

Anna Dor-Wojnarowska, Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
 Kierownik: dr hab. Bernard Panaszek, prof. nadzw.

Patogeneza i klinika nieastmatycznego eozynofilowego zapalenia oskrzeli

Pathogenesis and clinical features of nonasthmatic eosinophilic bronchitis

Abstract

The introduction of induced sputum, as the diagnostic and research tool allowed to define nonasthmatic eosinophilic bronchitis characterized as a chronic cough in patients with no symptoms or objective evidence of variable airflow obstruction, with normal airway hyperresponsiveness and sputum eosinophilia. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. Studies in which the assessment of airway inflammation has been undertaken in chronic cough patients have shown that nonasthmatic eosinophilic bronchitis accounts for 10 to 30% of cases referred for specialist investigation.

Eosinophilic bronchitis, like asthma, is characterized by eosinophilic airway inflammation, but unlike asthma, there is no airway hyperresponsiveness or bronchoconstriction. The airway immunopathology of asthma and eosinophilic bronchitis are almost identical. An obvious question is why an apparently similar pattern of airway inflammation is associated with different functional abnormalities in patients with nonasthmatic eosinophilic bronchitis and asthma.

The differences in functional association may be related to differences in the localization of mast cells within the airway wall, with airway smooth muscle infiltration occurring in patients with asthma, and epithelial infiltration in patients with nonasthmatic eosinophilic bronchitis.

Key words: eosinophilic bronchitis, chronic cough, asthma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 389–393

Streszczenie

Wprowadzenie do diagnostyki oceny płwociny indukowanej — stosunkowo prostego i nieinwazyjnego badania — przyniosło jedną z najciekawszych obserwacji ostatnich lat, jaką jest stwierdzenie obecności eozynofilii w płwocinie chorych, u których nie stwierdza się nadreaktywności oskrzeli ani innych cech charakterystycznych dla astmy oskrzelowej. Zespół ten został nazwany nieastmatycznym, eozynofilowym zapaleniem oskrzeli (EZO).

Częstość występowania tego schorzenia ocenia się na 10–30% kaszlących pacjentów, wydaje się więc, że wielu lekarzy ma do czynienia z tym zespołem w swojej praktyce zawodowej.

Do tej pory nie rozstrzygnięto, czy EZO jest oddzielną jednostką chorobową, czy też jest początkowym etapem rozwoju astmy oskrzelowej. Obie choroby wykazują pewne podobieństwa. Cechują je podobne markery zapalenia. Stwierdzono takie samo stężenie tlenu azotu (NO) w wydychanym powietrzu w przypadku obu chorób. Analiza indukowanej płwociny wykazała podobny skład komórkowy w obu grupach badanych chorych. Porównując preparaty pobrane podczas biopsji, nie stwierdzono istotnych różnic między chorymi na astmę i EZO. Istotną różnicę stanowi obecność mastocytów w błonie mięśniowej oskrzeli chorych na astmę i brak tych komórek u pacjentów z EZO.

Konieczne są dalsze badania, które pozwolą nie tylko lepiej poznać nowy zespół chorobowy, ale także przyniosą interesujące wnioski co do etiologii nadreaktywności oskrzeli — charakterystycznej cechy astmy oskrzelowej.

Słowa kluczowe: eozynofilowe zapalenie oskrzeli (EZO), przewlekły kaszel, astma oskrzelowa

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 389–393

Adres do korespondencji: Anna Dor-Wojnarowska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50–417 Wrocław, tel. (071) 733 24 25, e-mail: dor_anna@yahoo.co.uk

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.11.2007 r.
 Copyright © 2007 Via Medica
 ISSN 0867–7077

Wprowadzenie do diagnostyki chorób dróg oddechowych badania płwociny indukowanej, stosunkowo proste i względnie nieinwazyjne, przyniosło jedną z najciekawszych obserwacji ostatnich lat. Wykazano obecność eozynofilii w płwocinie chorych przewlekłe kaszlących, u których nie stwierdza się nadreaktywności oskrzeli ani innych cech charakterystycznych dla astmy. Ten zespół objawów po raz pierwszy został opisany w 1989 roku przez Gibsona i wsp. [1], którzy badając zawartość eozynofilii w płwocinie u 7 pacjentów przewlekłe kaszlących i 10 osób chorych na astmę oskrzelową, zauważyli obecność eozynofilii i komórek metachromatycznych w obu badanych grupach. Zadziwiające było to, że obecność eozynofilowego procesu zapalnego u chorych przewlekłe kaszlących nie prowadziła do nadreaktywności oskrzeli, a w kolejnych pracach autorzy wykazali skuteczność kortykosteroidów inhalacyjnych w leczeniu stanu zapalnego dróg oddechowych [2, 3]. Wobec powyższego zespół ten nazwano nieastmatycznym, eozynofilowym zapaleniem oskrzeli (EZO).

Obecnie EZO definiuje się jako przewlekły kaszel występujący u osób, u których nie stwierdza się odwracalnej obturacji dróg oddechowych ani nadreaktywności oskrzeli (PC_{20} metacholiny > 16 mg/ml), a wykazuje się w płwocinie wysoką eozynofilię, w odsetku większym niż 3% komórek w płwocinie indukowanej bądź w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*) uzyskanych podczas bronchoskopii [4].

Epidemiologia eozynofilowego zapalenia oskrzeli i jego związek z przewlekłym kaszlem

Częstość występowania eozynofilowego zapalenia oskrzeli ocenia się na 10–30% przewlekłe kaszlących pacjentów, co sugeruje, że wielu lekarzy ma do czynienia z tym zespołem w swojej praktyce [5–12].

Przewlekły kaszel — według najnowszej definicji — rozpoznaje się wówczas, gdy jego objawy trwają dłużej niż 8 tygodni, a nie stwierdza się klinicznych i radiologicznych cech choroby płuc [13]. Jest to jedna z najczęstszych dolegliwości, z którą zgłasza się pacjent do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Jak wynika z badań epidemiologicznych populacji w wieku 20–48 lat, 10% ankietowanych potwierdziło przewlekłe występowanie suchego kaszlu [14]. Ocenia się, że około 80–90% przypadków przewlekłego kaszlu występuje w przebiegu astmy, zapalenia zatok, skutkującego spływaniem wydzieliny po tylnej ścianie gardła (*post nasal drip syndrome*) i chorobą refluksową

przełyku (GERD, *gastro-esophageal reflux disease*) [13, 15, 16].

Wydaje się, że wielu chorych na EZO ma rozpoznawaną kaszlową postać astmy z powodu skuteczności kortykosteroidów w leczeniu oraz trudności w przeprowadzeniu badań diagnostycznych, takich jak ocena nadreaktywności oskrzeli oraz płwociny indukowanej.

Eozynofilowe zapalenie oskrzeli a astma oskrzelowa

Do tej pory nie rozstrzygnięto, czy EZO jest oddzielną jednostką chorobową, czy też jest początkowym etapem rozwoju astmy. Eozynofilowe zapalenie oskrzeli — mimo zapalenia podobnego do stwierdzanego w astmie — nie spełnia podstawowych cech definicji tej choroby. Nie stwierdza się w tym schorzeniu nadreaktywności oskrzeli, nie obserwuje się poprawy parametrów wentylacyjnych płuc po lekach rozszerzających oskrzela ani zmienności dobowej wartości szczytowego przepływu wydechowego [4].

Częstość występowania atopii w EZO jest podobna do częstości jej występowania w populacji ogólnej [4], chociaż opisywano zachorowania na EZO, które miały związek z narażeniem na alergeny zawodowe czy typowe alergeny inhalacyjne [10, 12]. Podstawowe cechy wspólne oraz różnicujące EZO, wariant kaszlowy astmy i chorobę pełnoobjawową przedstawiono w tabeli 1 [4].

Podobieństwa i różnice immunopatologiczne eozynofilowego zapalenia oskrzeli i astmy

W wielu pracach, w których analizowano zmiany morfologiczne w oskrzelach u chorych na astmę i EZO, wykazano wiele podobieństw. Początkowo sądzono, że różnica między obiema chorobami polega na tym, że w EZO eozynofilowemu zapaleniu ulegają tylko górne drogi oddechowe, a w astmie także i dolne. Ta interesująca koncepcja nie została jednak potwierdzona [4, 17, 18].

Porównanie obrazu histopatologicznego preparatów pobranych podczas biopsji błony śluzowej oskrzeli nie wykazało istotnych jakościowych różnic morfologicznych między chorymi na astmę i EZO. W obu przypadkach obserwowano nacieki eozynofilowe w błonie podśluzowej, nabłonku oraz pogrubienie błony podstawnej [17, 18]. Pogrubienie błony podstawnej jest jednym z objawów przebudowy (remodelingu) dróg oddechowych, który ma powstawać w przebiegu astmatycznego zapalenia i jest cechą charakterystyczną dla astmy [17, 18].

Tabela 1. Porównanie astmy oskrzelowej, wariantu kaszlowego astmy i nieastmatycznego eozynofilowego zapalenia oskrzeli [4, 5, 8]**Table 1. The comparison of bronchial asthma, cough-variant astma and eosinophilic bronchitis [4, 5, 8]**

	Astma oskrzelowa	Wariant kaszlowy astmy	Eozynofilowe zapalenie oskrzeli
Objawy	Kaszel, bronchospazm	Kaszel	Kaszel
Atopia	Częsta	Częsta	Jak w populacji generalnej
Odwracalna obturacja oskrzeli	Obecna	Nie ma	Nie ma
Nadreaktywność oskrzeli	Obecna	Obecna	Nie ma
Nadreaktywność odruchu kaszlowego	Prawidłowa lub wzmożona	Prawidłowa lub wzmożona	Wzmożona
Eozynofilia w płwocinie	Zwykle obecna	Zwykle obecna	Obecna w momencie stawiania diagnozy
Obecność eozynofili w biopsji	Tak	Tak	Tak
Obecność eozynofili w BAL	Tak	Tak	Tak
Skuteczność kortykosteroidów	Tak	Tak	Tak
Skuteczność bronchodilatatorów	Tak	Tak	Nie

BAL (*bronchoalveolar lavage*) — popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe

Stwierdzono takie samo stężenie NO w wydychanym powietrzu, przemawiające za identycznym nasileniem procesu zapalnego [18, 19]. Analiza indukowanej płwociny wykazała podobny skład komórkowy w obu grupach badanych chorych [17].

Równie skuteczne w obu chorobach są kortykosteroidy, których działanie cechuje najsilniejszy efekt przeciweozynofilowy wśród leków przeciwzapalnych [2–4].

Z kolei w 1993 roku Lacoste i wsp. [20] sugerowali, że powodem braku nadreaktywności oskrzeli u chorych na EZO jest mniejsza aktywacja komórek kwasochłonnych w tej chorobie, za czym przemawiają różnice w liczbie zdegranulowanych eozynofiliów infiltrujących błonę śluzową w EZO w porównaniu z chorymi na astmę. Mianowicie w EZO liczba zdegranulowanych eozynofiliów naciekających błonę śluzową oskrzeli była wyraźnie mniejsza od tej wartości u chorych na astmę [20]. Jednakże późniejsze obserwacje innych autorów nie potwierdziły tych sugestii.

W badaniach Brightlinga i wsp. [21] analizowano stężenia takich mediatorów, jak: eozynofilowe białko kationowe (ECP, *eosinophilic cationic protein*), leukotrieny cysteinylowe (cys-LT) i inne eikozanoidy PGE₂ (prostaglandyna E₂), PGD₂, TXB₂ — tromboksan B₂, PGF_{2a} oraz stężenie histaminy w płwocinie indukowanej chorych na astmę, EZO i osób zdrowych. Uzyskane wyniki badań wykazały, że stężenie leukotrienów cysteinylowych oraz ECP było porównywalne w obydwu jednostkach chorobowych, co wskazywało na podobną aktywację komórek kwasochłonnych. Równocześnie w tej pracy stwierdzono znacznie wyższe stężenie hista-

miny i PGD₂ u pacjentów z EZO niż u chorych na astmę. Podobne wyniki uzyskali również inni badacze, między innymi, cytowane wyżej obserwacje zostały potwierdzone przez Birringa i wsp. [22].

Stężenie histaminy i PGD₂ w indukowanej płwocinie świadczy o aktywacji mastocytów. Obie substancje są znanymi czynnikami wywołującym skurcz mięśni gładkich, ponadto poprzez bezpośrednie oddziaływanie na receptory oraz zakończenia beźmielinowych włókien C mogą zwiększyć czułość odruchu kaszlowego mierzonego stężeniem kapsaicyny [22].

Nowe światło na rolę mastocytów w astmie i EZO rzuciła praca opublikowana w 2002 roku przez Brightlinga i wsp. [23]. Analizując preparaty bioptyczne pobrane od 17 chorych na astmę, 13 chorych z EZO i 11 osób zdrowych, wykazano porównywalne nacieczenie eozynofilami błony podśluzowej i pogrubienie błony podstawnej u wszystkich chorych (i z astmą, i z EZO), czego nie stwierdzono u osób zdrowych. Istotną różnicę między analizowanymi schorzeniami zaobserwowano natomiast w liczbie komórek zawierających tryptazę w błonie mięśniowej, a mianowicie u chorych na astmę — 5,1 kom./mm², w EZO — 0 kom./mm² i u osób zdrowych — 0 kom./mm².

Podobne obserwacje opublikowano w 2003 roku w pracy, w której oceniano indukowaną płwocinę, BAL i biopsję wykonaną u chorych na astmę, pacjentów z EZO i osób zdrowych. W badaniach tych stwierdzono obecność mastocytów w błonie mięśniowej oskrzeli chorych na astmę i brak komórek tucznych u pacjentów z EZO [17]. Powyższe wyniki sugerują również, że infiltracja mięśni gładkich oskrzeli przez mastocyty może bezpośrednio prowadzić do skurczu oskrzeli poprzez wydzie-

lane mediatory i powodować typowe objawy astmatyczne. Ponadto leukotrieny cysteinylowe oraz chemokiny, cytokiny, proteazy i czynniki wzrostu mogą wpływać również na proliferację komórek mięśniowych gładkich oraz wrażliwość tych komórek na czynniki kurczące oskrzela, na przykład histaminę [24]. Ważna rola mediatorów komórek tucznych wynika z ich udziału w indukcji procesu astmatycznego zapalenia, natomiast problem bezpośredniego wpływu mastocytów na nadreaktywność oskrzeli w astmie pozostaje nadal otwarty [24].

Przebieg choroby i problemy lecznicze

W dyskusji, czy EZO jest wczesną postacią astmy, czy odrębną jednostką chorobową istotną pozycję zajęła praca Parka i wsp. [25], którzy obserwowali przez 48 miesięcy 36 chorych z rozpoznaniem nieastmatycznym EZO. U 7 (21%) z nich występowały nawroty eozynofilowego zapalenia. Stwierdzone parametry wentylacyjne płuc były statystycznie niższe niż u chorych, u których nie obserwowano nawrotów choroby. Tylko u 1 osoby wystąpiły objawy typowe dla astmy.

W innym badaniu zaburzenia przepływu powietrza w drogach oddechowych wystąpiły w znacznie większym odsetku pacjentów z EZO, ponieważ aż w 9% przypadków obserwowano objawy typowe dla astmy, a u 16% badanych pojawiła się nieodwracalna obturacja oskrzeli [26].

W cytowanej poprzednio pracy Parka i wsp. [25] pacjenci z rozpoznaniem nieastmatycznym EZO otrzymywali budesonid w dawce 800 mcg/dobę, który zażywali do momentu ustąpienia objawów. Badania kontrolne, w tym eozynofilia w płwocinie, były wykonywane w tej grupie pacjentów w 1., 2., 4., 6., 9., 13., 20., 26., 30., 36. i 48. miesiącu obserwacji. W efekcie wykazano, że u 75% obserwowanych chorych po wprowadzeniu kortykosteroidu uzyskano ustąpienie kaszlu w ciągu 2 miesięcy i nie obserwowano jego nawrotów. Natomiast u 21% chorych ponownie pojawiły się eozynofile w płwocinie oraz kaszel po 4 miesiącach od zaprzestania leczenia przeciwzapalnego. U niektórych chorych w ciągu 48 miesięcy takie epizody wystąpiły kilkakrotnie. Pozostali pacjenci wprawdzie nie mieli nawrotów kaszlu, ale u połowy z nich pojawiała się (bezobjawowo) zwiększona liczba eozynofili w płwocinie po odstawieniu budesonidu.

W innych badaniach, w których przez 7 lat obserwowano 32 chorych na EZO, nie potwierdzono łagodnego charakteru choroby, ponieważ całkowite wycofanie się objawów kaszlu i eozynofilii w płwocinie indukowanej obserwowano tylko u 18% badanych

osób. W dość dużej grupie pacjentów wystąpiły objawy typowe dla astmy oskrzelowej oraz nieodwracalna obturacja oskrzeli, a 6% badanych wymagało stosowania systemowej kortykosteroidoterapii [26].

Mała liczba doniesień na temat leczenia EZO nie pozwala na rekomendowanie sprawdzonego sposobu leczenia. Wiadomo, że odstawienie wziewnego kortykosteroidu po wycofaniu się objawów spowodowało u wielu chorych z EZO ponowne ich wystąpienie [25, 26]. Poza tym częste nawroty objawów chorobowych po zaprzestaniu leczenia przeciwzapalnego oraz stwierdzane typowe dla astmy cechy remodelingu w EZO sugerują konieczność długotrwałego stosowania wziewnych kortykosteroidów w tej chorobie.

Z pewnością konieczne są dalsze badania, które powinny przynieść rozstrzygnięcie, nie tylko tej kwestii, lecz także interesujące wnioski co do etiologii nadreaktywności oskrzeli — charakterystycznej cechy astmy, a nieobecnej w EZO.

Do tej pory sądzono bowiem, że nadreaktywność oskrzeli w astmie jest spowodowana toczącym się procesem zapalnym. Scharakteryzowane schorzenie o takich samych parametrach procesu zapalnego, w którym jednak nie ma nadreaktywności oskrzeli, kwestionuje to stwierdzenie.

Piśmiennictwo

- Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J., Ramsdale E.H., Hargreave F.E. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346–1348.
- Gibson P.G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A., Morris M., Denburg J.A., Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 127–132.
- Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178–182.
- Brightling C.E. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 116S–121S.
- Brightling C.E., Pavord I.D. Eosinophilic bronchitis — what is it and why is it important? *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 4–6.
- Brightling C.E., Pavord I.D. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Ann. Med.* 2000; 32: 446–451.
- Brightling C.E., Ward R., Goh K.L., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 406–410.
- Dicpinigatis P.V. Cough4: Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2004; 59: 71–72.
- Lee S.Y., Cho J.Y., Shim J.J. i wsp. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001; 120: 1114–1120.
- Lemiere C., Eftimiadis A., Hargreave F.E. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 852–853.
- Ryttila P., Metso T., Petays T. i wsp. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary healthcare patients. *Respir. Med.* 2002; 96: 52–54.
- Tanaka H., Saikai T., Sugawara H. i wsp. Workplace related chronic cough on mushroom farm. *Chest* 2002; 123: 2160–2161.
- Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. i wsp. Diagnosis and management of cough. Executive summary. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1S–23S.
- Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 647–654.

15. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R. i wsp. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 481–492.
16. Palombini B.C. A pathogenetic triad in chronic cough. Asthma, postnasal drip syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.
17. Brightling C.E., Symon F.A., Biring S.S., Bradding P., Wardlaw A.J., Pavord D. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58: 528–532.
18. Kanazawa H., Nomura S., Yoshikawa J. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1125–1130.
19. Berlyne G.S., Parameswaran K., Kamada D., Efthimiadis A., Hargreave F.E. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 638–644.
20. Lacoste J.Y., Bousquet J., Chanez P. i wsp. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92: 537–548.
21. Brightling C.E., Monterio W., Green R.H. i wsp. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 878–882.
22. Biring S.S., Parker D., Brightling C.E. i wsp. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 15–19.
23. Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A., Holgate S.T., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
24. Robinson D.S. The role of mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 58–65.
25. Park S.W., Lee Y.M., Jang A.S. i wsp. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 1998–2004.
26. Berry M.A., Haragon B., Mc Kenna S. i wsp. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 598–601.
27. Wardlaw A.J., Brightling C.E., Green R., Woltmann G., Bradding P., Pavord I.D. New insight into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin. Sci.* 2002; 103: 201–211.