

Een patiënte met benauwdheidsklachten en extreme hypereosinofilie

A patient with shortness of breath and extreme eosinophilia

J.T. ten Holder¹, dr. J.S. van der Zee², dr. P. Bresser²

Samenvatting

Op onze polikliniek presenteerde zich een met astma bekende vrouw met benauwdheidsklachten en een extreme eosinofilie. Er werd een brede differentiaaldiagnose opgesteld waarna patiënte uitgebreide diagnostiek onderging. Verscheidene aandoeningen, waaronder eosinofiele granulomatose met polyangiïtis (voorheen churg-straussyndroom) en allergische bronchopulmonale aspergillose, konden worden uitgesloten waarna de werkdiagnose chronische eosinofiele pneumonie werd gehanteerd. Na instelling op een hoge dosis steroïden was er sprake van een dramatische verbetering.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:84-89)

Summary

In our outpatient clinic a woman known with asthma presented with shortness of breath and an extreme eosinophilia. A broad differential diagnosis was entertained, whereafter patient underwent extensive diagnostic tests. Several disorders, including eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis, could be excluded whereafter the working diagnosis chronic eosinophilic pneumonia was established. On high-dose steroids, there was a dramatic improvement.

Casus

Een 56-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek met klachten van kortademigheid bij inspanning en een drukkend gevoel op de borst. In eerste instantie was zij elders gezien in een cardiologisch centrum waarbij geen afwijkingen konden worden vastgesteld. Patiënte was sinds zeven jaar bekend bij haar huisarts met allergisch astma waarbij zij altijd klachtenvrij was geweest bij gebruik van inhalaticorticosteroïden.

De kortademigheidsklachten, die in enkele weken waren ontstaan, had zij voor het eerst opgemerkt bij het wandelen naar haar werk; uiteindelijk was ook bij rustig wandelen sprake van kortademigheid. 's Nachts en in rust had zij geen klachten. Ook had ze geen last van hoesten en gaf zij geen sputum op. Zij heeft nooit ge-

rookt en werkt in een souvenirwinkel. Er ontbraken aanwijzingen voor relevante exposities en patiënte was niet recent naar het buitenland geweest. De stoelgang was normaal en de verdere tractusanamnese leverde geen bijzonderheden op. Het lichamelijk onderzoek was normaal.

Het aanvullend onderzoek toonde beiderzijds apicaal en perifeer gelegen consolidaties op de thoraxfoto (zie *Figuur 1*). Spirometrie was normaal. Bloedonderzoek toonde een leukocytose ($33,6 \times 10^9/l$) met in de differentiatie 70% eosinofielen; het totaal aantal eosinofiele granulocyten bedroeg $23,5 \times 10^9/l$. Het overige bloedbeeld was normaal, net als de nier- en leverfunctie. Het

¹aios longgeneeskunde; ²longartsen, afdeling Longgeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Correspondentie aan: dhr. drs. J.T. ten Holder, aios longgeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Postbus 95500, 1090 HM Amsterdam; e-mailadres: J.T.tenHolder@olvg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische eosinofiele pneumonie, eosinofiele pneumonie, hypereosinofiel syndroom, hypereosinofilie

Keywords: chronic eosinophilic pneumonia, eosinophilic pneumonia, hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome

Ontvangen 3 november 2014, geaccepteerd 6 februari 2015.

CRP was licht verhoogd (32 mg/l). De RAST op inhalatieallergenen was alleen positief voor graspollen (9,84 kU/l). Het totale IgE-gehalte was 207 kU/l. Het ('high sensitive') troponine T was licht verhoogd (0,051 µg/l; normaal < 0,014). Urineonderzoek (sediment) was zonder afwijkingen; er werden geen dysmorfe erythrocyten of celcilinders gezien.

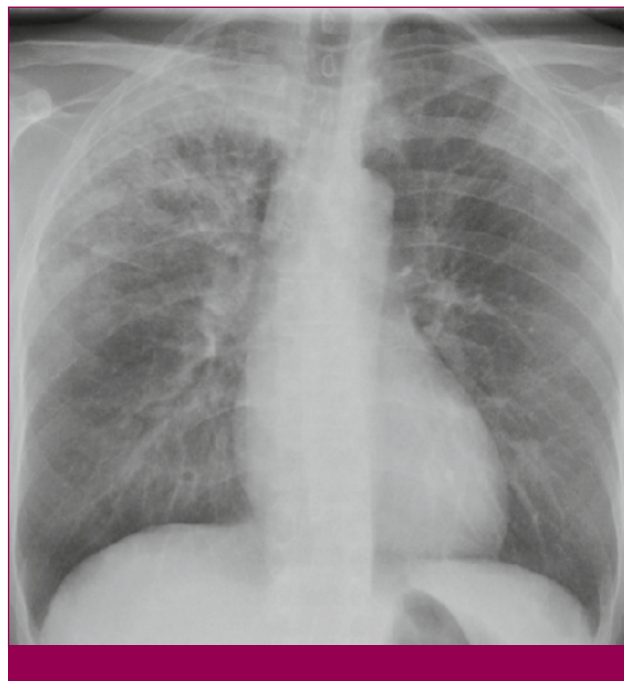
De CT-thorax toonde beiderzijds, voornamelijk perifeer gelegen gebieden met matglas en consolidaties (zie *Figuur 2*). De via bronchoscopie verkregen bronchoalveolairelavage(BAL-)vloeistof toonde een uitgesproken eosinofilie (> 85%) en een ten opzichte van het serum sterk verhoogd IL-5 (36,6 pg/ml, 0,5 pg/ml). In de perifere longbipten werden alveolaire macrofagen en eosinofielen gezien zonder aanwijzingen voor een vasculitis. ANA en (p)ANCA waren beide negatief. Echocardiografie toonde een normale linker- en rechterventrikelfunctie met mogelijk wel discrete regionale wandbewegingsstoornissen van de linker ventrikel. Deze konden echter niet worden bevestigd met myocardperfusiescintigrafie en MRI.

Op grond van al deze bevindingen werd de werkdiagnose idiopathische (chronische) eosinofiele pneumonie gesteld en werd patiënte initieel behandeld met een hoge dosis prednisolon (1 mg/kg). De klachten verdwenen binnen vier dagen nagenoeg volledig, evenals de eosinofilie (absolute aantal $130 \times 10^6/l$ op dag vier na start van therapie) en de afwijkingen op de thoraxfoto. Een jaar lang bleef patiënte klachtenvrij maar twaalf maanden nadat de prednison zeer geleidelijk was afgebouwd en gestopt deed zich een recidief voor. Patiënte ontwikkelde dezelfde klachten, hypereosinofilie en perifeer gelegen infiltraten op de thoraxfoto. Met goed effect wordt zij thans opnieuw behandeld met hooggedoseerde steroïden.

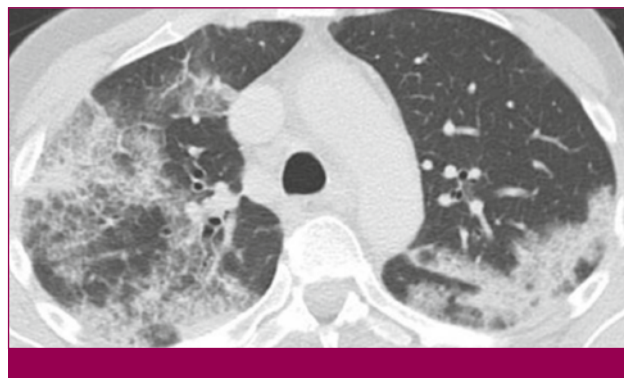
Beschouwing

Bij deze 56-jarige patiënte bekend met astma werd routinematig het aantal eosinofielen in het perifere bloed meebepaald in het kader van toegenomen kortademigheid. Op de extreme eosinofilie in combinatie met pulmonale infiltraten is een brede differentiaaldiagnose van toepassing (*Tabel 1*).¹ We spreken van hypereosinofilie wanneer het aantal eosinofielen in perifere bloed meer dan $1500 \times 10^6/l$ bedraagt. Bij hypereosinofilie moet onderscheid worden gemaakt tussen primaire en secundaire oorzaken.

Er is sprake van primaire hypereosinofilie wanneer er klonale proliferatie bestaat van eosinofielen. Het gaat om myeloproliferatieve aandoeningen waarbij er sprake



Figuur 1. X-thorax van patiënte. Uitgebreide infiltratieve afwijkingen, met name in bovenkwabben en rechts meer uitgesproken dan links.



Figuur 2. CT-beeld van patiënte. Beiderzijds, voornamelijk perifeer gelegen, gebieden met matglas en consolidaties.

kan zijn van hepatosplenomegalie, een verhoogd vitamine B₁₂-gehalte, anemie en trombocytopenie. Bij een bewezen monoklonaliteit van de eosinofielen wordt gesproken van een chronisch eosinofiele leukemie. In een aantal gevallen is er een chromosomale deletie (4q12), waardoor een fusie-eiwit ontstaat, FIP1L1-PDGFR α , met een verhoogde tyrosinekinaseactiviteit.² Ook andere mutaties zijn beschreven. Bij hypereosinofilie met orgaanschade, die direct kan worden gerelateerd aan de eosinofielen, spreken we van een hypereosinofiel syndroom (HES). De criteria zijn: hypereosinofilie die ten minste een maand aanhoudt of histologisch is aange-toond (door de aanwezigheid van een eosinofiel infiltraat in het weefsel) en waarbij eosinofiel gemedieerde orgaanschade of disfunctie bestaat.³ Een lymfocyttaire

Tabel 1. Differentiaaldiagnoses en bijbehorende kenmerken

Aandoening met eosinofiele pneumonie	Bloed eosinofilie	Kliniek en voor-geschiedenis	Aanvullende laboratoriumtesten	Kenmerken beeldvorming	Opmerking
Parasitaire infectie	mogelijk	reis- en verblijfs-anamnese	serologie/ fecesonderzoek	-	Bij longpassage; Löfflersyndroom
Genees-middelen-reactie	mogelijk	- (nieuwe) medicatie - expositie toxische stoffen	-	-	Zie www.pneumotox.com
EGPA	$> 1,5 \times 10^9/l$ meestal uitgesproken; $> 5 \times 10^9/l$	meestal astma, rinitis, neuspoliepen, purpura	- circa 50% ANCA's negatief - PA	circa 50% van de gevallen normale X-thorax	extrapulmonale manifestaties zoals huid, hart
HES	$> 1,5 \times 10^9/l$ (volgens definitie)	zeer variabel, soms symptomeloos	bij myeloproliferatieve HES: verhoogd vitamine B ₁₂ , anemie en trombocytopenie	-	heterogene groep van aandoeningen
ABPA	$> 0,5 \times 10^9/l$ (een van de criteria)	astma	- specifiek-IgE - huidtest - precipiterende antistoffen	- infiltraten - mucusimpactie - bronchiëctasieën	-
ICEP	gemiddeld $5 \times 10^9/l$	- hoesten - dyspneu - pijn op de borst	-	bilateraal perifeer gelegen infiltraten	-
IAEP	doorgaans afwezig	dagen tot enkele weken	-	-	geassocieerd met roken

EGPA = eosinofiele granulomatose met polyangitis, HES = hypereosinofiel syndroom, ABPA = allergische bronchopulmonale aspergillose, ICEP = idiopathische chronische eosinofiele pneumonie, IAEP = idiopathische acute eosinofiele pneumonie.

variant van HES is een 'lymföide' aandoening gekarakteriseerd door lokale expansie van IL-5 producerende Th2-lymfocyten met secundaire (polyklonale) eosinofilie. Bij onze patiënte waren geen aanwijzingen voor primaire vormen van hypereosinofilie en is daarom als eerste onderzoek gedaan naar frequenter voorkomende, (secundaire) oorzaken van de eosinofilie.

Wereldwijd gezien dient als eerste aan een parasitaire infectie gedacht te worden. Met name nematoden (rondwormen) veroorzaken een immuunreactie in de long waarbij eosinofielen een belangrijke rol spelen.⁴ Een bekend voorbeeld hiervan is *Ascaris lumbricoides* waarvan de eitjes via feco-orale transmissie de mens infecteren. Wanneer de larven door de long migreren, kan zich het syndroom van Löffler ontwikkelen met

klachten van onder andere thoracale pijn en een al dan niet productieve hoest.⁵ Radiologisch kenmerkend zijn de verspringende infiltraten op de thoraxfoto. Een ander voorbeeld van een parasitaire infectie is tropische pulmonale eosinofilie veroorzaakt door de parasieten *Wuchereria bancrofti* en *Brugia malayi*. Onze patiënte is echter Nederlandse van origine en had geen reizen naar de tropen ondernomen waarmee een parasitaire infectie buitengewoon onwaarschijnlijk werd. Fecesonderzoek werd daarom niet verricht.

Daarnaast kan een hypereosinofilie bestaan bij een eosinofiele pneumonie (EP) als reactie op geneesmiddelen of drugs. Er zijn meer dan 150 verschillende geneesmiddelen, waaronder antibiotica en NSAID's geassocieerd met een EP.⁶ Een causale rol is hierbij echter vaak lastig

te bewijzen. Onze patiënte had de maanden voor presentatie geen andere medicatie gebruikt dan haar inhalaties salmeterol/fluticason.

Differentiaaldiagnostisch moet verder gedacht worden aan een eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA, voorheen churg-straussyndroom) gekenmerkt door een vasculitis van de kleine en middelgrote arteriën en klinisch geassocieerd met allergische rinopathie, astma en hypereosinofilie. Histologische kenmerken zijn naast eosinofiele infiltraten in verschillende organen een vasculitis met extravasculaire granulomen met reuscellen en histiocyten.⁷ Klinisch kenmerkt deze aandoening zich door vaak ernstig astma dat zich presenteert in de vierde of vijfde decade met meestal een voorgeschiedenis van allergische rinopathie, paranasale sinusitiden en/of neuspoliepen.⁸ Veelal is hierbij sprake van een uitgesproken hypereosinofilie ($> 5,0 \times 10^9/l$) en bij ongeveer de helft van de patiënten kunnen antistoffen tegen myeloperoxidase worden aangetoond (p-ANCA). Radiologisch kenmerkt de ziekte zich door zogeheten matglasafwijkingen op de CT-scan en gebieden met consolidatie. Pleuravocht kan aanwezig zijn.^{7,9} Extrapulmonale manifestaties komen zeer frequent voor en zijn in het bijzonder van neurologische aard, zoals een mononeuritis multiplex en een asymmetrische polyneuropathie. Ook het voorkomen van myocarditis en coronaire arteritis met een verraderlijk beloop is beschreven.¹⁰ De meest voorkomende huidlaesies zijn purpura, welke zich goed lenen voor histologisch onderzoek. Verder is een variëteit aan gastro-intestinale manifestaties beschreven die gepaard gaan met ulceraties en bloedingen. Bij onze patiënte kon geen cardiale betrokkenheid worden vastgesteld; en hoewel dit de diagnose niet volledig uitsluit, waren er bij histologisch onderzoek van perifere longbiopten geen tekenen van een vasculitis en de ANCA's waren negatief. Een open longbiopt werd overwogen maar niet verricht vanwege de zeer lage verdenking op EGPA en vooral de niet geringe risico's voor patiënte.

Naast EGPA dient ook aan een allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) te worden gedacht. Deze aandoening die veelal optreedt bij patiënten met een chronische longaandoening, zoals COPD of cystische fibrose, is een uiting van een hypersensitiviteitsreactie tegen antigenen van *Aspergillus fumigatus*. Vaak zijn er precipiterende antistoffen tegen deze schimmel aanwezig, evenals een verhoogd aspergillus-specifiek IgE en een positieve huidtest. Het totaal-IgE is sterk verhoogd.

Radiologische kenmerken zijn: mucusimpactie, infiltraten en frequent (centrale) bronchiëctasieën.¹¹ In onze casus was geen van dergelijke kenmerken aanwezig.

EGPA en ABPA kunnen overigens ook beschouwd worden als secundaire oorzaken van hypereosinofilie maar niet als HES omdat de rol van de eosinofilie in de orgaanschade niet precies duidelijk is. Een goed overzicht van de classificatie en pathogenese van eosinofiele aandoeningen is voorhanden.¹

Wanneer geen onderliggende oorzaak voor hypereosinofilie kan worden gevonden en er geen aanwijzingen zijn voor een aandoening zoals EGPA of ABPA, stijgt een idiopathische eosinofiele pneumonie in de differentiaaldiagnose, waarvan de chronische vorm (CEP) als eerste werd beschreven.¹² Bij presentatie is er meestal sprake van sinds enkele maanden bestaande hoestklachten, kortademigheid en/of pijn op de borst doorgaans begeleid door vermoeidheid en malaise.^{13,14} De aandoening komt vaker voor bij vrouwen en het overgrote deel van de patiënten is tevoren al bekend met astma. Bij beeldvorming worden klassiek bilateraal, perifeer gelegen, onscherp begrensde densiteiten gezien die kunnen 'migreren' zoals ook gezien kan worden bij een cryptogene organiserende pneumonie. Door de perifere ligging van de infiltraten wordt het radiologisch beeld vaak het fotografisch negatief van longoedeem genoemd. Dit wordt overigens maar bij een derde van de patiënten gezien.¹⁴ Ook andere afwijkingen zijn beschreven zoals matglasaspect, pleuravocht en lymfadenopathie. Radiologisch is echter het onderscheid met andere eosinofiele longaandoeningen meestal niet te maken.¹⁵ In de BAL-vloeistof is er een uitgesproken eosinofilie ($> 40\%$) met vaak tevens verhoogde neutrofielen, mestcellen en/of lymfocyten en daarnaast een verhoogd IL-5.¹⁶ In het biopt kunnen kenmerken worden gezien van organisatie onder meer in de vorm van intra-alveolair granulatieweefsel.¹⁴

De respons op therapie (corticosteroiden) is doorgaans goed, maar na staken wordt relatief vaak een recidief waargenomen; een deel van de patiënten is blijvend steroidafhankelijk.¹⁷ Astmatici zouden een iets gunstigere prognose hebben die mogelijk is toe te schrijven aan het bijkomend gebruik van inhalatiecorticosteroiden.¹⁸ Over de mortaliteit van CEP zijn geen gegevens bekend.

In tegenstelling tot de chronische EP presenteert de acute EP zich snel, met binnen enkele dagen snel progressieve dyspneu, koorts en respiratoire insufficiëntie. Deze variant komt vaker voor bij mannen en de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij ernstig astma of opvallend progressieve klachten van astma is het bepalen van eosinofielen in het perifere bloed belangrijk.
2. Resultaten van radiologisch onderzoek van verschillende eosinofiele longbeelden zijn atypisch en dus van beperkte differentiërende waarde.
3. Het onderzoeken van orgaanbetrokkenheid bij hypereosinofilie is belangrijk en kan differentiërend zijn. Cardiale betrokkenheid is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit.
4. Epidemiologisch gezien is wereldwijd een secundaire oorzaak (parasitaire infectie) van een eosinofiele pneumonie het meest waarschijnlijk.
5. Snelle en volledige work-up is belangrijk omdat na aanvang van behandeling met steroïden dit nog maar zeer beperkt mogelijk is vanwege het snel progressieve karakter van de aandoening en dan dreigende respiratoire insufficiëntie.

gemiddelde leeftijd is jong: 29 jaar.^{19,20} De etiologie is onbekend maar er lijkt een relatie te zijn met roken.²¹ Eveneens in tegenstelling tot de CEP is een perifere eosinofilie meestal afwezig en doen recidieven zich bijna nooit voor. De reactie op steroïden is goed.

Volgens de gestelde criteria voldoet onze casus aan de diagnose idiopathische chronische eosinofiele pneumonie. Nauwgezette evaluatie waaronder onderzoek naar cardiale betrokkenheid kon andere aandoeningen zoals eerder beschreven met grote mate van zekerheid uitsluiten. Onze patiënte kan worden ingedeeld in de groep 'overlap' HES, gereserveerd voor aandoeningen met mono-orgaandisfunctie.

Patiënte werd behandeld met hoge dosis steroïden hetgeen gepaard ging met snelle klinische, radiologische en biochemische resolutie. Hierop werd met 'tapering' van de medicatie gestart. Klassiek deed zich na het staken van steroïden een recidief voor.

Conclusie

Deze 56-jarige patiënte presenteerde zich met progressieve dyspnée d'effort en pijn op de borst bij een tevoren bekend astma. De extreme eosinofilie was een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van een eosinofiel gemedieerd syndroom waarbij geen verdenking bestond op een secundaire oorzaak zoals medicijngebruik of een parasitaire infectie zodat verder onderzoek moest worden ingezet. Bij onze patiënte was alleen de long aangedaan waarbij de biopten een eosinofiel gedomineerd infiltraat toonden zonder aanwijzingen voor vasculitis in het perifere longbiopt. In afwezigheid van betrok-

kenheid van andere organen zoals huid, hart, zenuwstelsel of beenmerg was een EGPA of myeloproliferatieve variant van HES erg onwaarschijnlijk. Er waren geen bronchiëctasieën of andere aanwijzingen voor een ABPA. Patiënte voldeed echter aan het typisch patroon van een CEP en werd als zodanig behandeld nadat deze diagnose was gesteld.

Referenties

1. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-76.
2. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
3. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-12.e9.
4. Butterworth AE. The eosinophil and its role in immunity to helminth infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;77:127-68.
5. Loeffler W. Transient lung infiltrations with blood eosinophilia. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1956;8:54-9.
6. Foucher P, Camus P. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. Beschikbaar via: <http://www.pneumotox.com>.
7. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001;14:1284-93.
8. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.

9. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
10. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-84.
11. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135:805-26.
12. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
13. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.
14. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:154-62.
15. Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000;216:773-80.
16. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South Med J* 2007;100:49-53.
17. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993;103:162-5.
18. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003;22:8-13.
19. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:334-42.
20. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1235-9.
21. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008;133:1174-80.