

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Eosinofile lungesygdomme	Dato: 01.08.2019	Retningslinje nummer: 3
Udarbejdet af: Stefan Møller Luef, Christian Grabow Westergaard, Uffe Bødtger, Elisabeth Bendstrup, Thomas Kromann Lund, Jesper Rømhild Davidsen	Dato for næste revision: August 2021	Sider: 8

1.0 GENERELT

Denne instruks omfatter eosinofile lungesygdomme, defineret ved øget forekomst af eosinofile granulocytter i lungeparenkymet og abnorm lungeradiologi. Hovedsymptomerne 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 astmaudredning.

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 proinflammatoriske cytokiner. Perifer eosinofili ($> 0,5 \times 10^9/L$ blod) er hyppigt forekommende, kan ses ved mange forskellige sygdomme, og er ikke patognomonisk for lungesygdom og opdeles i:

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

Følgende punkter er centrale i vurdering af patienten med eosinofili:

- Eosinofili kan være årsag til eller en konsekvens af lungesygdomme.
- Perifer eosinofili afspejler ikke graden af eosinofil inflammation i lungeparenkymet (pulmonal eosinofili kvantiteres ved celletælling af bronkoalveolær lavage (BAL)).

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 (luftveje versus parenkym) og genese defineret som primær ved kendt udløsende årsag/tilstand versus sekundær ved uerkendt (idiopatisk) genese, se Figur 1

Sekundær		Primær			Sekundær
Luftveje		Parenkym			Parenkym
"Idiopatisk"	Hypersensibilisering	Infektion	Lægemidler	Diverse	Idiopatiske
Eosinofil astma Eosinofil bronkitis	Astma ABPA ABPM	Aspergillus PCP Mykobakterier Larva migrans Ascaris Strongyloides Filariasis Schistosoma HIV	Bactrim NSAID ASA MTX Penicillin Cefalosporin Nitrofurantoin Karbamazepin Bleomycin	(C)OP PLCH IPF Cancer	iAEP iCEP EGPA HES iHypereosinofil BO

Figur 1. Inddeling af sygdomme og påvirkninger der kan medføre eosinofil inflammation i luftveje og lungeparenkym. Listen over lægemidler og infektioner er ikke komplet. ABPA: Allergisk bronkopulmonal aspergillose. ABPM: Allergisk bronkopulmonal mykose. PCP: Pneumocystis jirovecii pneumoni. ASA: Acetylsalicylsyre. MTX: Methotrexat. (C)OP: (Kryptogen) organiserende pneumonitis. PLCH: Pulmonal Langerhans celle histiocytose. IPF: Idiopatisk pulmonal fibrose. iAEP: Idiopatisk akut eosinofil pneumoni, iCEP: Idiopatisk kronisk eosinofil pneumoni. EGPA: Eosinofil granulomatose med polyangiitis. HES: Hypereosinofilt syndrom. BO: Bronchiolitis obliterans.

1.3 UDREDNING

Patienten med respiratoriske symptomer, lungeinfiltrater, evt. af flygtig karakter, og eosinofili bør udredes ekstensivt. Anamnesen og den kliniske tilstand (f.eks. graden af respirationsinsufficiens) er afgørende for udrednings- og behandlingsstrategi og hastighed.

Udredning kan kræve involvering af flere specialer.

Anamnese

- Medikamentelt induceret eosinofili er hyppigst: nøje medicingennemgang.
På www.pneumotox.com findes opdateret liste over lungebivirkninger.
- Rejser, specielt tropenerne. Husk at orme- og parasitær infektion kan ligge år tilbage.
- Akut eller kronisk forløb.
- Eksisterende sygdom, herunder astma og atopi.
- Symptomer fra andre organer såsom CNS, perifere nerver, hjerte, mave-tarm, led, muskler, B-symptomer m.m.

Klinik

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

Ekstrapulmonal involvering:

- CNS: Encefalopati, kranienerveparese
- PNS: Perifer neuropati, mononeuritis multiplex førende til polyneuropati
- Hjerte: Eosinofil myokarditis, restriktiv kardiomyopati, mitralinsufficiens, perikardieffusion
- Hud: Palpabel purpura, vaskulitis, urticaria/angioødem
- Mave-tarm: Øvre/nedre dyspepsi, diarré, organperforation
- Koagulation: Tromboemboli
- Nyrer: Glomerulonefrit

Paraklinik

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

Funktion

- Bodypletysmografi inkl. diffusion
- Ekkokardiografi (hvis kardiell involvering)
- Endoskopi/gastroenterologisk vurdering (hvis mave-tarm involvering)

Billeddiagnostik

- HRCT thorax
- MR cerebrum (hvis CNS involvering)

1.4 BEHANDLING

Ved moderat eosinofili ($> 1,5 \times 10^9/L$) og tegn på eosinofil organpåvirkning anbefales glukokortikoid hurtigst muligt. Såfremt den kliniske tilstand tillader det, bør det dog tilstræbes at afvente opstart af behandling indtil relevant udredning er udført.

Behandlingen afhænger af den tilgrundsiggende årsag, f.eks. seponering af farmaka, behandling af infektioner etc., mens de idiopatiske tilstande primært behandles med glukokortikoider. Glukokortikoider startes kun ved eosinofil organpåvirkning, jf. ovenstående.

Teoretisk kan infektioner blusse op under højdosis behandling med glukokortikoider, hvorfor profylakse/behandling skal overvejes.

I det efterfølgende omtales de idiopatiske eosinofile lungesygdomme.

2.0 IDIOPATISK AKUT EOSINOFIL PNEUMONI (iAEP)

2.1 DEFINITION OG FOREKOMST

iAEP kan være årsag til akut og svært respiratorisk svigt hos tidligere lungeraske personer.

- Sjælden med incidens 9,1 per 100.000
- Hyppigst hos 20-40-årige (alle aldersgrupper dog beskrevet)
- Mænd:kvinder i forhold 2:1
- Ca. 2/3 er rygere
- Ingen association til f.eks. astma

Diagnosen iAEP forudsætter:

- Kortvarig febrilia (oftest < 1 uge)
- Progressiv hypoxisk respiratorisk svigt
- Diffuse lungeinfiltrater på røntgen
- BAL: Eosinofili $> 25\%$ af samlet celletal

Fravær af kendte årsager til eosinofili og pneumoni.

2.2 ÆTIOLOGI

Ætiologien er ukendt. Nylig start af tobaksrygning, røg- eller støvudsættelse er fundet hos flere med iAEP.

2.3 SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Debutsymptomer er uspecifikke som f.eks. akut indsættende febrilia, dyspnø og non-produktiv hoste, ofte almen utilpashed, myalgier, nattesved og respirationssynkrone smerter. Typisk progredierer iAEP til respiratorisk svigt med behov for mekanisk ventilation.

Objektivt: Feber, takypnø, hypoxi, og bibasal krepitation.

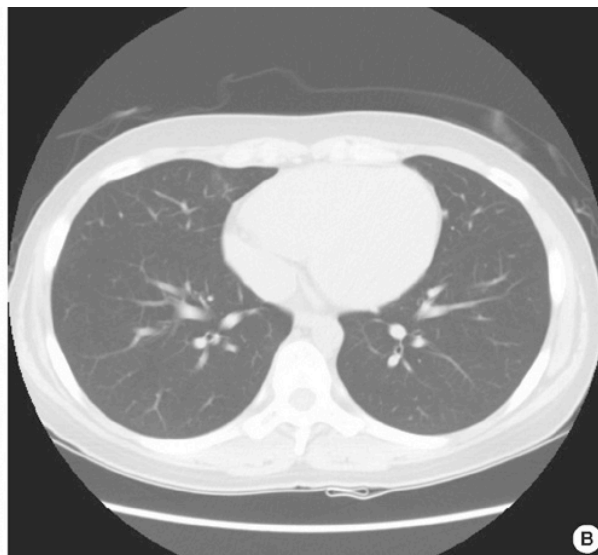
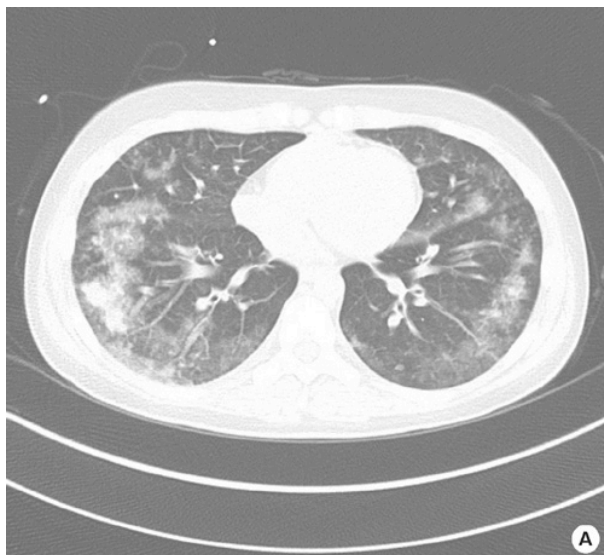
Paraklinisk: Initialt neutrofil leukocytose og normale eosinofile, senere kan der forekomme udtalt perifer eosinofili. Sænkning/CRP: typisk forhøjede.

Røntgen af thorax: Ofte konfluerende til konsoliderede bilaterale infiltrater. Pleuraeffusion (ofte beskeden og bilateral). Kerley lines kan forekomme.

HRCT: Overlappende fund i forhold til røntgen. Der kan desuden ses interlobulær septal fortykkelse, bilateral matglastegning, konsoliderede infiltrater, fortykkede bronkosvaskulære bundter, centrilobulære noduli, konsolidering af luftveje samt evt. pleuraeffusion.

Lungefunktionsundersøgelse: Overvejende restriktivt ventilationsmønster og nedsat DLCO.

Bronkoskopi: Ofte makroskopisk upåfaldende. BAL: Eosinofili > 25 %.



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

2.4 UDREDNING

Udredningen retter sig primært mod afklaring af langt hyppigere differentialdiagnoser til febrilia og progredierende respiratorisk svigt. 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, organiserende pneumoni eller medikamentel reaktion. Grundig anamnese inkl. eksponering for partikler er central.

2.5 BEHANDLING

Eneste behandling er systemisk glukokortikoid. Ved respiratorisk svigt: Initialt methylprednisolon 1-2 mg/kg/dag med overgang til tbl. prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag, indtil 2-4 uger efter fuld normalisering af både symptomer og røntgen af thorax, 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 iAEP, 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 IDIOPATISK KRONISK EOSINOFIL PNEUMONI (ICEP)

3.1 DEFINITION OG FOREKOMST

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

- Sjælden, men hyppigst hos midaldrende personer.
- Hyppigere hos kvinder end mænd.
- Over 50% har kendt astma, og ca. 50% er kendt med atopi, lægemiddelallergi, nasalpolypper eller urtikaria.
- Ikke associeret til tobaksrygning som ved iAEP.

iCEP 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 iCEP, se Figur 1 og opslag på www.pneumotox.com.

3.3 SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

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

De diagnostiske kriterier er ikke veldefinerede, men diagnosen forudsætter:

- Relevant anamnese, se ovenfor
- Eosinofili, forhøjet IgE og CRP-forhøjelse
- BAL: Eosinofili > 25%
- Røntgen af thorax/HRCT: Perifere, migrerende infiltrater adskilt af

matglastegning og normalt lungevæv.

Infiltrater (evt. migrerende) ses ofte apikalt eller perifert beliggende

- Spirometri: Ca. halvdelen af patienterne har obstruktivt mønster, resten har restriktivt.

3.4 UDREDNING

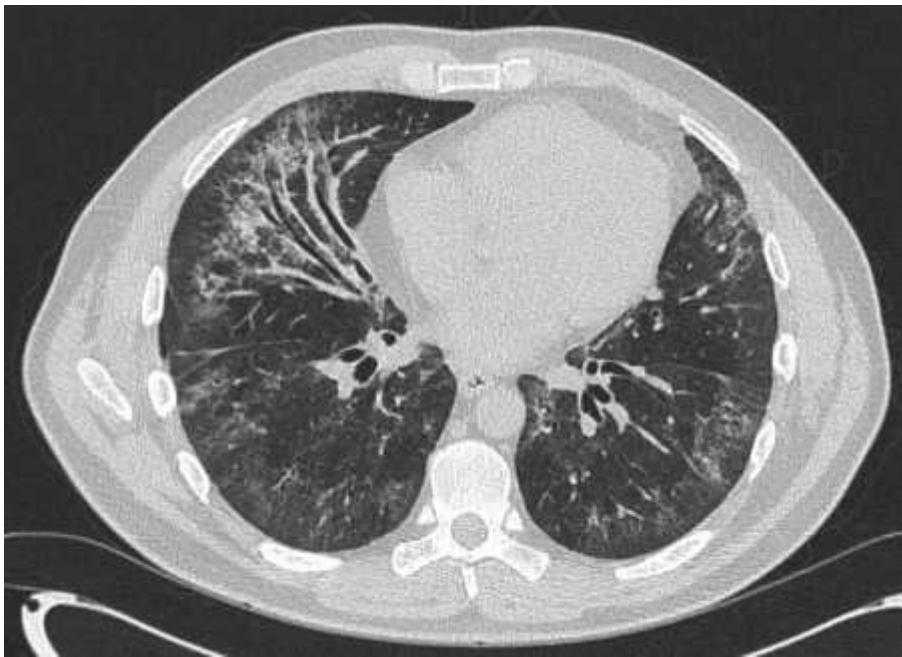
Udredningen retter sig primært mod afklaring af differentialdiagnoser til almensymptomer og pulmonale infiltrater (f.eks. malignitet, infektioner (f.eks. parasitter), pulmonal sarkoidose, (C)-OP og toksiske årsager) ved hjælp af leukocyt-differentialtælling, HRCT og bronkoskopi med BAL til flowcytometrisk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

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

3.5 BEHANDLING

Hvis der er mistanke om medikamentelt udløst CEP, skal pågældende lægemiddel seponeres. Ved mistanke om underliggende infektion, da skal målrettet behandling herfor initieres. Herudover er hjørnestensbehandlingen systemiske glukokortikoider. Der ses klinisk remission indenfor få dage, mens radiologisk remission tager længere tid. Der anbefales prednisolondosis sv.t. 0,5-1,0 mg/kg/dag. Prednisolon er effektivt og aftrappes som hovedregel langsomt over 6-12 måneder, idet hurtig udtrapning vil medføre relaps hos op til 80%.

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. Røntgen af thorax, eosinofiltal og klinisk status vurderes inden hver dosisreduktion.



Figur 3. HRCT thorax: Patient med kronisk eosinofil pneumoni. Bemærk de klassiske perifere infiltrater.

3.6 EFTERKONTROL

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

4.0 EOSINOFIL GRANULOMATOSE MED POLYANGIITIS (EGPA)

4.1 DEFINITION OG FOREKOMST

EGPA er en autoimmun lidelse, der sammen med sygdommene granulomatose med polyangiitis (GPA: Tidligere benævnt Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangiitis (MPA) udgør sygdomsgruppen antineutrofil cytoplasmisk antistof (ANCA)-associerede vaskulitis (AAV). Astma forekommer hos alle patienter, mens kronisk rhinitis ses hos 75%. Allergi synes at styrke diagnosen.

EGPA er en sjælden lidelse med en årlig incidens på ca. 0,5-6,8 per million.

Traditionelt er lidelsen karakteriseret ved følgende kriterier:

- Astma
- Eosinofili
 - Blod $> 1,5 \times 10^9$ /L i blod eller
 - BAL $> 25\%$
- Extrapulmonal manifestation (≥ 1)
 - Extrapulmonal biopsi med vaskulitis (hud, muskel, nerve)
 - Mononeuritis multiplex, palpabel purpura, kardiomyopati
 - Extrapulmonal klinisk manifestation med positiv p- el. MPO ANCA

4.2 ÆTIOLOGI

ANCA spiller en vigtig rolle for sygdomsudviklingen. Antistofferne medfører 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: 1. fase består af prodromalsymptomer med astma og rhinit og evt. sinuitlignende symptomer. 2. fase omfatter perifer eosinofili og migrerende eosinofil infiltration i organer såsom lunge, hjerte- og mave-tarm kanalen. 3. fase er vaskulit-fasen med almensymptomer i form af træthed, anorexi, feber, muskel- og ledsmerter. Fra og med 2. fase 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 EGPA forekommer, hvorfor tilfælde med negativ ANCA ikke udelukker vaskulitis

Andre specialer såsom kardiologi, nefrologi, reumatologi og neurologi bør ofte 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 kardiell sygdom.

4.4 BEHANDLING

Behandlingen bør altid foregå i samarbejde med reumatolog og øvrige relevante specialer. Initialbehandling består af systemisk glukokorticoid 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 dagligt i op til et år. Tillæg af cyclofosamid anvendes ved svær generaliseret sygdom. Ofte suppleres med azathioprin som recidivprofylakse i 18-24 mdr. efter remission. Behandling med anti-IL-5 (Mepolizumab) har vist lovende resultater, men er endnu ikke godkendt på denne indikation i Danmark.

4.5 EFTERKONTROL

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

5.0 SIMPEL PULMONAL EOSINOFILI (SPE, Löfflers syndrom)

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

6.0 HYPEREOSINOFILT SYNDROM (HES)

HES er en heterogen gruppe af sygdomme defineret ved:

- Moderat/svær hypereosinofili ($> 1,5 \times 10^9/\text{ml}$) ved to uafhængige målinger i > 6 måneder og/eller
- Tegn på eosinofil organpåvirkning
- Eksklusion af non-idiopatisk årsag til eosinofili (se Figur 1)

Prævalens og incidens er ukendt, men HES er et sjælden syndrom 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.

Der er oprettet formaliseret samarbejde med højt specialiseret funktion vedrørende udredning og behandling af HES ved hhv. Center for EOSinofili (OUH/CEOS) for Vestdanmark, og center ved Rigshospitalet for EOSinofili (RHEOS) for Østdanmark

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.* 2011Nov;95(6)
10. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2016 Sep;37(3):535-56. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.015.
11. Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, Sinico RA, Sivasothy P, Wechsler ME. L5. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Presse Med.* 2013;42(4 Pt 2):507-10.