

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: <b>Eosinofile lungesygdomme</b>	Dato: 28.06.2011	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Uffe Bødtger, Holger Mosbech, Kirsten Sidenius, Juliane Gjørup, Elisabeth Bendstrup	Revision: 28.06.2011	Sider: 5

## 1.1. INDLEDNING

Eosinofile er myeloide celler og en del af det innate immunforsvar. Ved aktivering secernerer granula med et stort og varieret indhold af både cytotoxiske og proinflammatoriske substanser.

Eosinofili ( $>0,5 \times 10^9$ /ml blod) er hyppigt forekommende og kan ses ved mange forskellige lungesygdomme.

Perifer eosinofili graderes i mild ( $0,5-1,5 \times 10^9$ /ml), moderat ( $1,5-5,0 \times 10^9$ /ml) og svær eosinofili ( $>5,0 \times 10^9$ /ml).

Følgende punkter er centrale i vurdering af patienten med eosinofili:

1. Eosinofili kan være årsag til eller en konsekvens af lungesygdomme
2. Den perifere eosinofili afspejler ikke graden af vævs-eosinofili (pulmonal eosinofili kvantiteres ved celletælling af BAL-væske).
3. Eosinofil organpåvirkning kan ses ved eosinofili  $> 1,5 \times 10^9$ /ml blod uanset underliggende årsag.
4. Udredning og behandling retter sig både mod primær årsag og mod eosinofili *per se*.

Tabel 1 (efter Albert WM)

### Luftveje

#### Astma\*

Non-astmatisk eosinofil bronkitis\*  
Allergisk Bronkopulmonal Aspergillose  
Bronkocentrisk granulomatose

### Parenkym

#### Kendt underliggende sygdom ("sekundær")

Farmaka (f.eks. NSAID, nitrofurantoin)

#### Infektioner

Bakterier (f.eks. mykobakterier)  
Svampe (f.eks. Aspergillus)  
Parasitter (f.eks. Ascaris, *Strongyloides spp*)  
Pneumocyste-pneumoni ved AIDS

#### Interstitielle lungesygdomme (f.eks. UIP, sarkoidose)

Malignitet (f.eks. adenocarcinomer, Hodgkins lymfom, mastocytose, T-celle lymfom)

Vaskulitis (f.eks. SLE)

Strålebehandling ved c.mammæ

#### Idiopatisk ("primær")

- Hypereosinofilt syndrom (HES)
- Churg-Strauss syndrom
- Akut Eosinofil Pneumoni (AEP)\*
- Kronisk Eosinofil Pneumoni (CEP)
- Sempel pulmonal eosinofili (Löfflers syndrom)\*

\* Perifer eosinofili ofte fraværende (initialt).  
Hyppigste tilstande understreget.

- Omtalt i denne retningslinje

Eosinofili ses fysiologisk ved f.eks. parasitter, patologisk ved f.eks. Churg-Strauss' syndrom eller uden kendt betydning ved f.eks. TB.

Der findes ikke en enkelt internationalt anerkendt klassifikation af "eosinofile lungesygdomme". Hyppigst anvendes en klassifikation defineret ved lokalisation (luftvej vs. parenkym) og genese (primær vs. sekundær), se Tabel 1.

## 1.2. UDREDNING

Patienten med lungesygdom og eosinofili bør udredes systematisk. Anamnesen og den kliniske tilstand er afgørende for udrednings- og behandlingsstrategi og hastighed (eosinofil organpåvirkning?). Udredningen kræver oftest involvering af andre specialer.

### 1.2.1. Anamnese:

- a. Farmaka? Nøje medicingennemgang. På [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) findes opdateret liste over lunge-bivirkninger
- b. Rejse? Parasitter, TB, HIV
- c. Akut eller kronisk forløb?
- d. Eksisterende sygdom
- e. Organspecifikke symptomer: CNS, perifere nerver, hjerte, G-I m.m.
- f. OBS: allergi/atopi medfører sjældent andet end let eosinofili

### 1.2.2. Klinik:

- a. Akut medtaget?  
Almensymptomer: træthed, væggtab, nattesved, artralgi, myalgi
- b. Eosinofil organpåvirkning?  
CNS: encefalopati  
PNS: perifer neuropati  
Hjerte: restriktivt kardiomyopati, mitralinsufficiens, perikardieffusion  
Hud: vaskulitis, urticaria/angioødem  
Lunger: dyspnø, hoste, infiltrater  
G-I-kanal: øvre/nedre dyspepsi  
Koagulation: tromboemboli

### 1.2.3. Paraklinik:

- a. Blodprøver: Rødt + hvidt blodbillede, lever-, nyre-tal, troponin, B12, tryptase, total IgE, ANA, ANCA. Udstryk af perifert blod. Quantiferon/T-spot/Mantoux.
- b. EKG.
- c. Bronkoskopi: BAL, biopsi (cytologi/histologi)
- d. Dyrkninger + serologi for mikroorganismer
- e. Gastrointestinale symptomer: GI-skopier

### 1.2.4. Funktion:

- a. Spirometri
- b. Udvidet lungefunktionsundersøgelse med diffusion (LFU-DLCo)

### 1.2.5. Billeddiagnostik:

- a. CT thorax/abdomen

- b. Ekkokardiografi
- c. CT/MR cerebrum

### 1.3 BEHANDLING

Overvej steroid **straks** hvis  $>1,5 \times 10^9$  eosinofile/ml og tegn på eosinofil organpåvirkning. Dosis sv.t. tbl prednison 1 mg/kg (i minimum 2 uger). Teoretisk kan TB og parasitsygdom blusse op under højdosis steroidbehandling: overvej profylakse.

I det efterfølgende omtales de såkaldt primære eosinofile lungesygdomme. Klassifikationen er ikke konsistent, idet flere udløsende/medvirkende årsager til idiopatiske sygdomme er identificeret f.eks. farmaka ved CEP og Löffler samt røg ved AEP.

### HYPEREOSINOFILT SYNDROM (HES)

HES-klassifikationen er ændret for nylig (se figur 1). Alle de primære eosinofile sygdomme er nu undergrupper af HES (fraset Löffler).

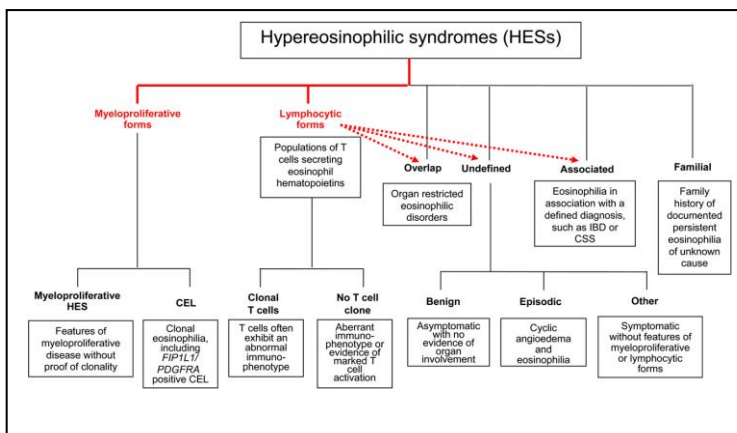


Fig 1. Revideret klassifikation af HES. Ændringer fra tidligere klassifikationer er vist med rødt. Stiplede pile indikerer de HES former, hvor i der især er T-celle drevet sygdom (6).

### 2.1 DEFINITION OG FOREKOMST

HES er en sjælden og heterogen gruppe af sygdomme defineret ved

1. Moderat/svær hypereosinofili ( $>1,5 \times 10^9$ /ml) ved to uafhængige målinger og/eller
2. tegn på eosinofil organpåvirkning
3. eksklusion af sekundære årsag til eosinofili (se Tabel 1)

Prævalens og incidens er ukendt, men HES er en sjælden sygdom som hyppigst rammer personer i alderen 20–60 år.

### 2.2 ÆTIOLOGI OG UNDERTYPER

HES dækker over flere sygdomsenheder med meget forskellig prognose, se figur 1.

- a. Myeloproliferativ HES (M-HES) opfører sig som en kronisk leukæmi. Er stærkt associeret til mandligt køn og udtalt eosinofil organpåvirkning. Ubehandlet høj morbiditet og mortalitet.
- b. Lymfoproliferativ HES (L-HES): kan være T-celle lymfom. Ofte hudinvolvering, sjældent eosinofil organpåvirkning. L-HES-underformer:

*Familial eosinofili* inkluderer en autosomal dominant form for hypereosinofili i relation til *crs.5q31-33*.

*Overlappende HES*: Organspecifikke som f.eks. CEP, eosinofil øsofagit, eosinofil gastroenterit.

*HES-associeret*: veldefinerede sygdomme der indeholder HES-kriterierne men samtidig har andre manifestationer. Omfatter f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, sarcoidose, Churg-Strauss Syndrom (CSS) mfl.

AEP, CEP og CSS er beskrevet selvstændigt i det efterfølgende, da de varierer mht. differential-diagnoser og prognose

### 2.3 SYMPTOMER

Klinikken er overordentlig variabel. Se punkt 1.2

### 2.4 UDREDNING

Rækkefølgen afhænger af patientens symptomer og deres sværhedsgrad, men selv asymptomatiske patienter bør undersøges for multiorgan-påvirkning (se listen ovenfor).

Mistanke til de maligne varianter, M-HES og L-HES: Foreslår tidlig kontakt til lokale hæmatologiske afdeling eller eosinofil-expert. Udredningen af disse omfatter specialundersøgelser:

M-HES mistanke: bl.a. knoglemarvsbiopsi og undersøgelser for specifikke genfejl.

L-HES mistanke: bl.a hudbiopsi til lymfomdiagnostik.

### 2.5 BEHANDLING

Se punkt 1.3.

Behandling af de maligne varianter, M-HES og L-HES, er specialistopgave, hyppigst allokeret til den lokale hæmatologiske afdeling.

Opfølgning og prognose afhænger af årsagerne til hypereosinofili, se de specifikke former i det efterfølgende.

### AKUT EOSINOFIL PNEUMONI (AEP)

#### 3.1 DEFINITION OG FOREKOMST

AEP som årsag til akut og svært respiratorisk svigt hos en tidligere lungerask patient blev første gang beskrevet i 1989. Alle publikationer om AEP er deskriptive. Der ser ud til at AEP er

- Sjælden men hyppigst hos 20-40-årige (alle aldersgrupper dog beskrevet)
- Incidens: mænd:kvinder = ratio 2:1

Diagnosen AEP forudsætter:

- Kortvarig febrilia (oftest < 1 uge)
- Hypoxisk respiratorisk svigt
- Diffuse lungeinfiltrater på røntgen
- BAL: eosinofili  $>25\%$
- Fravær af kendte årsager til eosinofili og pneumoni som bl.a. farmaka og infektion
- Evt. lungebiopsi: eosinofilocytter, eosinofile makrofager og evt. fibrin i alveolerum og let interstitiel pneumonitis m.m.

#### 3.2 ÆTIOLOGI

Ætiologien er ukendt. Nylig start af tobaksrygning eller røgudsættelse er fundet hos flere med AEP.

### 3.3 UDREDNING

Debutsymptomer er uspecifikke: Akut indsættende febrilia, dyspnø og non-produktiv hoste, ofte almen utilpashed, myalgier, nattesved og respirations-synkrone smerter. Typisk progredierer AEP til respiratorisk svigt med behov for mekanisk ventilation.

Udredningen retter sig primært mod afklaring af langt hyppigere differentialdiagnoser til febrilia og progredierende respiratorisk svigt (infektions-sygdomme, SIRS, ARDS). Non-infektøs genese overvejes, når bedring udebliver trods relevant antibiotisk behandling og almen stabilisering, og her er CT med HRCT-snit en central undersøgelse til afklaring af differentialdiagnoser som f.eks. allergisk alveolit, kryptogen organiserende pneumoni (COP) eller medikamentel reaktion. Medicin-anamnesen er essentiel.

#### 3.3.1. Fund ved AEP

**Objektivt:** feber < 1 uge (ofte > 38,5 °C), takypnø, hypoxi, og bibasal krepitation.

**Paraklinisk:** Initialt neutrofil leukocytose og normale eosinofile, senere udtalt eosinofili. Sænkning/CRP: typisk forhøjede.

**Thoraxrøntgen:** central retikulær tegning ofte konfluerende til et centralt bilateralt infiltrat (Figur 1). Pleuraefusion (ofte beskeden og bilateral).

**Lungefunktionsundersøgelse:** Restriktivt mønster, nedsat DLCo.

**Bronkoskopi:** Ofte makroskopisk upåfaldende.

**BAL:** > 25% eosinofile.

**Lungebiopsi:** Udføres sjældent pga. den respiratoriske tilstand. For fund: se under 3.1.

### 3.4. BEHANDLING

Eneste behandling er systemisk kortikosteroid:

**Ved respiratorisk svigt:** Initialt methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag, ellers T. Prednisolon, ½-1 mg/kg/dag, indtil 2-4 uger efter fuld normalisering af både symptomer og thorax-røntgen, herefter aftrappes med 5 mg/uge. Evidens for behandlingsvarighed er sparsom. Almindeligvis aftrappes over måneder.

Steroidresponset er eklatant og ses inden for 1-3 dage. Hvis intet respons, bør diagnosen revurderes.

Hvis rygedebut umiddelbart forud for AEP, anbefales ophør og aldrig-rygning.

### 3.5 PROGNOSE

Prognosen er god, når behandling institueres.

Der kan ses recidiv ved for hastig steroidaftrapning, men herudover er prognosen god med normalisering af lungefunktion og uden sequelae eller recidiv trods respiratorbehandlet svært respiratorisk svigt.

## KRONISK EOSINOFIL PNEUMONI (CEP)

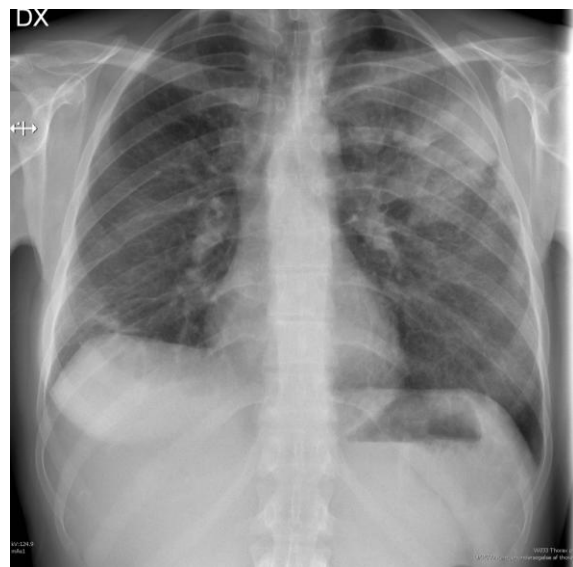
### 4.1 DEFINITION OG FOREKOMST

CEP blev beskrevet første gang i 1969 som en kronisk variant af Löfflers syndrom. CEP er:

- Sjældent men hyppigst hos midaldrende
- Indicidens: kvinder > mænd
- Cirka 50% har kendt astma

Sygdomsbilledet er oftest langtrukket med febrilia, vægttab, nattesved og åndenød. Symptomerne er ofte svære, men ikke livstruende.

Prognosen er god, når behandling institueres.



Figur 1. Rt. thorax. Patient med akut eosinofil pneumoni.

CEP er en udelukkelsesdiagnose – dog anses det radiologiske fund "fotografisk negativ af lungeødem" for næsten patognomonisk.

De diagnostiske kriterier er ikke veldefinerede, men diagnosen forudsætter

- Relevant anamnese, se ovenfor
- Blod-eosinofili og CRP-forhøjelse
- BAL eosinofili > 25%
- Infiltrater ofte springende, og ofte apikalt eller aksillært ("fotografisk negativ af lungeødem" findes hos < 1/3)
- HRCT: perifere, migrerende infiltrater adskilt af matglastegning og normalt lungevæv.
- Lungebiopsi: interstitielle og alveolære eosinofile og histiocytter med multinukleære kæmpeceller. Minimal fibrose, ofte bronchiolitis obliterans og eosinofile mikroabscesser.

### 4.2 ÆTIOLOGI

Mekanismen er ukendt, men flere farmaka kan udløse CEP, f.eks. simvastatin, clarithromycin, allopurinol, se [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)

### 4.3 UDREDNING

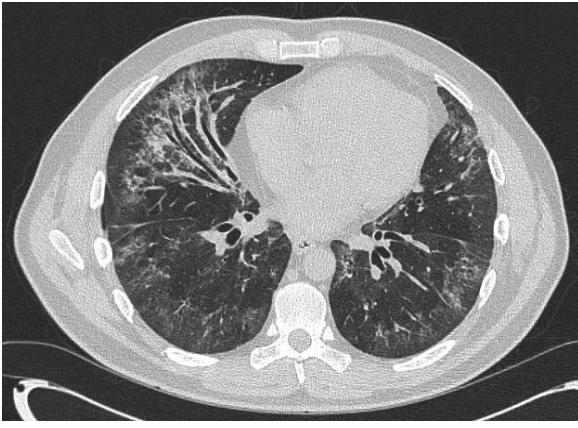
Udredningen retter sig primært mod afklaring af differentialdiagnoser til almensymptomer og pulmonale infiltrater som f.eks. malignitet, infektioner, sarkoidose, COP og toksiske årsager, ved hjælp af leukocyt-differentialtælling, HRCT og bronkoskopi med BAL og/eller transbronkial lungebiopsi. Grundig medicin-anamnese er central.

### 4.4 BEHANDLING

Hvis der er mistanke om farmaka-udløst CEP, da seponering.

Kortikosteroid. Klinisk remission indenfor få dage, mens radiologisk remission tager længere tid. Prednisolon 0,5 mg/kg er effektivt. Steroid aftrappes over mange måneder, idet relaps ses hos 80% efter seponering af korttids-steroid-behandling.

Et muligt regime er uændret initialdosis indtil 2 uger efter klinisk og radiologisk remission. Derefter halveres denne dosis og efter 8 uger aftrappes med 5 mg prednisolon hver 4. uge. Rt. thorax, eosinofital og klinisk status vurderes inden hver dosisreduktion.



Figur 2. HRCT thorax: patient med kronisk eosinofil pneumoni. Bemærk de klassiske, perifere forandringer

## CHURG-STRAUSS SYNDROM (CSS)

### 5.1 DEFINITION OG FOREKOMST

CSS er en autoimmun lidelse, der sammen med Wegeners granulomatose og mikroskopisk polyangiitis udgør sygdomsgruppen ANCA-(antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer) associeret vaskulitis.

Traditionelt er lidelsen defineret ved mindst 4 ud af følgende kriterier:

- Astma
- Eosinofili (>10% ved differentieltælling)
- Mono- eller polyneuropati
- Non-fixed lungeinfiltrater
- Extravasculær eosinofili i biopsi
- Bihuleaffektion

Allergi synes at styrke diagnosen.

### 5.2 ÆTIOLOGI

ANCA spiller en vigtig rolle for sygdomsudviklingen. Antistofferne kan give degranulering af de neutrofile granulocytter og dermed endotelskade.

### 5.3 UDREDNING

Som ved øvrige lungesygdomme med eosinofili. Specielt ANCA mod myeloperoxidase og proteinase-3 er relevante ved ANCA associeret vasculit.

### 5.4 BEHANDLING

Initialbehandling består af systemisk steroid og methotrexat (eller cyclofosamid ved svær generaliseret sygdom) efterfulgt af en vedligeholdelsesbehandling med lavdosis steroid i kombination med azathioprin eller methotrexat. Biologisk behandling anvendes også.

## SIMPEL PULMONAL EOSINOFILI (SPE, Löfflers syndrom)

### 6.1 DEFINITION OG FOREKOMST

SPE blev første gang beskrevet i 1932 som flygtige lungeinfiltrater hos patienter med perifer blodeosinofili, få eller ingen lungesygtomer og spontan regression i løbet af 1 måned. SPE er en eksklusionsdiagnose (Tabel 1).

SPE er en selvlimiterende (< 4 uger), godartet og oftest

asymptomatisk tilstand med flygtige lunge-infiltrater og perifer blodeosinofili. SPE kan forårsages af parasitter eller farmaka eller optræde idiopatisk.

Undersøgelser: Eosinofili i blod og BAL.

RU thorax: et eller flere konsoliderede flygtige perifere lungeinfiltrater.

HRCT: konsoliderede perifert beliggende infiltrater med luftbronkogram og evt. matglastegning i over- og mellem-lapper.

SPE kan ikke klinisk, paraklinisk eller radiologisk skelnes fra andre tilstande med lungeinfiltrater og eosinofili ledsaget af få eller ingen symptomer. En del af differentialdiagnoserne i Tabel 1 giver symptomer i hele forløbet, andre først senere. Tilfældigt fund af eosinofili og lungeinfiltrater bør derfor som minimum udredes med CT thorax med kontrast, kontrol af rødt og hvidt blodbillede inkl. differentieltælling og følges af lungemedicinsk speciallæge

Der er ingen internationale retningslinjer for SPE. Kortikosteroider har en dramatisk effekt, men der er sjældent behov for behandling da sygdommen er selvlimiterende.

## 5.0 REFERENCER

1. Alberts WM. Eosinophilic interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 419-24.
2. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007; 27: 617-37.
3. Katz U, Shoenfeld Y. Pulmonary eosinophilia. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2008; 34: 367-71.
4. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 39-44.
5. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27: 477-92.
6. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weiller PF, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 45-9.
7. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South. Med. J.* 2007; 100: 49-53.
8. Amy D. Klion How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-3741.
9. Simon D. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 3-13.
10. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (al-

lergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*. 1990; 33: 1094-100.

11. Wilde B. van Paassen P. Witzke O. Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney International*. 2011; 79: 599-612.