

# Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Eosinofile lungesygdomme	Dato: 01.04.2022	Retningslinje nummer: 3
Udarbejdet af: Sanjeewa Patabendige, Stefan Møller Luef, Christian Grabow Westergaard, Uffe Bødtger, Elisabeth Bendstrup, Thomas Kromann Lund, Jesper Rømhild Davidsen	Dato for næste revision: April 2024	Sider: 7

## 1.0 GENERELT

Eosinofile lungesygdomme dækker over en række sygdomme og tilstande karakteriseret ved øget forekomst af eosinofile granulocytter i luftveje og/eller lungeparenkym, abnorm lungeradiologi og lungesygtomer (åndenød og tør hoste). Asymptomatiske tilfælde forekommer men er sjældne.

Denne retningslinje fokuserer alene på idiopatiske (primære), parenkymatøse eosinofile lungesygdomme, men en overordnet klassifikation af eosinofile lungesygdomme i såvel luftveje som parenkym er præsenteret i Figur 1.

## 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 cytokiner.

Perifer eosinofili ( $> 0,5 \times 10^9/L$  blod) er hyppigt forekommende og ses ved mange forskellige sygdomme uden dog at være patognomonisk for lungesygdom.

Perifer eosinofili kan 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 perifer eosinofili:

- Perifer eosinofili kan være associeret til eller en konsekvens af lungesygdomme.
- Graden af 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 eosinofili *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 uerkendt (idiopatisk) årsag/tilstand versus sekundær ved kendt udløsende årsag/tilstand (se Figur 1).

Primær		Sekundær			Primær
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 CLAD (LTx) Kokain Heroin	iAEP iCEP EGPA HES iHypereosinofil BO

**Figur 1:** Inddeling af sygdomme og påvirkninger der kan medføre eosinofil inflammation i luftveje (som ikke i øvrigt omtales i denne instruks) og lungeparenkym. Listen over lægemidler og infektioner er ikke komplet. ABPA: Allergisk bronkopulmonal aspergilløse. 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 af evt. flygtig karakter, og perifer eosinofili bør udredes grundigt. Anamnese 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, hvorfor fokus på medicingennemgang. På [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) findes opdateret liste over lungebivirkninger.
- Rejser, specielt i 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, PNS, hjerte, mave-tarm, led, muskler, B-symptomer m.m.

#### Klinik

##### Pulmonal involvering:

- Respiratoriske symptomer, typisk dyspnø og hoste
- Pulmonale infiltrater (HRCT, CT, røntgen)

##### Ekstrapulmonal involvering:

- CNS: Encefalopati, kranienerveparese
- PNS: Perifer neuropati, mononeuritis multiplex førende til polyneuropati
- Hjerte: Eosinofil myokarditis, restriktiv kardiomyopati, mitralinsufficiens, perikardie-effusion
- Hud: Palpabel purpura, vaskulitis, urticaria/angioødem
- Mavetarm: Øvre/nedre dyspepsi, diaré, organperforation
- Koagulation: Tromboemboli
- Nyrer: Glomerulonefritis

#### Paraklinik: biokemi, cytology og mikrobiologi

- Blodprøver: Hgb, trombocytter, leukocytter + diff. tælling, leverenzymmer, nyretal, troponin, total IgE, ANA, ANCA. Quantiferon/T-spot/Mantoux
- EKG
- Bronkoskopi: BAL med celletælling anbefales, og kombination med histologisk prøvetagning bør overvejes (TBB eller evt. TBCB), og især i differentialdiagnostisk øjemed ved f.eks. mistænkt vaskulær sygdom (f.eks. EGPA), hvor den perivaskulære infiltration af eosinofile celler kan visualiseres med biopsi

- Dyrkning, mikroskopi og serologi for mikroorganismer

#### Diagnostiske tests

- Spirometri inkl. diffusion
- Ekkokardiografi (hvis kardial involvering)
- Endoskopi/gastroenterologisk vurdering (hvis mave-tarm involvering)

#### Billeddiagnostik

- HRCT m.h.p. karakteristik af mønstre og udbredelse ved udredning. Ved opflg. Kan rtg. thorax også anvendes
- MR cerebrum (hvis CNS involvering)

### 1.4 BEHANDLING

Ved moderat eosinofili ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ) og tegn på eosinofil organpåvirkning anbefales systemisk 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 tilgrundliggende årsag, f.eks. seponering af farmaka, behandling af infektioner, cancer etc., mens de idiopatiske tilstande primært behandles med glukokortikoider. Glukokortikoider startes kun ved organpåvirkning jf. ovenstående.

I det efterfølgende omtales alene 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 astma

Diagnosen iAEP forudsætter:

- Kortvarig febrilia (oftest  $< 1$  uge)
- Progressiv hypoxisk respiratorisk svigt
- Diffuse lungeinfiltrater på røntgen
- BAL: Eosinofili  $> 25\%$  af samlet celletal
- Monoorgansygdom
- Fravær af kendte årsager til eosinofili og pneumoni

## 2.2 ÆTIOLOGI

Ukendt, men nylig start af tobaksrygning, genoptagelse af tidligere tobaksrygning eller e-cigaretter, røg- eller støvudsættelse er alle risikofaktorer associeret til udvikling af iAEP.

## 2.3 SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Debutsymptomer er uspecifikke som f.eks. akut indsættende feber, 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, hypoxæmi, og bibasal krepitation.

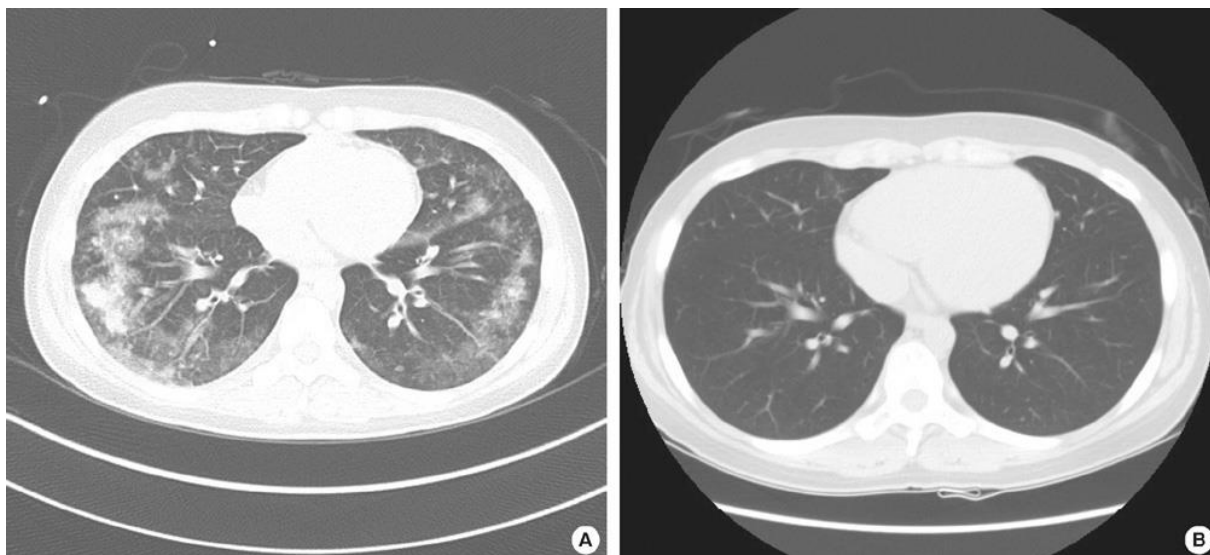
Paraklinisk: Initialt neutrofil leukocytose og normale eosinofile, senere kan der forekomme svær perifer eosinofili. SR og CRP vil typisk være forhøjede.

Røntgen af thorax: Ofte konfluerende og konsoliderede bilaterale infiltrater. Pleuraeffusion (ofte beskeden og bilateral).

HRCT: Overlappende fund i forhold til røntgen af thorax. Der kan desuden ses interlobulær septal fortykkelse, bilateral matglastegning, konsoliderede infiltrater, fortykkede bronkosvaskulære bundter, centrilobulære noduli, konsolidering af luftveje samt evt. pleuraeffusion (se Figur 2).

Lungefunktionsundersøgelse: Overvejende restriktivt ventilationsmønster og nedsat DLCO.

Bronkoskopi: Ofte makroskopisk upåfaldende men BAL med eosinofili > 25 %.



Figur 2: Patient med akut eosinofil pneumoni. Ved indlæggelse (A), og ved opfølgning efter 8 uger (B). Med tilladelse fra patient.

## 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 central til afklaring af differentialdiagnoser som f.eks. hypersensitivitetspneumonitis, organiserende pneumonitis (OP) eller drug-induced interstitiel lungesygdom (DI-ILD) som følge af lægemiddelreaktion. 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 thorax radiologi. Herefter aftrappes med 5 mg/uge. Evidens for behandlingsvarighed er sparsom. Almindeligvis aftrappes over måneder for at undgå relaps. Respons på glukokortikoid er eklatant og ses inden for 1-3 dage. Hvis intet respons bør diagnosen revurderes. Der anbefales permanent rygeophør.

## 2.6 EFTERKONTROL

Prognosen er god, når behandling institueres. Der kan ses recidiv ved for hastig aftrapning af glukokortikoid, men herudover er prognosen god med normalisering af lungefunktion og uden sequelae eller recidiv trods evt. 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 primære eosinofile pneumoni udenfor tropiske områder, hvor parasitrelateret eosinofil lungesygdom dominerer.

- iCEP er en udelukkelsesdiagnose.
- Sjældent, 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

### 3.2 ÆTIOLOGI

Mekanismen er ukendt. iCEP er en eksklusiondiagnose, hvorfor sekundære eosinofile pneumonier bør udelukkes. Hvis mistanke om f.eks. lægemiddeludløst eosinofil pneumoni kan opslag på [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) være med til at sandsynliggøre denne sammenhæng.

### 3.3 SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Sygdomsbilledet er oftest langtrukket med feber, væggtab, nattesved og åndenød. Symptomerne er ofte svære, men ikke livstruende. De diagnostiske kriterier er ikke veldefinerede, men diagnosen forudsætter:

- Relevant anamnese (se ovenfor)
- Blod: Perifer eosinofili
- 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. Det radiologiske fund "fotografisk

negativ af lungeødem" ses hos ca. 25% med iCEP (se Figur 3).

- Lungefunktionsundersøgelse: Ca. halvdelen af patienterne har obstruktivt mønster, resten har restriktivt. Oftest nedsat DLCO.

### 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, OP og toksiske årsager) og indbefatter bl.a. leukocyt-differentialtælling, HRCT og bronkoskopi med BAL til celletælling. Grundig medicinanamnese er fundamental.

NB: Fravær af eosinofili i BAL eller perifer eosinofili kan skyldes forudgående behandling med glukokortikosteroid.

### 3.5 BEHANDLING

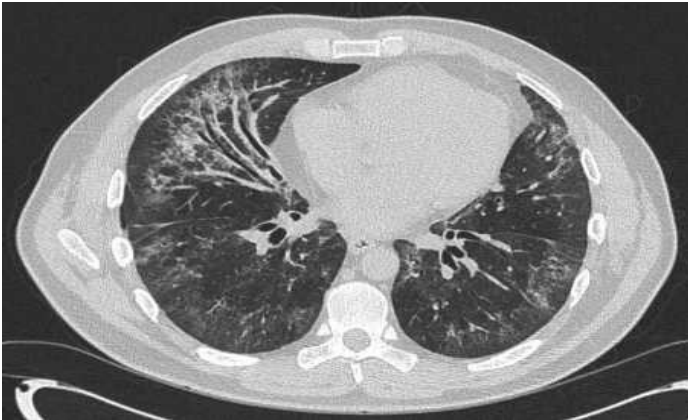
Hjørnestenen i behandling af iCEP er systemiske glukokortikoider. Der ses klinisk remission indenfor få dage, mens radiologisk remission tager længere tid. Der anbefales prednisolondosis sv.t. 0,5-1,0 mg/kg/dag. Prednisolon er effektivt og aftrappes som hovedregel langsomt over 6-12 måneder, idet hurtig udtrapning vil medføre relaps hos op til 80%.

Prednisolon udtrappingsforslag:

- Uændret initialdosis indtil 2 uger efter klinisk og radiologisk remission: derefter halveres dosis efter 4 uger: aftrappes med 5 mg/4. uge med individualiseret klinisk kontrol understøttet af eosinofiltal og evt. røntgen thorax indtil 10 mg/dag, hvor der gøres status.
- Dernæst aftrappes med 2,5 mg/4. uge indtil behandlingsophør. Der anbefales klinisk kontrol understøttet af eosinofiltal og evt. røntgen 4-12 uger efter udtrapning eller hvis tegn til recidiv.

### 3.6 EFTERKONTROL

Prognosen er god. Imidlertid kan vedvarende obstruktion trods behandling ses hos nogle patienter, hvor der kan være behov for langtidsbehandling op til flere år og således også behov for længerevarende opfølgning.



Figur 3: HRCT thorax: Patient med iCEP. Bemærk de klassiske perifere infiltrater. Med tilladelse fra patient.

#### 4.0 EOSINOFIL GRANULOMATOSE MED POLYANGIITIS (EGPA (tidligere "Churg-Strauss"))

##### 4.1 DEFINITION OG FOREKOMST

EGPA er en autoimmun lidelse, der sammen med sygdommene granulomatose med polyangiitis (GPA: tidligere "Wegeners granulomatose") og mikroskopisk polyangiitis (MPA) udgør sygdomsgruppen antineutrofil cytoplasmisk antistof (ANCA)-associerede vaskulitter (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 og/eller
  - BAL  $> 25\%$
  - Lungebiopsi med extravaskulær eosinofilocyt infiltration
- Extrapulmonal manifestation ( $\geq 1$ ):
  - Extrapulmonal biopsi med vaskulitis (hud, muskel, nerve, nasalmukosa, sinusmukosa)
  - Mononeuritis multiplex
  - Palpabel purpura
  - Kardiomyopati
  - Positiv ANCA (PR3 el MPO)

##### 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 præsenterer sig i 3 faser: 1. fase består af prodromalsymptomer med astma og rhinit og evt. sinuitlignende symptomer. 2. fase inkluderer perifer eosinofili og migrerende eosinofil infiltration i organer såsom lunger, 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 multiorganpåvirkning.

##### 4.3 UDREDNING

Som ved øvrige lungesygdomme med præsentation af perifer eosinofili. Specielt ANCA mod myeloperoxidase (MPO) og proteinase-3 (PR3) er relevante ved AAV, men hos ca. 50% præsenterer EGPA sig med negativ ANCA.

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 forværrer den overordnede prognose betydeligt, og kan gå fra at være asymptomatisk til at resultere i pludselig akut kardial sygdom.

##### 4.4 BEHANDLING

Behandlingen bør altid foregå i samarbejde med reumatologi og øvrige relevante specialer. Initialbehandling består af systemisk glukokortikoid i form af methylprednisolon bolus (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 eller Rituximab anvendes ved svær generaliseret sygdom. Ofte suppleres med Azathioprin som recidivprofylakse i 18-24 mdr. efter remission. Behandling med anti-IL5 (Mepolizumab) har vist lovende resultater, men er endnu ikke godkendt på denne indikation i Danmark.

#### 4.5 EFTERKONTROL

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

#### 5.0 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 kendt årsag til eosinofili (se figur 1)

Prævalens og incidens er ukendt, men HES er et sjældent syndrom som hyppigst rammer personer i alderen 20-60 år. HES dækker over flere sygdomskategorier med meget forskellig prognose, herunder flere maligne hæmatologiske lidelser, hvorfor hæmatologisk vurdering af patienten anbefales tidligt i forløbet.

Også ved HES har anti-IL5 behandling med Mepolizumab vist lovende resultater i.f.a. hurtigere opnået sygdomskontrol, reduceret perifer eosinofili samt mulighed for reduceret dosis af systemisk glukokortikosteroid.

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.

#### 6.0 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 JS, Kwon JW, Kim BJ, Hong SJ. Smoking-Induced Acute Eosinophilic Pneumonia in a 15-year-old Girl: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:144-14118.
9. Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am.* 2011;95:1163-87.
10. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2016;37:535-56.
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;42:507-10.

12. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J; HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:4431-4440.e1.
13. Jackson DJ, Wechsler. Eosinophilic Lung Diseases. *ERS Monograph* 2022.
14. Moosiq F, Bremer JP, Hellmich B et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1011-7.
15. Hougaard M, Thomsen GN, Kristensen TK et al. A retrospective cohort study of patients with eosinophilia referred to a tertiary centre. *Dan Med J* 2022;69:A07210558.