

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Eosinofile lungesygdomme	Dato: 10/6-16	Retningslinje nummer: 2
Udarbejdet af: Christian Grabow Westergaard, Uffe Bødtger, Elisabeth Bendstrup, Stefan Møller Luef	Dato for revision: 28/5-16	Sider: 16

1.0 GENERELT AFSNIT OM EOSINOFILE LUNGESYGDOMME

Denne instruks omfatter eosinofile lungesygdomme, defineret ved øget forekomst af eosinofile granulocytter i i lungeparenkym og abnorm lungeradiologi. Hovedsymptomet er åndenød og tør hoste og kun få patienter er asymptomatiske. Denne instruks omfatter ikke årsager til bronkial eosinofili uden parenkym-involvering, se DLS-instruks om astma-udredning ("Differentialdiagnoser").

1.1. BAGGRUND

Eosinofile granulocytter er myeloide celler og en del af det innate immunforsvar. Ved aktivering secernerer granula med et stort og varieret indhold af både cytotoxiske og pro-inflammatoriske substanser. Perifer eosinofili ($>0,5 \times 10^9/L$ blod) er hyppigt forekommende, kan ses ved mange forskellige sygdomme, er ikke patognomonisk for lungesygdom og opdeles i:

mild: $0,5-1,5 \times 10^9/L$
 moderat: $1,5-5,0 \times 10^9/L$ og
 svær: $>5,0 \times 10^9/L$.

Følgende punkter er centrale i vurdering af patienten med eosinofili:

1. Eosinofili kan være årsag til eller en konsekvens af lungesygdomme.

2. Perifer eosinofili afspejler ikke graden af vævs-eosinofili (pulmonal eosinofili kvantiteres ved celletælling af bronko-alveolær lavage, BAL).
3. Eosinofil organpåvirkning kan ses ved moderat eosinofili uanset underliggende årsag men aldrig ved mild eosinofili.
4. Udredning og behandling retter sig både mod primær årsag og mod eosinofilien *per se*.

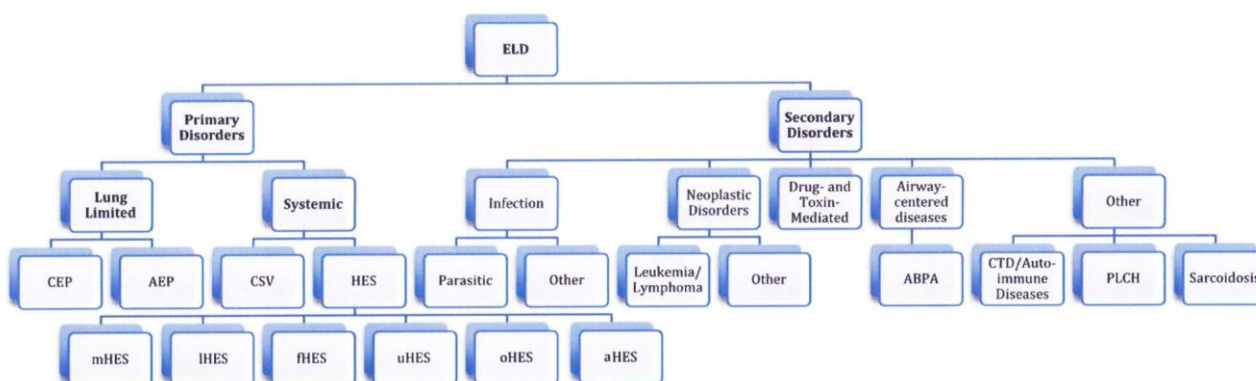
1.2. INDELING

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 og Figur 1. Klassifikationen er ikke konsistent, idet flere udløsende/medvirkende årsager til idiopatiske sygdomme er identificerede f.eks. røg ved akut eosinofil pneumoni (AEP) samt farmaka ved kronisk eosinofil pneumoni (CEP) og Löfflers syndrom samt røg ved akut eosinofil pneumoni (AEP).

Primære eosinofile pneumonier beskrives visse steder i litteraturen som undergrupper af hypereosinofilt syndrom (HES), mens de andre steder defineres selvstændigt.

AEP, CEP og Churg-Strauss' syndrom (CSS) er beskrevet selvstændigt i det efterfølgende, da de varierer mht. differentialdiagnoser og prognose.

Figur 1. Inddeling af af eosinofile lungesygdomme (9).



<p>uftveje (ikke omtalt yderligere i denne instruks)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astma • Non-astmatisk eosinofil bronkitis* • Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)
<p>Parenkym</p> <p>Idiopatisk ("primær"):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut eosinofil pneumoni (AEP)* • Kronisk eosinofil pneumoni (CEP) • Churg-strauss' syndrom (CSS) • Simpel pulmonal eosinofili (SPE eller Löfflers syndrom)* • Hypereosinofilt syndrom (HES) <p>Sekundær:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentelt udløst (f.eks. NSAID, nitrofurantoin, penicillin, cephalosporin) • Infektioner: Bakterier (f.eks. mykobakterier), svampe (f.eks. Aspergillus), parasitter (f.eks. Ascaris, <i>Strongyloides spp.</i>, schistosoma, filariasis, sparganose, m.fl.), Pneumocyster • Interstitielle lungesygdomme (f.eks. usual interstitial pneumonitis (UIP), sarkoidose) • Malignitet (f.eks. adenocarcinomer, Hodgkins lymfom, mastocytose, T-celle lymfom) • Vaskulitis (f.eks. CSS, Wegener, SLE) • Thorakal strålebehandling mod f.eks. mammacancer.

Tabel 1. Inddeling af eosinofile lungesygdomme. Sygdomme med fed skrift er omtalt i detaljer i denne retningslinje. *=Blod-eosinofili ofte fraværende (initialt).

1.3. UDREDNING

Patienten med respiratoriske symptomer, lungeinfiltrater og eosinofili bør udredes ekstensivt. Anamnesen og den kliniske tilstand (f.eks. eosinofil organpåvirkning) er afgørende for udrednings- og behandlingsstrategi og hastighed.

Udredningen kræver oftest involvering af flere specialer.

Anamnese:

a. Medikamentelt induceret eosinofili er hyppigst: nøje medicingennemgang.

På www.pneumotox.com findes opdateret liste over lungebivirkninger.

b. Rejser, specielt tropene.

c. Akut eller kronisk forløb

d. Eksisterende sygdom

e. Symptomer fra andre organer såsom CNS, perifere nerver, hjerte, mave-tarm, led, muskler, B-symptomer m.m.

Klinik:

a. Pulmonal involvering med respiratorisk påvirkning i form af: dyspnø, hoste og infiltrater.

b. Ekstrapulmonal involvering:

- CNS: encefalopati
- PNS: perifer neuropati
- Hjerte: restriktiv kardiomyopati, mitralinsufficiens, perikardieffusion
- Hud: vaskulitis, urticaria/angioødem

- Mavetarm : øvre/nedre dyspepsi
- Koagulation: tromboemboli

Paraklinik:

- Blodprøver: Hgb, trombocytter, leukocytter + diff. tælling, lever-, nyretal, troponin, total IgE, ANA, ANCA. Quantiferon/T-spot/Mantoux.
- EKG.
- Bronkoskopi: BAL med cytologi med differentialtælling anbefales. Transbronkial biopsi (TBB) bør ligeledes foretages i differentaldiagnostisk øjemed samt specifikt til påvisning af mistænkt vaskulær sygdom, f.eks. CSS, hvor den perivaskulære infiltration af eosinofile celler kan visualiseres med biopsi.
- Dyrkning + serologi for mikroorganismer

Funktion:

- Udvidet lungefunktionsundersøgelse
- Ekkokardiografi (hvis kardiell involvering)
- GI-skopi/gastroenterologisk vurdering (hvis mave-tarm involvering)

Billeddiagnostik:

- HRCT thorax
- MR cerebrum (hvis CNS involvering)

1.4 BEHANDLING

Ved moderat b-eosinofili ($>1,5 \times 10^9/L$) og tegn på eosinofil organpåvirkning anbefales glucocorticoid hurtigst muligt. Såfremt den kliniske tilstand tillader det, bør det dog tilstræbes at afvente opstart af behandling indtil efter relevant udredning er udført. Der anbefales tbl prednisolon 1 mg/kg (i minimum 2 uger).

Behandlingen af primære tilstande involverer ofte glucocorticoid (se nedenstående afsnit under de pågældende specifikke sygdomme) mens behandlingen af sekundære tilstande rettes mod den tilgrundsiggende årsag, f.eks. seponering af farmaka, behandling af infektioner etc.

Glucocorticoid startes kun ved eosinofil organpåvirkning, jf. ovenstående.

Teoretisk kan TB og parasitsygdom blusse op under højdosis steroidbehandling: overvej profylakse/behandling af infektion.

I det efterfølgende omtales de idiopatiske eosinofile lungesygdomme.

2.0 AKUT EOSINOFIL PNEUMONI (AEP)

2.1 DEFINITION OG FOREKOMST

AEP kan være årsag til akut og svært respiratorisk svigt hos tidligere lungeraske personer. Alle publikationer om AEP er deskriptive.

- Sjælden men hyppigst hos 20-40-årige (alle aldersgrupper dog beskrevet)
- Mænd:kvinder 2:1
- Ca. 2/3 er rygere

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

2.2 ÆTIOLOGI

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

2.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

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

Objektivt: feber $\geq 38,5$ °C, takypnø, hypoxi, og bibasal krepitation, dvs. ligesom bakteriel pneumoni.

Paraklinisk: Initialt neutrofil leukocytose og normale eosinofile, senere kan der forekomme udtalt perifer eosinofili. Sænkning/CRP: typisk forhøjede.

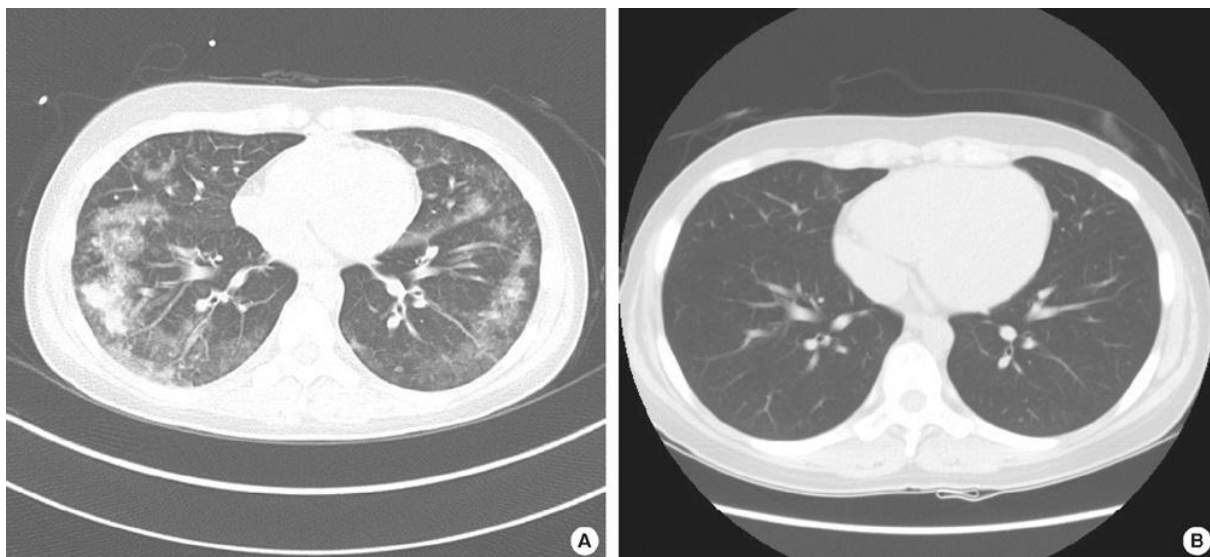
Thoraxrøntgen: central retikulær tegning ofte konfluerende til konsoliderede bilaterale infiltrater. Pleuraeffusion (ofte beskeden og bilateral). Kerley lines kan forekomme.

CT: Overlappende fund i forhold til rtg. Der kan desuden ses interlobulær septal fortykkelse, bilateral matglastegning, interlobulær septal fortykkelse, konsoliderede infiltrater, fortykkede bronkosvaskulære bundter, centrilobulære noduli samt konsolidering af luftveje (Figur 1).

Lungefunktionsundersøgelse: Restriktivt mønster og nedsat DLCO.

Bronkoskopi: Ofte makroskopisk upåfaldende.

BAL: > 25% eosinofile.



Figur 2. Patient med akut eosinofil pneumoni, ved indlæggelse og ved 2 mdr opfølgning (8).

2.4. UDREDNING

Udredningen retter sig primært mod afklaring af langt hyppigere differentialdiagnoser til febrilia og progredierende respiratorisk svigt (infektion, SIRS eller ARDS). Non-infektøs genese overvejes, når bedring udebliver trods relevant antibiotisk behandling og almen stabilisering, og her er HRCT en central undersøgelse til afklaring af differentialdiagnoser som f.eks. allergisk alveolit, kryptogen organiserende pneumoni (COP) eller medikamentel reaktion. Grundig anamnese inkl. eksponering for partikler - er central.

2.5. BEHANDLING

Eneste behandling er systemisk glucocorticoid. Ved respiratorisk svigt: initialt methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag, ellers tbl. Prednisolon 0,5-1 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.

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

Hvis rygedebut umiddelbart forud for AEP, anbefales permanent rygeophør.

2.6. EFTERKONTROL

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. Erfaring savnes vedr. anbefalet follow-up varighed som må foretages på individuel basis.

3.0 KRONISK EOSINOFIL PNEUMONI (CEP)

3.1 DEFINITION OG FOREKOMST

CEP er den hyppigst forekommende eosinofile pneumoni udenfor tropiske områder, hvor parasitrelateret eosinofil lungesygdom dominerer.

- Sjælden men hyppigst hos midaldrende
- Hyppigere hos kvinder end mænd
- Over 50% har kendt astma og ca. 50% er kendt med atopi, lægemiddelallergi, nasalpolypper eller urticaria
- Der er ikke overhyppighed af rygere, som det ses ved AEP.

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

3.2 ÆTIOLOGI

Mekanismen er ukendt, men flere farmaka kan udløse CEP, f.eks. simvastatin, clarithromycin, allopurinol, se www.pneumotox.com

3.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

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

livstruende.

De diagnostiske kriterier er ikke veldefinerede, men diagnosen forudsætter

a. Relevant anamnese, se ovenfor

- a. Blod-eosinofili og CRP-forhøjelse
- b. BAL eosinofili > 25%
- c. Infiltrater ofte springende, og ofte apikalt eller perifert beliggende ("fotografisk negativ af lungeødem" findes hos < 1/3)
- d. RU thorax/HRCT: perifere, migrerende infiltrater adskilt af matglastegning og normalt lungevæv
- e. Spirometri: Ca. halvdelen af patienterne har obstruktivt mønster, resten har restriktivt. Lungefunktionen bedres hurtigt på behandling.

3.4 UDREDNING

Udredningen retter sig primært mod afklaring af differentialdiagnoser til almensymptomer og pulmonale infiltrater som f.eks. malignitet, infektioner (f.eks. parasitter), sarkoidose, COP og toksiske årsager, ved hjælp af leukocyt-differentialtælling, HRCT og bronkoskopi med BAL. Grundig medicinanamnese er central.

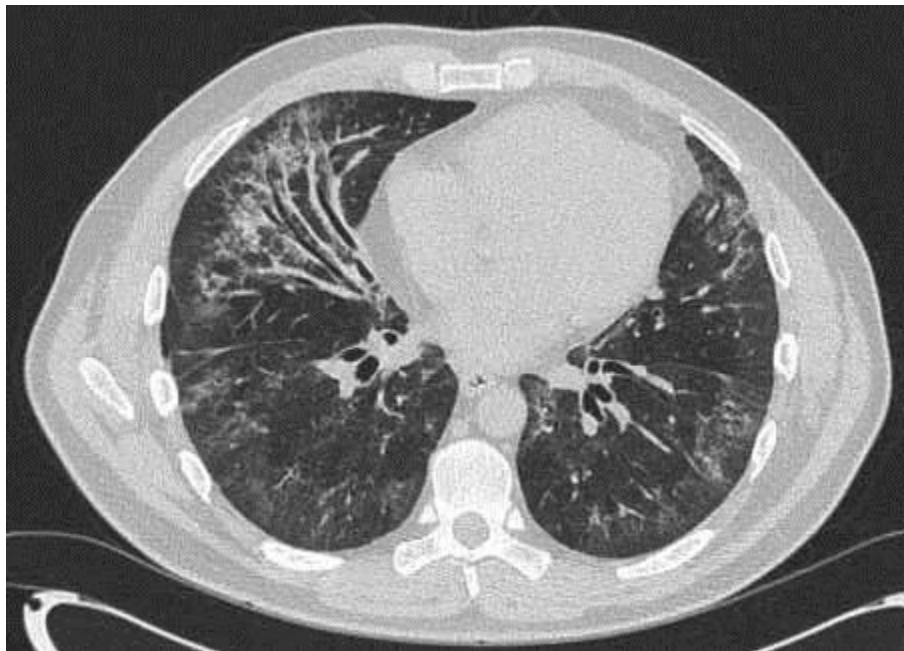
OBS: Fravær af BAL-eosinofili eller perifer eosinofili kan skyldes forudgående steroidbehandling.

3.5 BEHANDLING

Hvis der er mistanke om medikamentelt udløst CEP, da seponering, hvis infektion, da behandling for dette.

Behandlingen er herudover glucocorticoid. Der ses klinisk remission indenfor få dage, mens radiologisk remission tager længere tid. Tbl. Prednisolon 0,5 mg/kg er effektivt. Steroid aftrappes over mange måneder, idet relaps ses hos 80% efter seponering af kort tids steroidbehandling.

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. Rtg thorax, eosinofital og klinisk status vurderes inden hver dosisreduktion.



Figur 3. HRCT thorax: patient med kronisk eosinofil pneumoni. Bemærk de klassiske, perifere forandringer

3.6 EFTERKONTROL

Prognosen er god, når behandling institueres. Imidlertid kan vedvarende obstruktivitet trods behandling ses hos nogle patienter, og nogle patienter har brug for langtidsbehandling op til 12 mdr., hvorfor længerevarende opfølgning anbefales.

4.0 CHURG-STRAUSS SYNDROM (CSS)

4.1 DEFINITION OG FOREKOMST

CSS (nyligt omdøbt til Eosinophil Granulomatosis with Polyangiitis, EGPA) er en autoimmun lidelse, der sammen med Wegeners granulomatose og mikroskopisk polyangiitis udgør sygdomsgruppen ANCA-(antineutrofile cyto-plasmatiske antistoffer) associeret vaskulitis.

Astma forekommer hos alle patienter, mens kronisk rhinitis ses hos 75%. Allergi synes at styrke diagnosen.

CSS er en sjælden lidelse med en årlige incidens på ca. 2-3 per million.

Traditionelt er lidelsen karakteriseret ved følgende kriterier:

- Perifer eosinofili (>10% ved differentialtælling)
- Mono- eller polyneuropati
- Migrerende lungeinfiltrater
- Extravaskulær eosinofili i biopsi

4.2 ÆTIOLOGI

ANCA spiller en vigtig rolle for sygdomsudviklingen. Antistofferne kan give degranulering af de neutrofile granulocytter og dermed endotelskade. Der er en mulig arvelig komponent i sygdomsudviklingen.

4.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Sygdommen er beskrevet som 3-faset: Første fase består af prodromalsymptomer med astma og rhinit og evt. sinuitlignende symptomer. Anden fase er med perifer eosinofili samt migrerende eosinofil infiltration i organer såsom lunge, hjerte og mave-tarm kanalen. Tredje fase er vaskulit-fasen med almensymptomer i form af træthed, anorexi, feber, muskel- og ledsmerter mv.. Fra og med fase 2 kan der forekomme svær organpåvirkning.

4.3 UDREDNING

Som ved øvrige lungesygdomme med eosinofili. Specielt ANCA mod myeloperoxidase og proteinase-3 er relevante ved ANCA associeret vasculit, men ANCA-negativ CSS forekommer; normal ANCA udelukker således ikke vaskulit. PET-CTs rolle ved CSS er ikke fastsat.

Andre specialer såsom kardiologi, nefrologi, reumatologi og neurologi bør involveres i udredningen.

Særlig tilrådes kardiologisk udredning, da der kan forekomme hjertesvigt pga. eosinofil myokardit eller arteriitis i koronarkarrene. Den kardielle involvering kan være asymptomatisk, men kan resultere i pludselig akut kardial sygdom.

4.4 BEHANDLING

Behandlingen bør altid foregå i samarbejde med reumatolog og øvrige relevante specialer. Initialbehandling består af systemisk glucocorticoid i form af methylprednisolonbolus (15 mg/kg/dag) i 1-3 dage, efterfulgt af tbl. prednisolon 1 mg/kg/dag i 3-4 uger. Herefter nedtrapning til vedligeholdelsesbehandling med tbl. prednisolon 10-15 mg dgl. i op til et år. Tillæg af cyclofosamid (0,6-0,7 g/m² i.v. dag 1, 15 og 30, derefter hver 3. uge) anvendes ved svær generaliseret sygdom i kombination azathioprin anvendes som recidivprofylakse i 18-24 mdr. efter remission. Forsøg med behandling med anti-IL-5 (mepolizumab) har vist lovende resultater og kan måske bane vejen for anvendelse af biologisk behandling.

4.5 EFTERKONTROL

5-års overlevelsen er 95-100%, men patienterne bør følges tæt af alle relevante specialer, specielt reumatologi og kardiologi, idet der er risiko for recidiv.

5.0 SIMPEL PULMONAL EOSINOFILI (SPE, Löfflers syndrom)

SPE er karakteriseret ved flygtige lungeinfiltrater hos patienter med perifer eosinofili, få eller ingen lungesyntomer og spontan regression i løbet af 1 måned. SPE er en eksklusionsdiagnose.

Undersøgelser:

- Eosinofili i blod og BAL.
- RU thorax: et eller flere konsoliderede migrerende perifere lungeinfiltrater.
- HRCT: konsoliderede perifert beliggende infiltrater med luftbronkogram og evt. matglastegning i over- og mellemlapper.

SPE kan ikke klinisk, paraklinisk eller radiologisk skelnes fra andre tilstande med lungeinfiltrater og eosinofili.

Der er ingen internationale retningslinjer for SPE. Behandling med glucocorticoider er sjældent indiceret, da sygdommen er selvlimiterende.

6.0 HYPEREOSINOFILT SYNDROM (HES)

HES er en heterogen gruppe af sygdomme defineret ved

- a. Moderat/svær hypereosinofili ($>1,5 \times 10^9/\text{ml}$) ved to uafhængige målinger og/eller

7.0 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. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27: 477-92.

5. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South. Med. J.* 2007; 100: 49-53.

6. Simon D. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 3-13.

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

8. Youn JS¹, Kwon JW, Kim BJ, Hong SJ. Smoking-Induced Acute Eosinophilic Pneumonia in a 15-year-old Girl: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res.*

9. Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am.*

- b. Tegn på eosinofil organpåvirkning
- c. 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.

HES dækker over flere sygdomsenheder med meget forskellig prognose, herunder flere maligne hæmatologiske lidelser, hvorfor hæmatologisk vurdering af patienten anbefales tidligt i forløbet.

2011 Nov;95(6):1163-87. doi: 10.1016/j.mcna.2011.08.006.

10. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012 Nov;32(4):557-86. doi: 10.1016/j.iac.2012.08.007.