

Manu Madan, Pawan Gupta, Richa Mittal, Sunil K. Chhabra

Department of Pulmonary Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Indie

Eozynofilowe zapalenie płuc na tle infestacji pasożytami — skuteczność leczenia kortykosteroidem po niepowodzeniu terapii dietylokarbamazyną

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Madan M, Gupta P, Mittal R, Chhabra SK. Tropical pulmonary eosinophilia: effect of addition of corticosteroids after failure of diethylcarbamazine therapy. *Adv Respir Med* 2017; 85: 51–54. doi: 10.5603/ARM.2017.0010.

Streszczenie

Dietylokarbamazyna w leczeniu eozynofilowego zapalenia płuc wywołanego infestacją pasożytem (*tropical pulmonary eosinophilia*) przynosi poprawę tylko u części pacjentów, a w przypadku fazy przewlekłej schorzenia leczenie jest nieskuteczne u 20–40% chorych. W tych przypadkach stosuje się kortykosteroidy, choć skuteczność tego postępowania nie została dotychczas potwierdzona. U opisywanej pacjentki po trzech tygodniach standardowego leczenia dietylokarbamazyną odnotowano jedynie częściową odpowiedź kliniczną, hematologiczną i fizjologiczną. Do dwóch kolejnych cykli leczenia dołączono kortykosteroid, co przyczyniło się do całkowitego wyleczenia. Dwa miesiące później doszło jednak do wznowy choroby, przy czym stwierdzono wykładniki fazy przewlekłej schorzenia, ale kontynuacja leczenia kortykosteroidem przyniosła zadowalającą odpowiedź kliniczną.

Słowa kluczowe: eozynofilowe zapalenie płuc, dietylokarbamazyna, kortykosteroidy

Wstęp

Eozynofilowe zapalenie płuc (EZP) jest schorzeniem powstałym na skutek infestacji pasożytami *Wuchereria bancrofti* lub *Brugia malayi*, które powodują powstawanie nacieków eozynofilowych w miąższu płuc i rozwój związanej z tym nadwrażliwości [1]. Schorzenie ma przede wszystkim charakter endemiczny i występuje w regionach bytowania filarii, w tym na subkontynencie indyjskim, w Azji południowo-wschodniej, Ameryce Południowej oraz Afryce. Zapadają na nie najczęściej osoby w wieku 15–40 lat, a stosunek zachorowań u mężczyzn i kobiet wynosi 4:1 [1].

Rozpoznanie EZP wymaga spełnienia następujących kryteriów diagnostycznych: pobyt w regionie, gdzie filarioza występuje endemicznie, nagłe pojawienie się objawów podmioto-

wych (napadowy kaszel w godzinach nocnych, niekiedy z odpluwaniem płwociny), liczba eozynofiliów we krwi rzędu przynajmniej 2000/ μ l, niestwierdzenie obecności mikrofilarii krążących we krwi oraz uzyskanie remisji klinicznej i hematologicznej po leczeniu dietylokarbamazyną (DEC, *diethylcarbamazine*) [1]. Standardowa dawka leku wynosi 3–5 mg/kg masy ciała, a leczenie trwa 3 tygodnie.

U około 20–40% pacjentów leczenie DEC nie przynosi jednak efektu [2]. W tej grupie chorych ze zmiennym powodzeniem stosuje się kortykosteroidy. Choroba ma zwykle charakter ostry i uznawana jest za wyleczalną, aczkolwiek opisano też postać przewlekłą EZP [2]. Poniżej przedstawiono opis pacjentki, u której po niepowodzeniu leczenia DEC uzyskano poprawę stanu klinicznego po podaniu kortykosteroidu.

Adres do korespondencji: Sunil K. Chhabra, Department of Pulmonary Medicine, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, Indie, e-mail: skchhabra@mailcity.com

Copyright © 2017 PTChP

Wpłynęło do Redakcji: 13.08.2016 r.

Po pewnym czasie stwierdzono jednak przejście choroby w fazę przewlekłą. Ewolucja EZP z choroby o charakterze ostrym w postać przewlekłą nie została dotychczas opisana.

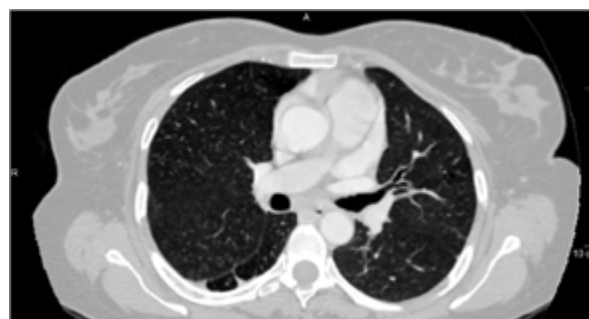
Opis przypadku

Czterdziestopięcioletnia niepaląca kobieta zgłosiła się z powodu trwającego od dwóch lat suchego kaszlu o charakterze napadowym, z dusznością wysiłkową. Nie stwierdzono występowania świstów, a pacjentka nie zgłaszała gorączki ani innych objawów ogólnych. W badaniu fizykalnym nie odnotowano istotnych zaburzeń. W badaniu krwi obwodowej wykazano zwiększoną liczbę krwinek białych ($17\,700/\text{mm}^3$, w tym 32% granulocytów kwasochłonnych; bezwzględna liczba eozynofiliów [AEC, *absolute eosinophil count*] wynosiła $5800/\text{mm}^3$). Całkowite stężenie IgE w surowicy wyniosło 6240 IU/ml. Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej (AP) wykazało obustronnie rozlane zaciemnienia o charakterze guzkowym (ryc. 1). W obrazach tomografii komputerowej w wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) uwidoczniono obustronnie rozlane, nierównomiernie rozmieszczone mikroguzkowe zaciemnienia, bez predylekcji do konkretnych płatów (ryc. 2). Wyniki badań płwociny indukowanej (rozmas bezpośredni i posiewy) nie wykazały obecności bakterii ropotwórczych ani prątków kwasoopornych. Badanie kropli krwi w kierunku obecności antygenu mikrofilarii dało wynik ujemny, natomiast badanie serologiczne wykazało obecność przeciwciał przeciwko filariom w klasie IgG. Do badań serologicznych zastosowano komercyjnie dostępne gotowe zestawy. Badanie spirometryczne wykazało zmiany o charakterze restrykcyjnym, o umiarkowanym nasileniu. Szczegółowe wyniki badań zestawiono w tabeli 1.

Badanie w kierunku obecności precypityn dało wynik ujemny, podobnie jak badanie w kierunku przeciwciał przeciwko *Aspergillus species* w klasie IgE i IgG. Testy skórne w kierunku nadwrażliwości typu I na antygeny *Aspergillus* również dały wynik ujemny. Bronchoskopia wykonana endoskopem giętkim nie ujawniła obecności zmian makroskopowych, a przezoskrzelowa biopsja płuc nie wykazała zmian chorobowych. W badaniu płynu z popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych stwierdzono 81% granulocytów kwasochłonnych. Na podstawie kryteriów dostępnych w piśmiennictwie [1, 2] postawiono rozpoznanie EZP, a następnie rozpoczęto leczenie DEC w dawce 100 mg 3 × dziennie, które kontynuowano przez trzy tygodnie.



Rycina 1. Zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (w projekcji AP). Widoczne obustronnie zaciemnienia o charakterze guzkowym



Rycina 2. Obraz HRCT klatki piersiowej. Widoczne obustronnie, nieregularnie rozmieszczone zmiany o charakterze guzkowym

Odnotowano jedynie częściowe złagodzenie objawów podmiotowych, a eozynofila uległa zwiększeniu (tab. 1). Nie stwierdzono istotnej różnicy w obrazie RTG klatki piersiowej, natomiast parametry spirometryczne uległy pewnemu pogorszeniu. Wynik badania całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) metodą rozcieńczenia helu w obiegu zamkniętym potwierdził zaburzenia typu restrykcyjnego. Wynik badania pojemności dyfuzyjnej tlenku węgla (DLCO, *diffusion capacity for carbon monoxide*) był w zakresie wartości prawidłowych. Rozpoczęto drugi cykl leczenia DEC, tym razem jednak z dodatkiem kortykosteroidu (20 mg prednizolonu). Po trzech tygodniach leczenia objawy podmiotowe zmniejszyły się, a we krwi obwodowej zmniejszyła się liczba eo-

Tabela 1. Wyniki badań — wartości wyjściowe oraz w kolejnych okresach kontrolnych

Parametr	Wartość należna (DZP)	Wartość wyjściowa	Po 3 tygodniach leczenia DEC	Po pierwszym cyklu leczenia DEC + steroidem	Po drugim cyklu leczenia DEC + steroidem	Nawrót choroby 2 miesiące po leczeniu	Po 3 miesiącach leczenia steroidem
FVC (l)	2,28 (1,76)	1,37 (60%)	1,32 (57,9%)	1,67 (73,2%)	1,79 (78,5%)	1,62 (71%)	1,83 (80,3%)
FEV ₁ (l)	1,76 (1,29)	0,98 (55,7%)	0,85 (48,3%)	1,21 (68,7%)	1,42 (80,7%)	1,3 (73,8%)	1,42 (80,7%)
FEV ₁ /FVC	77,4 (60,05)	72 (93%)	64,4 (83,2%)	72,4 (93,6%)	79,3 (102,4%)	80,2 (103,7%)	77,6 (100,2%)
DLCOSB ml/min/mm Hg	17,85 (11,58)		13,28 (74,4%)	13,85 (77,6%)	19,56 (109,5%)	10,88 (60,9%)	14,76 (82,7%)
TLC (l)	4,00 (3,49)		2,41 (60,2%)	3,88 (97%)	3,70 (92,5%)	3,43 (85,8%)	3,14 (78,5%)
AEC/mm ³		5800	14 300	1542	300	1800	418
Stężenie leukocytów/mm ³		17 700	22 330	11 020	11 800	10 340	10 460

DZP — dolna granica zakresu wartości prawidłowych; DEC — dietylokarbamazyna; AEC (absolute eosinophil count) — bezwzględne stężenie eozynofili; FVC (forced vital capacity) — natężona pojemność życiowa; FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second) — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; TLC (total lung capacity) — całkowita pojemność płuc; DLCOSB (single-breath diffusion capacity for carbon monoxide) — pojemność dyfuzji tlenu w jednym oddechu

zynofiliów. Wartości FVC i FEV₁ uległy poprawie, choć wciąż były obniżone, natomiast TLC uległa normalizacji. Po drugim cyklu leczenia DEC i prednizolonem (kolejne 3 tygodnie) uzyskano remisję objawów podmiotowych, eozynofilia cofnęła się całkowicie, a parametry czynnościowe płuc wróciły do wartości prawidłowych, po czym leczenie zakończono.

Dwa miesiące później powróciły jednak duszność wysiłkowa oraz zwiększyła się liczba eozynofiliów we krwi obwodowej. Wyniki badania spirometrycznego i pomiaru TLC wykazały łagodne zaburzenia o charakterze restrykcyjnym, a DLCO była umiarkowanie zmniejszona. W badaniu HRCT stwierdzono obustronne, nieregularnie rozsiane zagęszczenia o charakterze mikroguzkowym, jednak mniej nasilone niż na początku choroby. Na podstawie obrazu radiologicznego oraz pogorszenia czynności płuc bez zaburzeń dyfuzji rozpoznano przewlekłą postać eozynofilowego zapalenia płuc. W związku z powyższym rozpoczęto długotrwałe leczenie kortykosteroidem, najpierw w dawce 30 mg prednizolonu doustnie, którą w ciągu kolejnych miesięcy stopniowo zmniejszono. Leczenie przyniosło wyraźną poprawę stanu klinicznego oraz zmniejszenie liczby eozynofiliów (tab. 1). W surowicy nie stwierdzano już obecności przeciwciał przeciwko filariom. Parametry spirometryczne i wartość DLCO uległy normalizacji, ale wartość TLC była nadal obniżona, co wskazywało na przetrwałe zaburzenie czynności oddechowej o charakterze restrykcyjnym.

Dyskusja

Eozynofilowe zapalenie płuc w przebiegu infestacji filariami wiąże się z reakcją nadwrażliwości na obecność mikrofilarii pasożytów takich jak *Wuchereria bancrofti* czy *Brugia malayi* [1]. Zaburzenia rozwijają się przede wszystkim w układzie oddechowym, a w obrazie klinicznym dominują: kaszel, duszność, świsty wdechowe oraz ból w klatce piersiowej, przy czym objawy są zwykle szczególnie nasilone w godzinach nocnych. Wśród objawów ogólnoustrojowych odnotowuje się gorączkę, utratę masy ciała, zmęczenie i ogólne osłabienie. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić świsty i rżenia, aczkolwiek 20% chorych może nie mieć żadnych objawów przedmiotowych [2]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się we wczesnym okresie choroby ostry odczyn zapalny z naciekami z granulocytów kwasochłonnych i histiocytów, odoskrzelowe zapalenie płuc lub obecność ropni z przewagą eozynofili. W przypadku postaci przewlekłych,

od sześciu miesięcy do dwóch lat od początku choroby, dominuje natomiast włóknienie [3], zwykle o charakterze śródmiąższowym. Proces włóknienia można też niekiedy obserwować wokół oskrzeli lub drobnych naczyń. Zmiany mają charakter powoli postępujący, a naturalny przebieg choroby wiąże się z rozwojem tkanki bliznowatej i zaburzeniami czynnościowymi typu restrykcyjnego, które nie są jednak tak zaawansowane, jak w przypadku idiopatycznego włóknienia płuc [2]. W przypadku występowania wielu nawrotów choroby lub braku odpowiedzi na leczenie DEC zwykle dochodzi do znacznego uszkodzenia płuc, z rozwojem włóknienia śródmiąższowego. W badaniu spirometrycznym obserwuje się wtedy zaburzenia o charakterze mieszanym (restrykcyjnym i obturacyjnym), ze zmniejszeniem powierzchni dyfuzji. W takim przypadku pacjent może mieć niewielką hipoksemię, związaną z rozkojarzeniem procesów wentylacji i perfuzji.

Obraz przeglądowego RTG klatki piersiowej jest prawidłowy u prawie 20% chorych na EZP. W obrazie radiologicznym dominują zacinienia o charakterze siateczkowo-guzkowym, głównie w partiach środkowych i dolnych, a także zacinienia o charakterze prosowatym, podobnie jak u chorych na gruźlicę. W badaniu HRCT obserwuje się często guzkowate zacinienia przypominające prosówkę, poszerzenie oskrzeli, cechy pułapki powietrznej oraz zmiany śródmiąższowe, natomiast rzadziej powiększenie węzłów chłonnych, postawanie jam, zmian litych lub obecność wysięku opłucnowego. Dawniej do leczenia stosowano związki arsenu, natomiast obecnie podaje się krótkie, dwu-trzytygodniowe cykle leczenia DEC, które pozostają podstawową strategią terapeutyczną od prawie pięćdziesięciu lat [2]. Choroba przewlekła lub nawracająca może powodować obecność przetrwałych lub tylko częściowo ustępujących zmian radiologicznych i objawów podmiotowych, co może wskazywać na konieczność częstszego powtarzania cykli leczenia. Rola kortykosteroidów w terapii schorzenia pozostaje dotychczas nieokreślona [4].

W piśmiennictwie znajdują się doniesienia na temat tylko częściowej odpowiedzi na leczenie DEC [1, 3, 5, 6], co może wiązać się z rozwojem oporności na lek, niewystarczającym czasem trwania terapii lub przejściem choroby w fazę przewlekłą. W literaturze nie udokumentowano oporności na DEC, natomiast Vijayan i wsp. [6] udowodnili na podstawie badania popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych występowanie przewlekłego odczynu zapalnego u chorych bez

odpowiedzi na leczenie DEC. W dolnym odcinku dróg oddechowych odnotowano obecność niewielkich nacieków zapalnych z obecnością eozynofilów, które samoistnie uwalniały duże ilości anionów nadtlenkowych i nadtlenku wodoru. Po tygodniu leczenia prednizonem stwierdzono istotne zmniejszenie nacieków zapalnych z udziałem eozynofilów oraz uwalnianych związków oksydacyjnych. Mullerpattan i wsp. [1] potwierdzili ponadto rozwój przewlekłego stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych i zapalenia śródmiąższowego, a następnie postępujące włóknienie śródmiąższowe. W przypadku przewlekłej postaci choroby brak odpowiedzi na leczenie DEC można stwierdzić u nawet 20–40% pacjentów.

Kortykosteroidy są grupą związków o silnym działaniu przeciwzapalnym, co wiąże się z blokadą regionów promotorowych genów prozapalnych, rekrutacją czynników transkrypcyjnych do regionów promotorowych genów kodujących substancje o działaniu przeciwzapalnym oraz z hamowaniem syntezy prawie wszystkich znanych cytokin [7, 8]. Leki te są też wysoce skuteczne w terapii niektórych chorób płuc z udziałem eozynofilów, co jest uwarunkowane silnym działaniem hamującym na granulocyty kwasochłonne. Kortykosteroidy nasilają apoptozę eozynofilów i hamują ich degranulację [9, 10]. Efekt ten jest też korzystny u chorych na eozynofilowe zapalenie płuc w przebiegu infestacji filariami. Możliwe też, że przewlekły odczyn zapalny w śródmiąższu płuc jest wykładnikiem toksycznego działania DEC, które można przynajmniej częściowo odwrócić stosując kortykosteroidy.

Podczas leczenia opisywanej pacjentki obecność przeciwciał przeciwko filariom badano jedynie na początku choroby oraz po zakończeniu leczenia. Wykładnikiem skuteczności leczenia choroby jest ustępowanie objawów podmiotowych i zmniejszająca się liczba eozynofilów we krwi obwodowej. W przedstawionym przypadku stwierdzono jedynie częściową odpowiedź radiologiczną, występowanie nawrotów eozynofilii oraz utrzymywanie się zaburzeń oddechowych o charakterze restrykcyjnym pomimo kontynuacji leczenia steroidem, co sugeruje przejście choroby w fazę przewlekłą. W związku z powyższym, być może nie należy traktować eozynofilowego zapalenia płuc na tle infestacji pasożytami jako choroby o łagodnym przebiegu i pełnej wyleczalności, ale raczej jako zaburzenia, które może przejść w fazę przewlekłą, powodując trwałe uszkodzenie płuc. Powyższe obserwacje wskazują na zasadność leczenia kortykosteroidami, szczególnie w fazie przewlekłej lub w przypadku nawrotów

choroby [2, 4]. Dawkowanie i czas leczenia postaci przewlekłej zapalenia eozynofilowego płuc pozostają kwestią otwartą.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Mullerpattan JB, Udawadia ZF, Udawadia FE. Tropical pulmonary eosinophilia — a review. *Indian J Med Res.* 2013; 138(3): 295–302, doi: [10.1016/s0954-6111\(05\)80308-7](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(05)80308-7), indexed in Pubmed: [24135173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135173/).
2. Vijayan VK. Immunopathogenesis and treatment of eosinophilic lung diseases in the tropics. In: Sharma OP (ed). *Lung biology in health and disease: tropical lung disease*, 2nd ed. New York: Taylor and Francis 2006: 195–239.
3. Rom WN, Vijayan VK, Cornelius MJ, et al. Persistent lower respiratory tract inflammation associated with interstitial lung disease in patients with tropical pulmonary eosinophilia following conventional treatment with diethylcarbamazine. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142(5): 1088–1092, doi: [10.1164/ajrccm/142.5.1088](https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.5.1088), indexed in Pubmed: [2173455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2173455/).
4. Vijayan VK. Role of steroids in „chronic” tropical eosinophilia-A bronchoalveolar lavage study. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1987; 7: 29.
5. Vijayan VK, Rao KV, Sankaran K, et al. Tropical eosinophilia: clinical and physiological response to diethylcarbamazine. *Respir Med.* 1991; 85(1): 17–20, doi: [10.1016/s0954-6111\(06\)80205-2](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80205-2), indexed in Pubmed: [1901660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1901660/).
6. Vijayan VK, Sankaran K, Venkatesan P, et al. Effect of diethylcarbamazine on the alveolitis of tropical eosinophilia. *Respiration.* 1991; 58(5-6): 255–259, doi: [10.1159/000195941](https://doi.org/10.1159/000195941), indexed in Pubmed: [1792413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1792413/).
7. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995; 270(5234): 283–286, doi: [10.1126/science.270.5234.283](https://doi.org/10.1126/science.270.5234.283), indexed in Pubmed: [7569975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7569975/).
8. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, et al. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol.* 1996; 60(5): 563–572, indexed in Pubmed: [8929546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8929546/).
9. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, et al. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol.* 1996; 156(11): 4422–4428, indexed in Pubmed: [8666816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8666816/).
10. Kita H, Abu-Ghazaleh R, Sanderson CJ, et al. Effect of steroids on immunoglobulin-induced eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87(1 Pt 1): 70–77, doi: [10.1016/0091-6749\(91\)90214-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90214-9), indexed in Pubmed: [1991924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1991924/).