

Eozynofilia u chorych na astmę – problemy codziennej praktyki

Eosinophilia in asthmatics – difficulties in the everyday practice

IWONA DAMPS-KONSTAŃSKA, ALICJA SIEMIŃSKA

Klinika Alergologii Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wzrost liczby komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej powyżej wartości prawidłowych obserwujemy w eozynofiliach pierwotnych i wtórnych. W diagnostyce różnicowej astmy z towarzyszącą eozynofilią uwzględnić należy także możliwość tzw. astmy objawowej stanowiącej element obrazu klinicznego zespołu Churga-Straussa czy alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej. W artykule przedstawiono opis trzech przypadków klinicznych, dotyczących chorych na astmę skierowanych do Kliniki Alergologii i Pneumonologii UCK z powodu eozynofilii.

Słowa kluczowe: eozynofilia, astma, eozynofilie płucne

Summary

Increased blood eosinophilia can be presented as the primary or secondary disease. The differential diagnosis of asthmatic patients with hypereosinophilia should consider eosinophilic lung disease, including Churg-Strauss syndrome and allergic bronchopulmonary aspergillosis. In the paper we present three cases of patients referred to the Department of Allergology and Lung Disease, Medical University of Gdansk, for eosinophilia accompanied by asthma.

Keywords: eosinophilia, asthma, eosinophilic lung diseases

© *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 203-208

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.11.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr med. Iwona Damps-Konstańska

Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a

80-210 Gdańsk

e-mail: damik@gumed.edu.pl

Wstęp

Eozynofilia krwi obwodowej jest wzrostem liczby komórek kwasochłonnych powyżej wartości prawidłowych, tj. 50-400 granulocytów kwasochłonnych/ μ l i 2-4% we wzorze odsetkowym [1]. W krajach rozwijających się najczęstszą przyczyną eozynofilii we krwi obwodowej są infestacje pasożytami, natomiast w krajach rozwiniętych choroby alergiczne, w tym reakcje polekowe. Wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej towarzyszy także innym schorzeniom, jako tzw. eozynofilie wtórne, czy reaktywne (tab. I). W chorobach alergicznych u dzieci, bez innych zaburzeń powodujących eozynofilię, odsetek granulocytów kwasochłonnych we krwi może sięgać 15-20%, wyjątkowo 35% [2]. Eozynofil jest komórką rezydująca głównie w tkankach, a stosunek puli naczyniowej eozynofilów do puli tkankowej wynosi 1:100 [3]. Liczba eozynofilów we krwi obwodowej informuje o stopniu nasilenia zapalenia oraz o masie chorobowo zajętych narządów. Eozynofilie dzielimy na łagodną: 600-1500, umiarkowaną: 1500-5000 i ciężką powyżej 5000 komórek kwasochłonnych w μ l krwi. Zawartość ziarnistości eozynofilów jest toksyczna dla komórek ssaków. Łagodna eozynofilia występuje u około połowy chorych na astmę [4,5]. Fenotyp eozynofilowy astmy charakteryzuje się niższymi wskaźnikami czynności układu oddechowego [6]. W astmie o ciężkim przebiegu możemy obserwować prawidłową liczbę granulocytów kwasochłon-

nych we krwi obwodowej, jednocześnie nie wyklucza to nacieków eozynofilowych w oskrzelach, co możemy potwierdzić wykonując bronchoalveolar lavage (BAL) lub wewnątrzoskrzelową biopsję [7]. Obserwowano korelację pomiędzy nadreaktywnością oskrzeli a eozynofilią obwodową [8]. Morfologiczne wykładniki aktywowania granulocytów kwasochłonnych korelują z ciężkością zaostrzenia astmy [9]. Z kolei występowanie umiarkowanej i ciężkiej eozynofilii u chorego na astmę wymaga przeprowadzenia szerokiej diagnostyki zarówno w kierunku eozynofilii wtórnych, jak też pierwotnych, będących wynikiem schorzeń mieloproliferacyjnych (zespół hipereozynofilowy: limfocytowy, mieloproliferacyjny, niezdefiniowany).

W artykule przedstawiono opis trzech przypadków klinicznych, dotyczących chorych na astmę skierowanych do Kliniki Alergologii i Pneumonologii UCK z powodu eozynofilii, wraz zaleceniami co do leczenia chorych dla alergologa praktyka.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Chora 54-letnia, przyjęta do Kliniki Alergologii w kwietniu 2013 roku. W wywiadzie: astma od kilkunastu lat, przewlekłe zapalenie zatok obocznych i błony śluzowej nosa, eozynofilowe zapalenie mięśnia serca, stan po zawale

mięśnia sercowego ściany przednio-bocznej w 2009 roku, zapalenie błony śluzowej żołądka, nadciśnienie tętnicze, w wywiadzie wstrząs anafilaktyczny po podaniu pyralginy. W 2009 roku wystąpiły niecharakterystyczne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, wzrost stężenia troponiny I. Rozpoznano zawał mięśnia sercowego, jednak koronarografia nie wykazała zmian w naczyniach wieńcowych. W marcu 2013 roku została przyjęta do Kliniki Dermatologii UCK GUM z powodu podejrzenia ziarniniaka grzybiastego. Zmiany skórne występowały na tułowiu od kilku lat. W czasie hospitalizacji wystąpiły ponownie nietypowe dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, wzrost stężenia troponiny I, w badaniu elektrokardiograficznym niecharakterystyczne rozlane zaburzenia repolaryzacji. Echokardiografia: dobra funkcja skurczowa lewej komory, bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości. W wykonanej koronarografii nie ujawniono zmian w tętnicach wieńcowych. W badaniach laboratoryjnych bezwzględna i względna eozynofilia. Chorą przeniesiono do Kliniki Kardiologii, gdzie wykonano biopsję mięśnia sercowego, w obrazie mikroskopowym stwierdzono skupienia eozynofili wokół naczynia krwionośnego oraz pomiędzy kardiomiocytami. Obraz ten korelował z umiarkowaną eozynofilią obwodową ($2230/\mu\text{L}$). Rozpoznano eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego. Włączono Encorton 60mg/d uzyskując poprawę stanu klinicznego. Wykonano MRI serca, które potwierdziło uszkodzenie mięśnia sercowego. W stanie ogólnym dobrym pacjentka została wypisana do dalszego leczenia ambulatoryjnego w Poradni Kardiologicznej i Alergologicznej. W trakcie wizyty szpitalnej w Poradni Alergologicznej wysunięto podejrzenie zespołu Churga-Strauss (alergiczne zapalenie naczyń) i skierowano do Kliniki Alergologii i Pneumologii UCK GUM celem dalszych badań i ewentualnej modyfikacji leczenia. W trakcie hospitalizacji ze względu na możliwość neuropatii w przebiegu zespołu Churga-Strauss konsultowano chorą neurologicznie – w badaniu bez cech

niedowładu ani zaburzeń czucia, stwierdzono ataksję czterokończynowa (bardziej nasiloną w kończynach dolnych). Wykonano badania czynnościowe układu oddechowego – uzyskując dobre wyniki – 6MWT chora przeszła 540 m bez desaturacji, w spirometrii – FEV1 96%, FEV1/VC max 76,3, DLCO – 96%. Wykonane badanie TKHR klatki piersiowej nie wykazało obecności cech zajęcia mięszu płucnego. Ze względu na sterydoterapię (od około 4 tygodni, w dawce 60 mg prednizonu na dobę) odstąpiono od wykonywania płukania pęcherzykowo-oskrzelikowego dla oceny składu komórkowego popłuczyn. Badanie immunologiczne w kierunku ANCA było ujemne. Na podstawie obecności czterech kryteriów klinicznych spośród sześciu wg ACP (tab. II) rozpoznano zespół Churga-Strauss. Z uwagi na FFS=1 („five factor score” wg *French Vasculitis Study Group*) (tab. III) włączono leczenie cyklofosfamidem w dawce 2 mg/kg masy ciała tj. 100 mg/dobę, zmniejszono dawkę prednizonu do 50 mg/dobę. Terapię rozpoczęto maju 2013 roku, zaplanowano 12-miesięczne leczenie cyklofosfamidem. Chora pozostaje pod opieką Przyklinicznej Poradni Alergologicznej, leczenie toleruje dobrze.

Przypadek 2

Chora lat 42 została przyjęta do Kliniki Alergologii w lipcu 2012 roku celem diagnostyki umiarkowanej eozynofilii – $2500/\mu\text{L}$. Chora od kilkunastu lat chorowała na astmę oraz przewlekłe zapalenie zatok. W wywiadzie od 2007 roku rozpoznano stwardnienie rozsiane. Chora była leczona początkowo interferonem, jednak z powodu polekowego zapalenia tarczycy odstawiono lek i od października 2010 chora leczona Copaxone (octan glatirameru). Z powodu dolegliwości ze strony zatok obocznych nosa chorą konsultowano laryngologicznie – wzniernikowanie jam nosa ujawniło obecność polipów nosa. Wysunięto podejrzenie zespołu Churga-Strauss. Wysokiej rozdzielczości tomografia komputerowa klatki piersiowej nie wykazała zmian

Tabela I. Przyczyny wtórnej eozynofilii

Zakażenia pasożytnicze: *Toxocara*, *trichinoza*, *Echinococcus*, *Ascaris*

Malaria

Choroby alergiczne: astma, atopowe zapalenie skóry, alergiczna oskrzelowo-płucna aspergiloza

Nadwrażliwość na leki

DRESS (*Drug Rush Eosinophila Systemic Symptoms*) wysypka z eozynofilią i objawami systemowymi

Choroby reumatyczne: zapalenie guzkowe okołotętnicze, reumatyczne zapalenie stawów, zespół Churga-Strauss

Pęcherzyca

Opryszczkowe zapalenie skóry

Choroby nowotworowe: białaczki, chłoniaki, choroba Hodgkina

Colitis ulcerosa

Eozynofilowe zapalenie jelita grubego

Eozynofilowe zapalenie powięzi

Zespół eozynofilowo-mialgiczny

Zaburzenia immunologiczne: AIDS, niedobór IgA

Stan po splenektomii

Stan po radioterapii

w mięszu płucnym. W BAL eozynofile stanowiły 73% składu komórkowego. Trepanobiopsja szpiku wykluczyła choroby mieloproliferacyjne. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono dyskretne zaburzenia kurczliwości ściany dolnej, frakcja wyrzutowa 50%. Rezonans serca potwierdził dyskretne zmiany w koniuszku sugerujące nacieki eozynofilowe. W dostarczonej przez chorą dokumentacji wzrost liczby eozynofiliów we krwi obwodowej korelował z włączeniem Copaxone. Z powodu podejrzenia, że przyczyną eozynofilii jest leczenie chorej Copaxonem lek odstawiono. Chorej podano trzy pulsy Solu Medrolu 750 mg, następnie włączono prednizon w dawce 60mg dziennie. Chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem dalszej opieki w Przyklinicznej Poradni Alergologicznej. Terapię prowadzono przez okres 12 tygodni. Od czasu zakończenia terapii nie obserwowano nawrotu eozynofilii.

Przypadek 3

Chora 44-letnia została przyjęta do Kliniki Alergologii i Pneumonologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego GUM w trybie pilnym z powodu zaostrzenia astmy. Od 13 lat leczona z powodu ciężkiej astmy. Przyjmowała cyklozolid – 1280 ug oraz formoterol – 24 ug, a także krótko-działające β -mimetyki (kilka dawek dziennie). W wywiadzie ślepotą oka lewego z powodu urazu w dzieciństwie. Od sześciu miesięcy istotne pogorszenie, kilkukrotne zaostrzenia choroby, otrzymywała z tego powodu doustnie steroi- dy i antybiotyki z krótkotrwałą poprawą. Przy przyjęciu występował produktywny kaszel z odkrztuszaniem białej, okresowo ropnej płwociny oraz duszność przy niewielkim wysiłku. W badaniach dodatkowych: eozynofilia 1500/ μ L, leukocytoza 11200/uL, CRP 0,6 mg/l. Wykluczono infestację pasożytami. W badaniu tomokomputerowym klatki piersiowej ujawniono w płacie środkowym oraz w płucu lewym nadprzeponowo cechy „matowej szyby”. Ponadto w segmentach podstawnych płuca lewego oskrzela po-

szerzone rozstrzeniowo, pogrubienie ściany oskrzela do segmentu dziesiątego płuca prawego. W śródpiersiu dość liczne, niecharakterystyczne węzły chłonne. Wykonano bronchofiberoskopię oraz BAL – w uzyskanym materiale stwierdzono 19% eozynofiliów, 64% makrofagów, 17% komórek żernych. Echokardiografia nie wykazała zmian w sercu. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań obrazowych i eozynofilii w popłuczynach oskrzelowych rozpoznano przewlekłe kwasochłonne zapalenie płuc. Włączono dożylnie Dexaven w dawce 12 mg dziennie oraz Pulmicort i Atrovent w nebulizacji, wziewnie formoterol. Chora wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia w Przyklinicznej Poradni Alergologicznej, włączono 30 mg Metypred. Chora przez osiem miesięcy przyjmowała Metypred, w stopniowo zmniejszanej dawce. Z powodu możliwości wystąpienia posterydowych zmian w narządzie wzroku oraz ślepoty jednego oka zalecono ścisłą kontrolę okulistyczną. Na przełomie grudnia 2011 i stycznia 2012 roku wystąpiły objawy zaostrzenia astmy. Chora ponownie została przyjęta do Kliniki. Przy przyjęciu stwierdzono eozynofilię 1500/ μ L. Wykonano wysokiej rozdzielczości tomografię komputerową klatki piersiowej – nie stwierdzono cech matowej szyby oraz bronchoskopię z BAL: w popłuczynach oskrzelowych eozynofile stanowiły – 2%. Chora nie wyraziła zgody na trepanobiopsję szpiku. Na podstawie przeprowadzonych badań wykluczono nawrót przewlekłego kwasochłonnego zapalenia płuc. Włączono Metypred 12 mg dziennie przez 14 dni oraz zmodyfikowano leczenie przeciwastmatyczne uzyskując poprawę stanu klinicznego. Chorą w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

OMÓWIENIE

Diagnostyka eozynofilii wymaga przeprowadzenia dokładnego wywiadu, w tym występowania objawów chorób tkanki łącznej, ryzyka zakażenia HIV, podróży, stosowanych przez chorego leków, przewlekłych chorób i przewlekłych

Tabela II. Kryteria rozpoznania zespołu Churga-Strauss [wg 9]

Kryteria rozpoznania zespołu Churga-Strauss (wg *American College of Rheumatology*)
Rozpoznanie ustala się na podstawie występowania co najmniej 4 z 6 poniższych objawów

- (1) astma, świsty
- (2) eozynofilia > 10% we krwi obwodowej
- (3) przewlekłe zapalenie zatok
- (4) nacieki płucne (mogą być zmienne)
- (5) histopatologicznie – cechy zapalenia naczyń (małych i średniego kalibru) z okołonacyniowymi naciekami eozynofilii
- (6) zapalenie nerwów, polineuropatie

Tabela III. Kryteria FFS ("five-factor score") wg *French Vasculitis Study Group*

- niewydolność nerek: kreatynina w surowicy > 1,58 mg/dL lub 140 μ mol/l
- białkomocz: > 1 g/dobę
- krwawienie z przewodu pokarmowego lub zapalenie trzustki
- zajęcie centralnego układu nerwowego
- kardiomiopatia

objawów. W każdym przypadku eozynofilii należy wykluczyć zakażenie pasożytami. W eozynofilii łagodnej objawy uszkodzenia narządów występują bardzo rzadko. W eozynofilii umiarkowanej i ciężkiej występowanie i nasilenie uszkodzeń narządowych nie zależy od przyczyny eozynofilii. Objawy uszkodzenia narządów przedstawiono w tabeli IV. Eozynofilia umiarkowana wymaga pilnej diagnostyki, a ciężka pilnego leczenia cytoredukcyjnego z powodu zagrożenia uszkodzeniem narządów. Występowanie objawów ze strony układu oddechowego może wskazywać na eozynofilię płucną (tab. V) [10]. Występowanie eozynofilii powyżej 1500/uł, astmy, przewlekłego zapalenia zatok może wskazywać na zespół Churga-Strauss (tab. II). Spełnienie 4 z 6 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie z 85% czułością i 99% swoistością [11]. Przyczyną eozynofilii

u chorych obciążonych astmą mogą być także inne przyczyny np. przewlekłe kwasochłonne zapalenie płuc czy alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna. Eozynofiliom płucnym nie musi towarzyszyć eozynofilia we krwi obwodowej. Algorytm zaproponowany przez Allena i Davisa pomaga w diagnostyce eozynofilii płucnych (ryc. 1) [10].

Zawsze należy rozważyć wystąpienie polekowej eozynofilii. Drug hipersensywnościowy syndrom określane również akronimem DRESS (*drug reaction, eosinophilia, systemic symptoms*) cechuje się występowaniem różnorodnych objawów (tab. III). Dotychczas wiązano występowanie zespołu DRESS ze stosowaniem: leków przeciwpadaczkowych, sulfonamidów, sulfasalazyny, allopurinolu, dapsonu, fenytoiny. W literaturze możemy spotkać także opisy przypadków eozynofilii po lekach biologicznych np. natalizumab [12].

Tabela IV. Objawy i uszkodzenie narządów na skutek eozynofilii [wg 1]

Objawy ogólne	gorączka utrata masy ciała zmęczenie
Objawy ze strony układu krążenia	martwica i włóknienie mięśnia sercowego i wsierdza objawy niedomykalności zastawek zaburzenia rytmu i przewodzenia niewydolność serca zaburzenia zakrzepowo-zatorowe
Objawy ze strony układu oddechowego	duszność, przewlekły kaszel nacieki eozynofilowe i włóknienie płuc
Objawy skórne	zaczernienie skóry pokrzywka i obrzęk naczyń ruchomych grudki i guzki podskórne świąd skóry
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	bóle brzucha biegunka
Objawy neurologiczne	objawy polineuropatii obwodowej atakseja, zaburzenia pamięci, zmiana zachowania

Tabela V. Eozynofilowe choroby układu oddechowego [9]

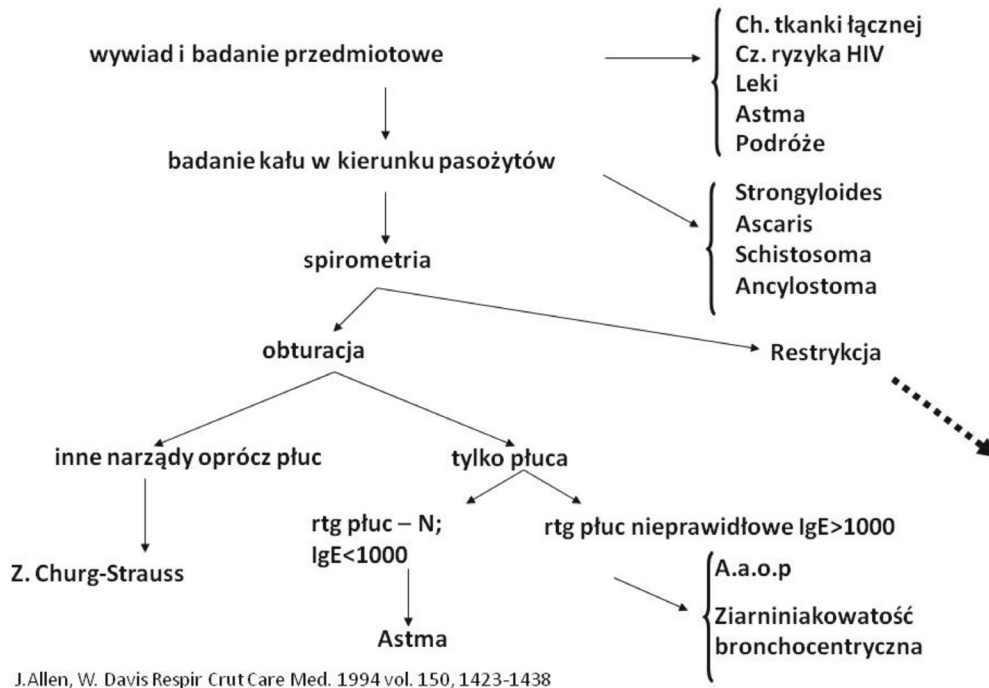
Eozynofilowe choroby układu oddechowego
Prosta eozynofilia płucna
Przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc
Ostre eozynofilowe zapalenie płuc
Zespół Churga-Strauss
Idiopatyczny zespół hypereozynofilowy
Astma
Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
<i>Bronchocentric granulomatosis</i>
Zakażenia pasożytnicze
Reakcje polekowe

Eozynofilia może być indukowana lekami, które powodują wzrost stężenia IL-3, IL-5, TNF- α , czy INF- γ .

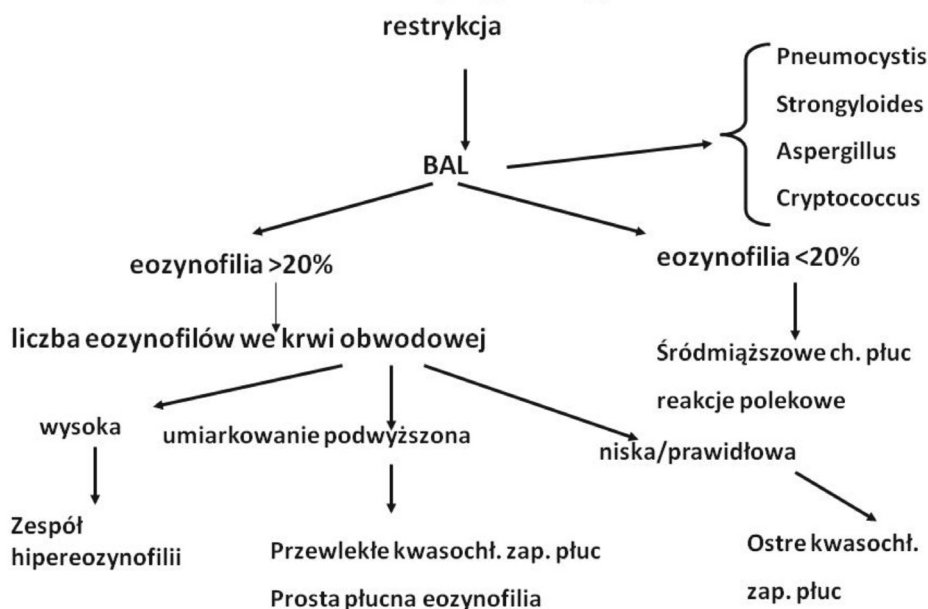
Wzrost liczby kwasochłonnych granulocytów u chorych na astmę może być spowodowana współistniejącymi chorobami takimi jak zakażenie pasożytami, reakcje polekowe, a także wystąpieniem pierwotnych klonalnych lub idiopatycznych eozynofilii. W diagnostyce różnicowej astmy z towarzyszącą eozynofilią uwzględnić należy tak-

że możliwość tzw. astmy objawowej stanowiącej element obrazu klinicznego zespołu Churga-Strauss czy alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej. W większości przypadków chorzy powinni zostać skonsultowani przez hematologa w celu wykluczenia schorzeń mieloproliferacyjnych (zespół hipereozynofilowy: limfocytowy, mieloproliferacyjny, nie-zdefiniowany).

Algorytm postępowania w kwasochłonnych chorobach płuc



Algorytm postępowania w kwasochłonnych chorobach płuc (ciąg dalszy)



Piśmiennictwo

1. Kabata J. Badania laboratoryjne i morfologiczne. (w) Choroby wewnętrzne. Szczeklik A. (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1410.
2. Behrman RE. Podręcznik pediatrii. PWN, 1996: 650.
3. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA. Cooperation between IL-5 and chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-74.
4. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. Diagnostyka alergii. (w) Alergologia. Urban&Partner, Wrocław 1998: 126.
5. Kumar N, Bylappa K, Ramesh AC, Reddy S. A study of eosinophil count in nasal and blood smear in allergic respiratory diseases in a rural setup. *Internet Journal of Medical Update* 2012; 7: 40-6.
6. Lee YJ, Kim KW, Choi BS i wsp. Clinical characteristics of eosinophilic and noneosinophilic asthma in children. *Acta Paediatr* 2013; 102: 53-7.
7. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L i wsp. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013; 68: 402-6.
8. Schwartz N, Grossman A, Levy Y, Schwarz Y. Correlation between eosinophil count and methacholine challenge test in asymptomatic subjects. *J Asthma* 2012; 49: 336-41.
9. Muniz-Junqueira MI, Barbosa-Marques SM, Junqueira LF i wsp. Morphological changes in eosinophils are reliable markers of the severity of an acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2013; 68: 911-20.
10. Allen JN, Davis B. Eosinophilic Lung Diseases. *J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
11. Masi AT, Hunder GG, Lie JT i wsp. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
12. André M, Pacheco D, Antunes J i wsp. Letter: Generalized skin drug eruption to natalizumab in a patient with multiple sclerosis. *Dermatology Online Journal* 16: 14.