskli maruziyetler • Ağır enfeksiyon	• Strongyloides hiperinfeksiyonu • Fungal pnömoni	• BAL • Seroloji • Kültürler

Bu tablo 83. kaynakta derlenerek oluşturulmuştur.

Tablo 8. Otoimmün ve sistemik eozinofilik hastalıklarda pulmoner tutulum.

Hastalık	Temel pulmoner özellikler	Tipik YRBT bulguları	Tanısal ipuçları	Tedavi ve prognoz
EGPA (eozinofilik granülomatozis ile polianjiit)	• Erişkin başlangıçlı astım • Öksürük, dispne • Göç eden ya da geçici infiltratlar • Bazen DAH (diffüz alveoler hemoraji)	• Periferik veya subplevral konsolidasyonlar • Buzlu cam opasiteleri • Nodüller • Plevral efüzyon	• Astım • Periferik kanda eozinofili (>1 × 10^9/L) • ANCA pozitifliği (%30-40) • Sistemik vaskülit bulguları (nöropati, purpura, GH)	• Hızlı glukokortikoid yanıtı • Anti-IL-5/IL-5R biyolojik tedaviler (mepolizumab, benralizumab) • Nüksleri azaltır • Tekrarlayan infiltratlar nüks ile ilişkilidir
Bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili eozinofilik İAH (örneğin; SSc, RA, SLE)	• Öksürük, dispne • Restriktif solunum fonksiyonları • Bazen akut alevlenmeler • Bronkoalveoler lavajda (BAL) eozinofili	• Buzlu cam opasiteleri • Retikülasyon • NSIP veya OP paterni	• Otoantikor pozitifliği (ANA, anti-RNP, anti-Scl70) • Sistemik bağ dokusu hastalığına ait bulgular	• Glukokortikoidler ± MMF (mofetil mikofenolat) veya AZA (azatioprin) • RTX (rituksimab) • Prognoz bağ dokusu hastalığı alt tipine bağlıdır
İlaca bağlı eozinofilik pnömoni	• Akut/subakut dispne • Ateş • Yeni ilaç kullanımına zamanla ilişkili • Diffüz infiltratlar	• Bilateral buzlu cam opasiteleri • Yamalı konsolidasyonlar • OP benzeri değişiklikler	• Yakın zamanda maruziyet (örneğin; biyolojik ajanlar ve diğer immünmodülatör ilaçlar) • İlacın kesilmesinden sonra düzelme	• İlacın kesilmesi • Kısa süreli glukokortikoid tedavisi • Genellikle mükemmel prognoz
HES (idiyopatik veya klonal)	• Öksürük, hışıltı, dispne • Plevral efüzyon • Astımı taklit edebilir	• Yamalı opasiteler • Nodüller • Retikülasyon • Bazen kardiyak büyüme	• Periferik kanda eozinofili (>1,5 × 10^9/L) • Çoklu organ tutulumu (kalp, cilt, gastrointestinal sistem) • FIP1L1-PDGFRA testi	• Glukokortikoidler • FIP1L1-PDGFRA (+) ise imatinib • Uygun veya refrakter olgularda anti-IL-5/IL-5R tedavisi • Prognoz alt tipe ve organ tutulumuna bağlıdır
Farklılaşmamış sistemik eozinofilik hastalıklar / örtüşme sendromları	• Astım, sinüzit • Göç eden infiltratlar • Vaskülitin tanımlanmaksızın sistemik semptomlar	• Karma OP + buzlu cam opasiteleri • Tekrarlayan infiltratlar	• Periferik eozinofili • ANCA negatifliği • Enfeksiyon/malignite dışlanması	• Ampirik glukokortikoidler • EGPA veya HES'e ilerleme açısından izlem

AZA: Azatioprin; BAL: Bronkoalveoler lavaj; DAH: Diffüz alveoler hemoraji; GH: Gastrointestinal; MMF: Mofetil mikofenolat; NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni; OP: Organize pnömoni; RA: Romatoid artrit; RTX: Rituksimab; SSc: Sistemik skleroz; SLE: Sistemik lupus eritematozus; YRBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

Bu tablo 83. kaynakta derlenerek oluşturulmuştur.

KAYNAKLAR

1. *George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Chronic Dis 2016; 7(1): 34-51.*
2. *Jesenak M, Diamant Z, Simon D, et al. Eosinophils—from cradle to grave. Allergy 2023; 78: 3077-102.*
3. *Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, et al. Eosinophils in health and disease: a state-of-the-art review. Mayo Clin Proc 2021; 96: 2694-707.*
4. *Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. Blood Rev 2009; 23: 157-65.*
5. *Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1703-19.*
6. *Bernheim A, McLoud T. A review of clinical and imaging findings in eosinophilic lung diseases. Am J Roentgenol 2017; 208(5): 1002-10.*
7. *Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1423-38.*
8. *Bain GA, Flower CDR. Pulmonary eosinophilia. Eur J Radiol 1996; 23: 3-8.*
9. *Cottin V. Eosinophilic lung diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2023; 43(2): 289-322.*
10. *Jackson DJ, Wechsler ME, eds. Eosinophilic Lung Diseases (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society; 2022.*
11. *Jeong YJ, Kim K, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. Radiographics 2007; 27(3): 637-9.*
12. *Cottin V, Cordier J-F. Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005; 60(7): 841-57.*
13. *Faridah L, Rachmawati Y, Zahra RB, et al. Parasitic-induced Loeffler's syndrome: a systematic review based on clinical reports. J Infect Public Health 2026; 19(1): 103011.*
14. *Mullerpattan JB, Udwadia ZF, Udwadia FE. Tropical pulmonary eosinophilia-a review. Indian J Med Res 2013; 138: 295-302.*
15. *Lynn MK, Morrissey JA, Conserve DF. Soil-transmitted helminths in the USA: a review of five common parasites and future directions for avenues of enhanced epidemiologic inquiry. Curr Trop Med Rep 2021; 8(1): 32-42.*
16. *Czeresnia JM, Weiss LM. Strongyloides stercoralis. Lung 2022; 200: 141-8.*
17. *Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis—a luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death. Front Immunol 2018; 9: 2346.*
18. *Arshed D, Karbowitz S, Bender M. Mycobacterium avium complex-induced chronic eosinophilic pneumonia: a case report. Chest 2019; 156(4 Suppl): A1804.*
19. *Bohrer AC, Castro E, Hu Z, et al. Eosinophils are part of the granulocyte response in tuberculosis and promote host resistance in mice. J Exp Med 2021; 218: e20210469.*
20. *Vogel DC, El-Kersh K. Acute eosinophilic pneumonia associated with COVID-19 infection. Cureus 2022; 14: e26501.*
21. *Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1303-10.*
22. *Carbone RG, Puppo F, Mattar E, et al. Acute and chronic eosinophilic pneumonia: an overview. Front Med (Lausanne) 2024; 11: 1355247.*
23. *Caminati M, Brussino L, Carlucci M, et al. Managing patients with hypereosinophilic syndrome: a statement from the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) Cells 2024; 13(14): 1180.*
24. *Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med 2025; 46(4): 667-84.*
25. *Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med 2016; 37(3): 535-56.*
26. *Groh M, Rohmer J, Etienne N, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. Orphanet J Rare Dis 2023; 18: 100.*
27. *Emmi G, Bass J, Baratella E, et al. Differential diagnosis of eosinophilic lung diseases. J Allergy Clin Immunol Pract 2026; 14(3): 542-57.*
28. *Ruzic A, Fajt ML, Hammer MM, et al. Novel diagnostic approaches for eosinophilic lung diseases. J Allergy Clin Immunol Pract 2026; 14(3): 560-74.*
29. *Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(9): 1004-14.*
30. *Guida GD, Carriero V, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. Front Med (Lausanne) 2022; 10: 969243.*
31. *Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184(5): 602-15.*
32. *Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. Eur Respir J 2022; 60(3): 2101585.*
33. *Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 1989; 321(9): 569-74.*
34. *Philit F, Etienne-Mastroïanni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1235-9.*
35. *De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. Clin Chest Med 2016; 37: 341-53.*
36. *Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al. Acute eosinophilic pneumonia. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 249-52.*
37. *Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 299-312.*
38. *Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. Allergol Int 2019; 68: 413-9.*

39. *Oyama Y, Fujisawa T, Hashimoto D, et al. Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia. Eur Respir J 2015; 45(6): 1624-31.*

40. *Murillo AD, Castrillon AI, Serrano CD, et al. Monoclonal antibodies in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a scoping review. BMC Pulm Med 2024; 24: 74.*

41. *Tashiro H, Takahashi K, Kurihara Y, et al. Anti-IL-5 agents for the treatment of idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a case series. J Asthma Allergy 2022; 15: 169-77.*

42. *Scelfo C, Simonazzi A, Ruggiero P, et al. New perspectives in the treatment of chronic eosinophilic pneumonia in the era of targeted therapies. Front Immunol 2026; 17: 1893402.*

43. *Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. N Engl J Med 2022; 386: 157-71.*

44. *Kaya H, Gümüs S, Uçar E, et al. Omalizumab as a steroid-sparingagent in chronic eosinophilic pneumonia. Chest 2012; 142: 513-6.*

45. *Brenard E, Pilette C, Dahlqvist C, et al. Real life study of mepolizumab in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. Lung 2020; 198: 355-60.*

46. *Ricketti PA, Ricketti AJ. Relapsing chronic eosinophilic pneumonia treated successfully with Benralizumab. Ann AllergyAsthma Immunol 2021; 126(6): 726-7.*

47. *Takano T, Inutsuka Y, Nakamura S, et al. Benralizumab use in chronic eosinophilic pneumonia with eosinophilic bronchiolitis and chronic airway infection. Respirol Case Rep 2021; 9(8): e00810.*

48. *Kisling A, Jones J, Hixson C, et al. Mepolizumab: an alternative therapy for idiopathic chronic eosinophilic pneumonia with glucocorticoid in tolerance. Drugs Context 2020; 9: 2020-5-3.*

49. *Yazawa S, Toyoshima M, Koda T, Suda K. Benralizumab as initial treatment for chronic eosinophilic pneumonia. Allergol Int 2021; 70: 140-2.*

50. *Ciuffreda M, Caruso C, Romano A, et al. Effect of mepolizumab alone in chronic eosinophilic pneumonia relapse: a case report. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 3640e2.*

51. *Izumo T, Kuse N, Awano N, et al. Rapid and sustaine deffects of a single dose of Benralizumab on chronic eosinophilic pneumonia. Respir Med Case Rep 2020; 30: 101062.*

52. *Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378: 2486e96.*

53. *Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R todupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 2913e5.*

54. *Nishiyama Y, Koya T, Nagano K, et al. Two cases of dupilumab-associated eosinophilic pneumonia in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis: IL-5-driven pathology? Allergol Int 2022; 71: 548e51.*

55. *Suter P, Buetler VA, Graf N, Pavlov N. Eosinophilic organ complications associated with dupilumab therapy - narrative review and current evidence. J Asthma Allergy 2026; 19: 588165.*

56. *Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of current literature and a proposed new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy Clin Exp Allergy 2013; 43(8): 850-73.*

57. *Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984; 74(5): 645-53.*

58. *Agarwal R. High attenuation mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis.World J Radiol 2010; 2: 41-3.*

59. *Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al. Revised ISHAM-AB-PA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. Eur Respir J 2024; 63: 2400061.*

60. *Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 1261e8.e5.*

61. *Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. Eur Respir Rev 2014; 23(131): 8-29.*

62. *Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 703e8.*

63. *Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicatin gasthma. Eur Respir J 2016; 47: 490e8.*

64. *Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Eur Respir J 2018; 52: 1801159.*

65. *Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. A randomised trial of prednisolone versu sprednisolone and itraconazole in acute stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Eur Respir J 2022; 59: 2101787.*

66. *Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chestclinic in North India. Chest 2006; 130: 442e8.*

67. *Ünal D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical evaluation of 15 patients and successful omalizumab treatment of five patients. Asthma Allergy Immunol 2019; 17: 103e10.*

68. *Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. Allergy 2011; 66: 1254e6.*

69. *Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 192e9.*

70. *Aydın O, Sözener ZÇ, Soyyiğit Ş, et al. Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: one center's experience with 14 cases. Allergy Asthma Proc 2015; 36: 493e500.*

71. *Oda N, Miyahara N, Senoo S, et al. Severe asthma concomitant with allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. Allergol Int 2018; 67: 521e3.*

72. *Caminati M, Batani V, Guidolin L, et al. One-year mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: focus on steroid sparing effect and markers of response. Eur J Intern Med 2022; 99: 112e5.*

73. *Bernal-Rubio L, de-la-HozCaballer B, Almonacid-Sanchez C, Gonzalez-de- Olano D. Successful treatment of allergic bronc-*

hopulmonary aspergillosis with benralizumab in a patient who did not respond too malizumab. J Investig Allergol Clin Immunol 2020; 30: 378e9.

74. *Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with Benralizumab. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1633e5.*
75. *Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, et al. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with Benralizumab treatment. Allergol Int 2020; 69: 636e8.*
76. *Mümmler C, Kemmerich B, Behr J, et al. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role fordupilumab? Allergy Asthma Clin Immunol 2020; 16: 55-62.*
77. *Chen X, ZhiH, Wang X, et al. Efficacy of biologics in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. Lung 2024; 202(4): 367-83.*
78. *Asano K, Tomomatsu K, Okada N, et al. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with biologics. Chin Med J Pulm Crit Care Med 2025; 3(1): 6-11.*
79. *Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2023; 19: 378- 93.*
80. *Liu Y, Zhan M, Chen SA, et al. Validation of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a Chinese cohort. Clin Rheumatol 2026; 45(3): 1779-89.*
81. *Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: the multifaceted spectrum of clinical manifestations at different stages of the disease. Eur J Intern Med 2020; 74: 60-6.*
82. *Schindler V, Venhoff N. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review article. Laryngorhinootologie 2024; 103(10): 705-14.*
83. *Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2024; 83(1): 30-47.*
84. *Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med 2015; 26(7): 545-53.*
85. *Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 2175e86.*
86. *Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA associated vasculitis: a randomised trial. PLoSOne 2017; 12: e0185880.*
87. *Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-upanalysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1556e63.*
88. *Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021; 73: 1366e83.*
89. *Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med 2017; 376(20): 1921-32.*
90. *Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med 2024; 390(10): 911-921.*
91. *Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Two-year efficacy and safety of anti-interleukin-5/receptor therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis 2025; 84(11): 1888-99.*
92. *Writing Group of the Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Multidisciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (2025 Edition). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2025; 48(5): 418-39.*
93. *Siddiqui SH, Wilson-Morkeh H, Monti S, Hellmich B. Early diagnosis and treatment in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2026; 14(3): 599-610.*
94. *Kamide Y, Taniguchi M. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: current status and future perspectives. Respir Investig 2025; 63(4): 639-50.*
95. *Valent P, Klion AD, Roufosse F. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. Allergy 2023; 78: 47-59.*
96. *Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2024; 99(5): 946-68.*
97. *Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. Clinical profile and treatment in hypereosinophilic syndrome variants: a pragmatic review. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 2125-34.*
98. *Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. Respir Med 2011; 105: 114-21.*
99. *Johkoh T, Muller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. Radiology 2000; 216: 773-80.*
100. *Shi Y, Wang C. What we have learned about lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome: a systematic literature review. Clin Immunol 2022; 237: 108982.*
101. *Carpentier C, Schandené L, Dewispelaere L, et al. CD3-CD4+ lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome: diagnostic tools revisited. J Allergy ClinImmunol Pract 2021; 9:2426-39.*
102. *Williams AK, Dou C, Chen LYC. Treatment of lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome (L-HES): what to consider after confirming the elusive diagnosis. Br J Haematol 2021; 195: 669-80.*
103. *Helbig G, Czachor K. Clinical management of persistent hypereosinophilia. Eur J Haematol 2025; 114: 763-74.*

104. *Reiter A, Metzgeroth G, Cross NCP. How I diagnose and treat myeloid/ lymphoid neoplasms with tyrosinekinase gene fusions. Blood 2025; 145: 1758-68.*

105. *Holle JU, Vaglio A. Highlights from the plenary session: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and hypereosinophilic syndrome. Rheumatology(Oxford) 2025; 64: i92-7.*

106. *Kuang FL, Makiya MA, Ware JAM, et al. Long-term efficacy and safety of benralizumab treatment for PDGFRA negative hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract 2025; 13: 1421-9.e2.*

107. *Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med 2002; 347(7): 481-7.*

108. *Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlledtrial. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1397-405.*

109. *Hong M, Veitch E, Limaye S. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: an approach to treatment amidst an expanding evidence base. Intern Med J 2025; 55: 885.*

110. *Okauchi S, Ohara G, Sasatani Y, Satoh H. Eosinophilic pneumonia with marked peripheral eosinophilia during the course of sarcoidosis. Maedica (Bucur) 2022; 17:990-4.*

111. *Takaku Y, Takayanagi N. Eosinophilic bronchiolitis. Kokyuki-Naika [Respir Med] 2021; 40: 229e32 (in Japanese).*

112. *Kurashima K, Nakagome K. Pathology and treatment of eosinophilic bronchiolitis. NihonIjiShinpo [JpnMed J] 2020; 5018: 53e4 (in Japanese).*

113. *Arceri T, Kurland G, Reyes-Múgica M, Larkin A. Pediatric eosinophilic bronchiolitis successfully treated with mepolizumab. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 874e5.*