

PRACA POGLĄDOWA

Nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli

Non-asthmatic eosinophilic bronchitis

Lesia Rozłucka, Olga Branicka, Radosław Gawlik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (EZO) jest przewlekłą chorobą zapalną układu oddechowego. Jednostka ta została po raz pierwszy wyodrębniona 30 lat temu przez Gibsona i wsp. Charakteryzuje się występowaniem przewlekłego kaszlu oraz eozynofilii w płwocinie u pacjentów, bez nadreaktywności oskrzeli. Kluczową rolę w diagnostyce EZO odgrywa badanie płwociny indukowanej i/lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL). Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań świadczą o tym, że EZO jest oddzielną jednostką chorobową, a nie początkowym etapem rozwoju astmy. Nadrozpoznawalność wariantu kaszlowego astmy wśród pacjentów chorujących na EZO może wynikać ze skuteczności wziewnej steroidoterapii oraz trudnego dostępu do badania płwociny indukowanej lub BAL. Podstawą leczenia EZO jest steroidoterapia wziewna (wGKS). W ostatnich latach wykazano, że zredukowana dawka wGKS w połączeniu z montelukastem ma porównywalne działanie przeciwkaszlowe i przeciwzapalne. Eozynofilowe zapalenie oskrzeli charakteryzuje się okresami nawrotów i remisji, czynniki ryzyka zaostrzeń nie zostały dotąd jednoznacznie określone. W publikacji omówiono etiologię, diagnostykę (w tym diagnostykę różnicową), przebieg choroby oraz leczenie pacjentów z EZO. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu poznania mechanizmów powstania EZO oraz wyznaczenia standardów diagnostycznych i terapeutycznych w tej jednostce chorobowej.

SŁOWA KLUCZOWE:

eozynofilowe zapalenie oskrzeli, kaszel przewlekły, wariant kaszlowy astmy.

ABSTRACT

Non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) is a chronic inflammatory disease of the respiratory system. It was first described by Gibson et al. 30 years ago. Main symptoms of NAEB are chronic cough and sputum eosinophilia in patients without bronchial hyperresponsiveness. Induced sputum and/or bronchial lavage (BAL) are the most important diagnostic methods of NAEB. The results of recent studies, suggest that NAEB is a separate disease rather than early stage of asthma. NAEB is often mistakenly diagnosed as a cough variant of asthma, probably because of a good response to inhaled steroids and difficult access to induced sputum examination or BAL. The main treatment of NAEB is inhaled steroid therapy (ICS), in recent years it has been shown that reduced dose of ICS in combination with montelukast, has a comparable

antitussive and anti-inflammatory effect. Eosinophilic bronchitis is characterized by periods of relapse and remission, risk factors of exacerbations have not been clearly identified yet. This article discusses etiology, diagnostics (including differential diagnostics), disease course and treatment of NAEB patients. There is a need for further studies, in order to understand the mechanisms of NAEB and to determine diagnostic and therapeutic standards.

KEY WORDS:

eosinophilic bronchitis, chronic cough, cough variant of asthma.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Lesia Rozłucka, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel./faks: +48 32 789 4641,
e-mail: lesia.rozlucka@gmail.com

WSTĘP

Niealergiczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (EZO, *non-allergic eosinophilic bronchitis* – NAEB) jako oddzielna jednostka chorobowa po raz pierwszy została opisana w 1989 r. przez Gibsona i wsp., którzy przebadali 20 niepalących pacjentów – 13 z astmą oskrzelową oraz 7 z kaszlem przewlekłym. W płwocinie indukowanej wszystkich badanych stwierdzono eozynofilię, chociaż u pacjentów z kaszlem przewlekłym nie występowała nadreaktywność oskrzeli czy obturacyjne zaburzenia wentylacji [1]. Kolejne lata badań Gibsona i wsp. potwierdziły skuteczność steroidoterapii wziewnej w EZO [2, 3]. Pomimo upływu 30 lat choroba ta nie została w pełni poznana i nie wiadomo, czy jest to niezależna jednostka chorobowa czy też początkowy etap rozwoju astmy. Najbardziej aktualna definicja niealergicznego EZO według ACCP (*American College of Chest Physicians*) obejmuje [4]:

- przewlekły (> 8 tygodni), suchy kaszel bez klinicznej lub radiologicznej przyczyny,
- eozynofilię w płwocinie indukowanej bądź w popłuczykach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) > 3% komórek,
- brak nadreaktywności oskrzeli (PC20 histaminy lub metacholiny > 16 mg/ml),
- brak poprawy parametrów wentylacyjnych w próbie rozkurczowej, brak zmienności szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF).

Diagnostyka EZO opiera się na wykluczeniu klinicznych, radiologicznych oraz spirometrycznych przyczyn kaszlu przewlekłego.

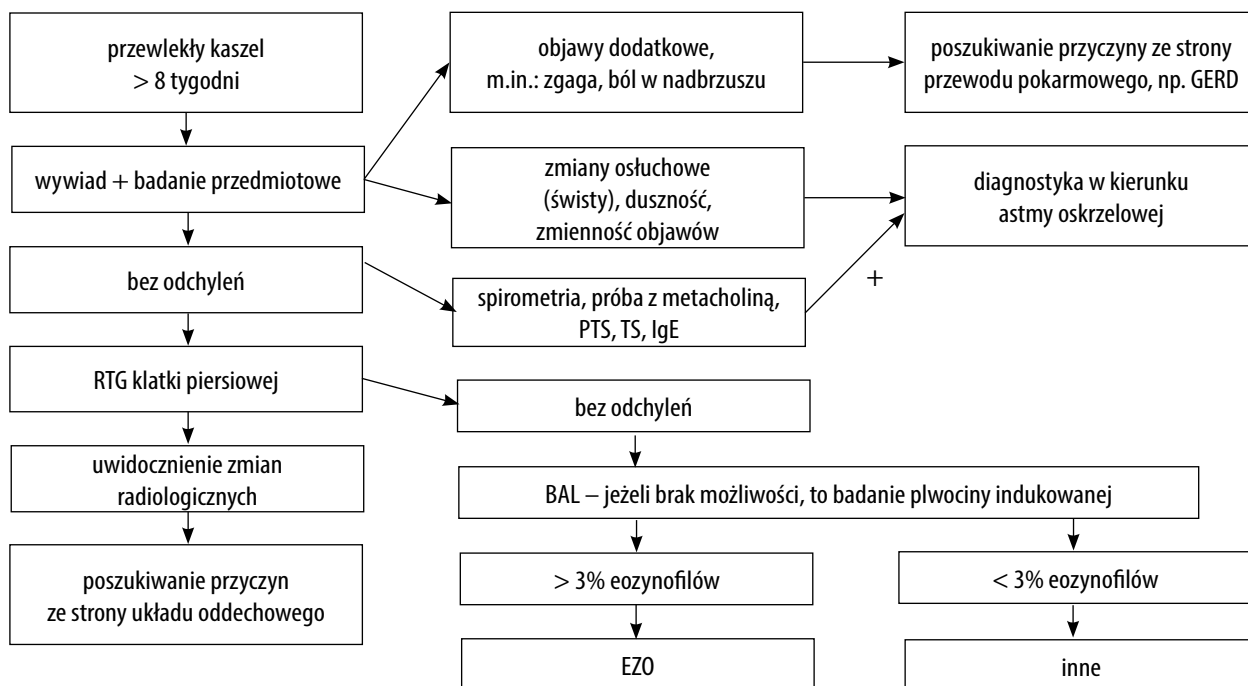
EPIDEMIOLOGIA

Według danych z piśmiennictwa częstość występowania EZO u pacjentów z przewlekłym kaszlem mieści się w granicach 10–30% [5]. W Polsce EZO jest przyczyną przewlekłego kaszlu u ponad 15% chorych [6]. Brak jednoznacznych danych co do częstości występowania EZO może być spowodowany błędnym rozpoznawaniem wariantu kaszlowego astmy u pacjentów rzeczywiście chorujących na EZO. Wynika to m.in. z podobieństwa zgłaszanych objawów, podobnie dobrej reakcji na steroidoterapię wziewną, a także ograniczeń w diagnostyce (np. trudny dostęp do badania płwociny indukowanej lub BAL).

ETIOLOGIA

Związek pomiędzy EZO a paleniem papierosów nie jest w pełni poznany. W badaniach Lai i wsp. [7] oraz Cho i wsp. [8] większość pacjentów z EZO była niepaląca. Częstość występowania atopii u pacjentów z EZO jest porównywalna z populacją ogólną [4].

Dane literaturowe dotyczące rozwoju EZO na podłożu alergicznym pochodzą głównie z opisów przypadków. Etiologia EZO może mieć związek zarówno z alergenami wziewnymi, takimi jak roztocze kurzu domowego, pyłki lub zarodniki grzybów, jak i z narażeniem na alergeny środowiska pracy, takimi jak mąka pszenna [9], formaldehyd, gazy spawalnicze [10], akrylany [11], izocyjany [12], chloraminy [13], płyny do obróbki metali [14]. Quirce i wsp. opisali przypadek pielęgniarstwa, u której wystąpiło EZO związane z ekspozycją na rękawice lateksowe [15].



GERD – refluks żołądkowo-przełykowy, PTS – punktowe testy skórne, TS – testy śródskórne, EZO – eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

RYCINA 1. Diagnostyka eozynofilowego zapalenia oskrzeli

Kleniewska i wsp. sugerują, aby umieścić EZO w wykazie chorób zawodowych oraz rozważyć badanie płwociny indukowanej u osób z przewlekłym kaszlem, które są narażone na działanie czynników alergizujących bądź drażniących w pracy [16].

TABELA 1. Porównanie stężenia mediatorów stanu zapalnego w płwocinie w eozynofilowym zapaleniu oskrzeli i astmie oskrzelowej [5]

Mediator	Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Astma oskrzelowa
IFN- γ	++	+
TNF- α	+/-	+/-
IL-13	+/-	+~+++
IL-8	++	+
IL-5	++	++
ECP	+~++++	+~++++
PGE2	+/-	+/- ~++++
PGD2	++	+/-
TXB2	+/-	+/-
histamina	+/-	+/-

IFN- γ – interferon γ , TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α , IL-13, -8, -5 – interleukiny 13, 8, 5, PGE2 – prostaglandyna E2, PGD2 – prostaglandyna D2, ECP – eozynofilowe białko kationowe, TXB2 – tromboksan B2.

PRZEBIEG CHOROBY

Eozynofilowe zapalenie oskrzeli ma charakter nawrotowy, a czynniki ryzyka zaostrzeń choroby dotychczas nie zostały jednoznacznie określone. Lai i wsp. pierwsi podkreślili, że alergiczny nieżyt nosa w wywiadzie i przedłużająca się eozynofilia w płwocinie indukowanej mogą zwiększać ryzyko nawrotu EZO [7].

Pierwsze długoterminowe obserwacje pacjentów z EZO opisano w czasopiśmie „Lancet” w 2001 r. W 5–10-letniej obserwacji 8 pacjentów u 4 z nich kaszel całkowicie ustąpił, podczas gdy u pozostałych 4 z uporczywym kaszlem zdiagnozowano chorobę refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) i/lub sphywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. U jednego pacjenta stwierdzono przewlekłą obturację dróg oddechowych, prawdopodobnie związaną z wieloletnim nikotynizmem (60 paczkolet). Park i wsp. w 4-letniej obserwacji 36 pacjentów z EZO, po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia (wziewne glikokortykosteroidy – wGKS), u 3/4 pacjentów nie obserwowali kaszlu, natomiast objawy typowe dla astmy wykazali tylko u 1 pacjenta [17]. Podobnie w badaniu Cho i wsp. u pacjentów z EZO rzadko stwierdzano przewlekłą obturację dróg oddechowych, jednak okres obserwacji wynosił jedynie 12 miesięcy [8]. Z kolei Berry i wsp. zaobserwowali wycofanie się kaszlu i eozynofilii w płwocinie indukowanej tylko u 18% badanych. U 3 (9%) pacjentów wystąpiły objawy astmy, a u 5 (16%) zmiany obturacyjne w drogach od-

TABELA 2. Diagnostyka różnicowa eozynofilowego zapalenia oskrzeli, astmy oskrzelowej i wariantu kaszlowego astmy [4, 20]

Parametr	Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Astma oskrzelowa	Astma kaszlowa (zespół Corrao)
objawy	kaszel z objawami ze strony GDO	duszność, kaszel, świsty	izolowany kaszel
atopia	jak w populacji ogólnej	częsta	częsta
odwracalna obturacja oskrzeli	brak	obecna	brak
nadreaktywność odruchu kaszlowego	wzmoczona	prawidłowa lub wzmoczona	prawidłowa lub wzmoczona
nadreaktywność oskrzeli	brak	obecna	obecna
eozynofilia w płwocinie	obecna w momencie stawiania diagnozy	zwykle obecna	zwykle obecna
obecność eozynofili w biopsji	tak	tak	tak
obecność eozynofili w BAL	tak	tak	tak
skuteczność kortykosteroidów	tak	tak	tak
skuteczność bronchodylatorów	nie	tak	tak

GDO – górne drogi oddechowe, BAL – płuczniny oskrzelowo-pęcherzykowe.

dechowych [18]. Lai i wsp. poddali dotychczas obserwacji długoterminowej największą grupę chorych. Spośród 234 pacjentów u 60% wystąpił co najmniej jeden nawrót kaszlu. Astma łagodna rozwinęła się u 8 (5,7%) pacjentów, czyli porównywalnie z populacją ogólną (6,9%). Podczas obserwacji nie stwierdzono postępującego lub nieodwracalnego pogorszenia czynności płuc (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC) [7]. Większość przeprowadzonych badań zaprzecza teorii, według której EZO jest początkowym etapem rozwoju astmy.

DIAGNOSTYKA

Prawidłowa diagnostyka EZO bazuje na szczegółowym wywiadzie lekarskim (długość występowania kaszlu, jego charakter, czynniki powodujące nasilenie). Poszczególne etapy diagnostyki przedstawiono na rycinie 1. Rozstrzygającym etapem jest badanie płwociny indukowanej, którego zaletą jest powtarzalna i wiarygodna ocena liczby komórek zapalnych oraz stężenia mediatorów zapalnych [19]. Stężenia mediatorów stanu zapalnego w płwocinie porównano ze stężeniami występującymi w astmie oskrzelowej (tab. 1). W płwocinie pacjentów z EZO stwierdza się podwyższone stężenie interferonu α (IFN- α), interleukiny 8 (IL-8) oraz PGD₂. Porównywalne jest natomiast w obu jednostkach stężenie histaminy, IL-5, TXB₂ i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) [5]. Eozynofilowe zapalenie oskrzeli należy różnicować z innymi przyczynami kaszlu przewlekłego, takimi jak astma oskrzelowa (w tym wariant kaszlowy), GERD, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła spowodowane przewlekłym zapaleniem zatok, a także wpływ leków, np. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI). Przeprowadzenie dokładnej dia-

gnostyki różnicowej jest technicznie bardzo wymagające i dlatego wykonuje się ją w ośrodkach o wysokiej referencyjności. Najistotniejsza jest prawidłowa diagnostyka różnicowa z astmą oskrzelową oraz wariantem kaszlowym astmy (tab. 2). W astmie oskrzelowej, oprócz przewlekłego kaszlu, bardzo ważne jest występowanie uczucia duszności oraz wywoływanie kaszlu przez ekspozycję na alergeny. W badaniach diagnostycznych u pacjentów z astmą oskrzelową stwierdza się odwracalność obturacji w próbie rozkurczowej oraz nadreaktywność oskrzeli, które nie występują w EZO [4, 20].

Przydatnym badaniem jest ocena stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO).

LECZENIE

Podstawą leczenia EZO jest steroidoterapia wziewna. Wiele badań potwierdza, że stosowanie budezonidu w dawce 400 μ g dwa razy na dobę lub równoważnej dawki flutykazonu przez 4 tygodnie redukuje objawy i znacznie zmniejsza liczbę eozynofili w płwocinie [2, 17, 18, 21, 22]. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na steroidoterapię wziewną w dużych dawkach można zastosować 10–30 mg prednizolonu doustnie przez 3–5 dni. Dotychczas nie ma jednoznacznych zaleceń, jak długo powinno trwać leczenie EZO. Cho i wsp. w retrospektywnej analizie wyodrębnili grupę 398 pacjentów z eozynofilią w płwocinie, z których 152 stanowili pacjenci z EZO. Nie stwierdzili wpływu steroidoterapii wziewnej na zmniejszenie liczby zaostrzeń oraz na redukcję liczby eozynofili w płwocinie w 12-miesięcznej obserwacji. Niewielka poprawa występująca

u pacjentów z EZO mogła wynikać z faktu, że tylko 1/4 pacjentów z EZO stosowała wGKS przez $\geq 50\%$ dni obserwacji, a mniej niż 1/6 stosowała wGKS przez $\geq 75\%$ dni obserwacji. Dodatkowo na zaostrzenia choroby mogły nakładać się zakażenia dróg oddechowych o etiologii zakaźnej, które nie zostały uwzględnione jako odrębny punkt w wynikach. Niezależnie od wpływu na zaostrzenia oraz eozynofilię w płwocinie wykazano pozytywne oddziaływanie wGKS na redukcję kaszlu u pacjentów z EZO. Średni wskaźnik kaszlu zmniejszył się istotnie w rocznej obserwacji u pacjentów stosujących wGKS $> 50\%$ czasu obserwacji [8]. Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa oraz korzystny efekt leków antyleukotrienowych w leczeniu astmy oskrzelowej, w ostatnich latach podjęto próbę modyfikacji leczenia EZO, uzupełniając steroidoterapię wziewną lekami antyleukotrienowymi. W badaniu z randomizacją Cai i wsp. przebadali 26 niepalących osób z EZO, które nie stosowały wGKS w przeszłości. Pierwsza grupa otrzymywała wziewnie budezonid w dawce 800 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ przez 4 tygodnie, natomiast druga – zredukowaną dawkę budezonidu – do 400 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ w połączeniu z 10 mg montelukastu. Działanie przeciwkaszlowe i przeciwzapalne było porównywalne w obydwu grupach. W badaniu podkreślono również możliwą rolę cys-LT w patogenezie EZO [23]. Podobne efekty uzyskali Bao i wsp. w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, w którym wzięło udział 65 osób otrzymujących 400 μg budezonidu na dobę lub 200 μg budezonidu w połączeniu z 10 mg montelukastu. W obu grupach zaobserwowano znaczącą poprawę kaszlu, zmniejszenie liczby eozynofili w płwocinie oraz poziomu kationowego białka eozynofilowego [24].

Leki antyleukotrienowe wydają się obiecującą metodą uzupełniającą leczenie chorych wymagających wGKS w dużych dawkach lub steroidoterapii systemowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-1348.
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 127-32.
- Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178-82.
- Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 116S-21S.
- Lai K, Chen R, Peng W, Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 66-71.
- Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, et al. Causes of chronic cough in non-smoking patients. *Adv Exp Med Biol* 2015; 873: 25-33.
- Lai K, Liu B, Xu D, et al. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction? A prospective, observational study. *Chest* 2015; 148: 887-94.
- Cho J, Choi SM, Lee J, et al. Clinical outcome of eosinophilic airway inflammation in chronic airway diseases including nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Sci Rep* 2018; 8: 146.
- Barranco P, Fernández-Nieto M, del Pozo V, et al. Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in a baker caused by fungal alpha-amylase and wheat flour. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 494-5.
- Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, et al. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005; 60: 1542-4.
- Lemière C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 852-3.
- Di Stefano F, Di Giampaolo L, Verna N, Di Giacacchino M. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007; 62: 368-70.
- Krakowiak AM, Dudek W, Ruta U, Palczynski C. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup Med (Lond)* 2005; 55: 396-8.
- Wiggans RE, Barber CM. Metalworkingfluids: a new cause of occupational non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2017; 72: 579-80.
- Quirce S, Nieto MF, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 143.
- Kleniewska A, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Can eosinophilic bronchitis be considered as an occupational disease? Medical certification aspects. *Med Pr* 2013; 64: 569-78.
- Park SW, Lee YM, Jang AS, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest* 2004; 125: 1998-2004.
- Berry MA, Hargadon B, McKenna S, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 598-601.
- Chmielowicz B., Obojski A, Barczyk A, et al. Wskazówki metodologiczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc odnośnie do wykonywania i oceny płwociny indukowanej. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 378-95.
- Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis – what is it and why is it important? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 4-6.
- Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-10.
- Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, et al. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 682-6.
- Cai C, He M, Zhong SQ, et al. Add-on montelukast vs. double-dose budesonide in nonasthmatic eosinophilic bronchitis: a pilot study. *Respir Med* 2012; 106: 1369-75.
- Bao W, Liu P, Qiu Z, et al. Efficacy of add-on montelukast in non-asthmatic eosinophilic bronchitis: the additive effect on airway inflammation, cough and life quality. *Chin Med J* 2015; 5: 39-45.