

Eosinofiilsed kopsuhaigused

Enn Püttsepp¹, Helle Leesik¹, Vahur Makke², Alan Altraja^{1,3}

Eosinofiilsete kopsuhaiguste (EK) puhul on peamiseks koekahjustust põhjustavaks rakuliigiks eosinofiilid, mis kogunevad kopsude interstiitsiumi ja hingamisteedesse. EKd moodustavad heterogeense rühma haigusseisundeid, millest mitmed liigitatakse haigusrühmadesse, mille muud esindajad ei ole eosinofiilsed haigused (nt vaskuliidid). EKd on üldjuhul harva esinevad haigused, enamiku kulg on kiire ja raskus varieerub. EK diagnoosimine on keerukas, eeskätt haiguste harulduse ja varieeruvate sümptomite tõttu; sageli tuleb rakendada invasiivseid diagnostikameetodeid kuni kopsubiopsiani. Kopsuinfiltreerivad ja perifeerne eosinofiilia võivad olla EK esmaseks vihjeks, ent bronhoalveolaarne lavaaž on kõige laialdasemalt aktsepteeritud menetlus EK diagnoosimisel. EK-le on üldjuhul iseloomulik kiire reageerimine glükokortikosteroidravile. Artiklis on antud ülevaade EK jaotusest ja käsitletud enam levinud tüüpilisi EK esindajaid terviklikult. Lisatud on haigusjuhu kirjeldus.

Mõiste „pulmonaalne eosinofiilia“ haarab enda alla heterogeense grupi haigusseisundeid, nn eosinofiilsete kopsuhaigusi (EK), mille puhul esineb eosinofiilide infiltratsioon kopsukoe interstiitsiumi ja hingamisteedesse. Termin „eosinofiilne“ ei ole päris korrektne, kuna infiltratsioon sisaldab peale eosinofiilide veel makrofaage, lümfotsüüte ja neutrofiile, mis võivad kõik osaleda kopsukoe kahjustuses, kuid erialakirjanduses käsitletakse seda haiguste rühma EKdena.

Eosinofiilidest vabanevad toksilised produktid kahjustavad ennekõike hingamisteede epiteeli. Lipiidsete mediaatorite nagu trombotsüüte aktiveeriva faktori (PAF) ja tsüsteinüüleukotrienide (CysLT) vabanemine põhjustab mõnede EK vormide puhul bronhokonstriksiooni. Perifeerses veres ulatub eosinofiilide hulk üle 500 raku mm³ kohta, raskete vormide puhul isegi üle 1000 raku mm³ kohta. Perifeerne eosinofiilia aga ei tarvitse alati olla märkimisväärne, see võib jääda ka alla 500 raku mm³ kohta, kuid enamiku EKde puhul on oluliselt suurenenud eosinofiilide hulk bronhoalveolaarse lavaaži (BAL) vedelikus.

EKd on üldjuhul harva esinevad haigused. Täpsemad andmed esinemissageduse kohta puuduvad, kuid oletatakse, et esineb umbes üks haigusjuht miljoni inimese kohta aastas (1). EK haiguskuul raskus varieerub asümp-tomaatiliste infiltraatide esinemisest kopsuageda düstress-sündroomini.

EK diagnoosimine ei ole lihtne, sest sümptomid varieeruvad eriti laiades piirides ning sageli esineb vajadus rakendada diagnoosi täpsustamiseks invasiivseid uurimismeetodeid. Perifeerse vere eosinofiilia ja kopsuparenhüümi infiltreerivad on esmaseks vihjeks, et kahtlustada EKd (2). BAL on kõige laialdasemalt aktsepteeritud diagnostiline menetlus EK diagnoosimisel. Normaalselt on eosinofiilide hulk BAL-vedelikus ≤ 2%, ent väärtus > 25% viitab suure tõenäosusega eosinofiilsele kopsuhaigusele (1, 3). Videotorakoskoopial (*video-assisted thoracoscopy*, VATS) on võrreldes transbronhiaalse punktsioonibiopsiaga eeliseid. Lahtise kopsubiopsia vajadus tekib peamiselt komplitseeritud haigusjuhtude korral, kui kompuutertomograafiline leid välistab eeldused biopsia võtmiseks VATSi teel. EK-le on üldjuhul iseloomulik kiire reageerimine glükokortikosteroidravile.

Erialakirjanduses leiduvad EK jaotusviisid on kõik tinglikud; osa autoritest soovivad jaotust idiopaatilisteks ja välistekkesteks ehk sekundaarseteks kopsuhaigusteks (1, 3–5). Kliinilise praktika vajadustest lähtudes eristatakse kolme suuremat EK-rühma (2, 5) (vt tabel 1).

EKd paigutatakse kirjanduses ka interstitsiaalsete kopsuhaiguste perekonda, näiteks äge eosinofiilne pneumoonia nn suitsetamisest tingitud interstitsiaalsete kopsuhaiguste hulka (koos interstitsiaalse kopsuhaigusega respiratoorse bronhioliidi

Eesti Arst 2012; 91(4):201–211

Saabunud toimetusse 17.11.2011
Avaldamiseks vastu võetud 27.12.2011
Avaldatud internetis 31.04.2012

¹ TÜ Kliinikumi kopsukliinik,
² TÜ Kliinikumi
radioloogiateenistus,
³ Tü kopsukliinik

Korrespondeeriv autor:
Enn Püttsepp
enn-jaagup.puttsepp@
kliinikum.ee

Võtmesõnad:
eosinofiil, eosinofiilsed
kopsuhaigused,
kopsueosinofiilia,
eosinofiilne kopsupõletik,
hüpereosinofiilne
sündroom, Churgi-Straussi
sündroom

Tabel 1. Eosinofiilsete kopsuhaiguste klassifikatsioon kliinilise praktika vajadustest lähtudes (modifitseeritult allikast 5)

Eosinofiilsete kopsuhaiguste klassifikatsioon	
I. Ebaselge etioloogiaga eosinofiilsed kopsuhaigused	
• Solitaarsed idiopaatilised eosinofiilsed pneumooniad	
– Lihtne kopsueosinofiilia	
– Äge eosinofiilne pneumoonia	
– Krooniline eosinofiilne pneumoonia	
• Eosinofiilne pneumoonia süsteemsete sündroomide koosseisus	
– Churgi-Straussi sündroom	
– Idiopaatilised hüpereosinofiilsed sündroomid (lümfootsütaarne ja müeloproliferatiivne variant)	
II. Kindla etioloogilise teguri põhjustatud eosinofiilsed kopsuhaigused	
• Allergiline bronhopulmonaalne aspergilloos	
• Parasitaarsed infektsioonid	
• Muud infektsioonid	
• Ravimite ja toksiliste ainetega kokkupuutest tingitud kopsukahjustused	
III. Muud pulmonaalsed sündroomid võimaliku eosinofiiliaga	
• Kopsude Langerhansi-rakuline histiotsütoos (LCH, histiotsütoos X, eosinofiilne granuloom)	
• Eosinofiilne bronhiit	
• Muud (astma, krüptogeenne organiseeruv pneumoonia (COP), idiopaatiline kopsufibroos (IPF), maliigsed haigused jm)	

(RB-ILD), ketendava interstitsiaalse pneumoonia ja PLCHga) (6).

Lihtne kopsueosinofiilia ehk Löffleri sündroom (*simple pulmonary eosinophilia*, SPE)

SPE-d kirjeldas esimest korda Šveitsi internist Wilhelm Löffler 1932. aastal kui haigusseisundit, mille puhul esinevad migreeruvad, kiirelt imenduvad kopsu infiltraadid ja perifeerse vere eosinofiilia (2). Kliinilised sümptomid puuduvad või on väga tagasihoidlikult väljendunud (köha, düspnoe, palavik). Tavaradiogrammil kopsudest on nähtavad kiiresti tekkivad ja niisama kiiresti kaduvad pilvjad infiltraadid (2, 7). Nende kiire kadumine ööpäeva vältel on diagnostilise tähendusega. Kompuutertomograafilisel uuringul on tüüpilised semitransparentsed mattklaasi tüüpi (*ground-glass*) infiltraadid. Nende ulatus on segmentaarne, haaratud on aga tavaliselt mitu segmenti samas sagaras (8). Lümfadenopaatiat ja pleuraefusiooni SPE korral üldjuhul ei ole (8). Veres on hüpereosinofiilia, kuid seerumi IgE sisaldus on tavaliselt normis. Iseeneslik paranemine on võimalik, eriti juhtudel, kui põhjustav tegur on kõrvaldatud. Et ravimid ja askaridoos on küllaltki sagedased SPE põhjustajad,

on SPE käsitlemine ebaselge etioloogiaga EK all tinglik.

Äge eosinofiilne pneumoonia (*acute eosinophilic pneumonia*, AEP)

AEP tekib sagedamini suitsetajatel (9) ja kujutab endast ägedat palavikulist haigusseisundit paari päeva kestel (6). Esinevad düspnoe, hüpokseemia ja üldine nõrkus. Perifeerses veres eosinofiile ei leidu (NB!), küll on aga BAL-vedelikus eosinofiilia $\geq 25\%$. BAL-vedelikus on AEP korral suur ka lümfotsüütide (~ 20%) ja neutrofiilide (~ 15%) hulk erinevalt kroonilisest eosinofiilsest pneumooniast (CEP) (1, 6). IgE tõus seerumis ja BAL-vedelikus on sagedane. Spirogramm viitab restriktiivset tüüpi ventilatsioonivõime vähenemisele (6). Seos bronhiaalastmaga puudub. Diagnoosi hiline misel võib tekkida vajadus patsient viia kopsude kunstlikule ventilatsioonile, sest AEP progresseerumine võib toimuda väga kiiresti, tundide jooksul. Tähtis on küsitleda patsienti eelnevate päevade tegevuse kohta, et kindlaks teha kokkupuude mürgiste ainete, tahma, mootorsõidukite heitegaasidega, mitmesuguste aiatöödega tegelemine jm. Histoloogiliselt leitakse eosinofiilide infiltratsioone õhuteede ümber ja valendikus ning turset, kuid vaskuliiti ei ilmestu.

Kompuutertomograafiliselt leidub kopsudes mõlemal pool mattklaasi tüüpi infiltrate, interlobaarsete vaheseinte tihenemisi, paksenenud bronhovaskulaarkimpe (10, 11). Kirjeldatud on ka kahepoolset pleuraefusiooni ilma kardiomegaaliata, erinedes leiust Löffleri sündroomi korral (8). AEP diagnostilised kriteeriumid on toodud tabelis 2.

Haigusseisundid reageerivad kiiresti, 24–48 tunni jooksul glükokortikosteroid-ravile, ravi lõppedes ei teki tavajuhul retsidiive (6). Mõõduka raskusega AEP korral soovitatatakse metüülprednisolooni 1–2 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni järel umbes nädala vältel. Ägeda hingamispuudulikkuse juhtudel kasutatakse metüülprednisolooni 125 mg veenisisesi iga 6 tunni järel 3–4 päeva vältel (1, 12). Kokku kestab ravi 2–4 nädalat (1, 2, 4), kuid ravi säilitusannuses võidakse jätkata ka mitme kuu vältel (1, 6, 12). Kuna AEP esineb enam suitsetajatel, on ka selle haigusvormi käsitlemine idiopaatiliste EKde all tinglik. Kirjeldatud on AEP esine-

mist Iraagis teeninud sõduritel, kes kõik olid suitsetajad (13).

Krooniline eosinofiilne pneumoonia (*chronic eosinophilic pneumonia, CEP*)

CEP on erinevalt Löffleri sündroomist raske kopsuhaigus, millel on kalduvus retsidi-veeruda. Haiguse kulgu on sageli raskesti prognoositav. Esimest korda kirjeldas seda Charles B. Carrington koos kaasautoritega 1969. aastal, mistõttu on see haiguslik seisund tuntud ka Carringtoni tõvena (14). CEP etioloogia ei ole selge. Haigusseisundit iseloomustab märkimisväärne eosinofiilia perifeerses veres, kopsukoe infiltraadid ning kiire reageerimine glükokortikosteroidravile. CEP võib arvata harva esinevate haiguste hulka, interstitsiaalsete kopsuhaiguste seas on tema osakaaluks 0–2,5% (15). Naised, eriti vanuses 30–40 eluaastat, haigestuvad kaks korda sagedamini kui mehed (1, 14), lapseas haigestutakse haruharva. Erinevalt AEPst on enamik haigestunutest mitesuitsetajad (5, 16).

BAL-vedelikus on CEP korral eosinofiilide hulk suur (12–95%) (1, 17) ja alati suurem kui lümfotsüütide hulk, erinedes krüptogeensest organiseeruvast pneumooniast (1). Erinevalt AEPst on CEP korral perifeerses veres eosinofiilia, kuigi eosinofiilide hulk varieerub (18). Eosinofiilide puudumine perifeerses veres aga ei välista CEP diagnoosi (19). Kolmandikul kuni kahel kolmandikul haigetest esineb seerumi IgE kontsentratsiooni suurenemine (15, 16). Normväärtustest kõrgemad võivad olla ka SR ja CRV (1, 15). Kolmandikul haigetest on spirograafiliselt normleid ning bronhodilataatoritest on negatiivne; esineda võib aga ka restriktiivseid muutusi (2, 18). Ka kopsude difusioonikapatsiteet (DLco) võib jääda normi piiridesse.

Haiguse algus on hiiliv ning esimesed sümptomid on köha, kerge düspnoe, subfebriliteet ja kehakaalu langus (5). Pooltel CEPga isikutest on astma (2, 20). Umbes kolmandikul haigetest on varem esinenud atoopiat, allergilist riniiti või ninapolüüpe (4, 5, 19). Nimetatud prodromaalsed nähud võivad esineda 6–12 kuud varem, kui iseloomulikud haigussümptomid ilmnevad ja CEP diagnoos kinnitust leiab. Kehatemperatuuri tõus, köha, rohke limase röga eritus ja düspnoe avalduvad mõõdukalt, haiguse progresseerudes võivad sümptomid olla enam väljendunud.

Tabel 2. Ägeda eosinofiilse pneumoonia (AEP) diagnostilised kriteeriumid (modifitseeritult allikast 5)

AEP diagnostilised kriteeriumid
1. Difuusne alveolaarne kopsude konsolidatsioon koos õhkbronhogrammide ja mattklaasi tüüpi varjustusega rindkere radioloogilisel uurimisel, esinedes ülekaalukalt kopsude perifeersetes osades
2. Eosinofiilia bronhoalveolaarse lavaaži (BAL) vedelikus $\geq 40\%$ või perifeerse vere eosinofiilia $> 1 \times 10^9$ rakk/l (perifeerne eosinofiilia võib puududa)
3. Hingamiseldute sümptomid vähemalt 2–4 nädala vältel
4. Muude teadaolevate eosinofiilsete (eeskätt ravimite tekitatud) kopsuhaiguste või nende põhjuste puudumine

Haiguskulus esineb nii remissioone kui ka ägenemisi. Üldjuhul on aga haigus progresseeruva iseloomuga ning bronhiaalastma lisandumist haiguse hilisemas järgus peetakse iseloomulikuks (15).

Tüüpiline kompuutertomograafiline leid on mittesegmentaarne, kopsukoe perifeerias küllaltki sümmeetriliselt lokaliseeruv infiltratsioon, n-õ alveolaarse kopsuturse fotonegatiiv (5). Erinevalt AEÜst on nähtavad nii mattklaasi tüüpi infiltraadid kui ka kollabeerunud alveolaartasandiga alad, mis on tavaliselt lobulaarse ulatusega (5). Tavalisel radiogrammil võivad aga infiltraadid märkamatuks jääda (21). Infiltraadid võivad migreeruda umbes 25%-l juhtudest ning see on iseloomulik ka krüptogeensele organiseeruvale pneumooniale (COP) (3). Huvitav on märkida, et Carrington ise eitas CEP korral infiltraatide migreeruvat iseloomu (14). CEP jätab väga harva kopsudesse püsivaid jääkmuutusi (5).

Patohistoloogiliselt on iseloomulik interstitsiaalne ja intraalveolaarne eosinofiilne eksudatsioon, oblitereeruv bronhioliit, eosinofiilsed mikroabstessid (19). Granuloome ei esine, harva võib leida kerge vaskuliidi tunnuseid.

CEP diagnostilised kriteeriumid on toodud tabelis 3. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb esmalt mõelda Churgi-Straussi sündroomile ja COP-le (1, 5).

Tabel 3. Kroonilise eosinofiilse pneumoonia (CEP) diagnostilised kriteeriumid (modifitseeritult allikast 3)

CEP diagnostilised kriteeriumid
1. Äge algus febrilise kopsuhaiguse kujul (algus tüüpiliselt ≤ 1 kuud enne pöördumist)
2. Mõlemal pool iseloomulikud kopsuinfiltraadid rindkere radioloogilisel uurimisel
3. Hüpopkseemia, õhuhingamisel $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg ja/või $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg ja/või $\text{SaO}_2 < 90\%$
4. Kopsu eosinofiilia: eosinofiilia BAL-vedelikus $> 25\%$ või eosinofiilne pneumoonia biopsialeius \pm perifeerse vere eosinofiilia $> 1 \times 10^9$ rakk/l
5. Muude teadaolevate eosinofiilsete (eeskätt ravimiteest indutseeritud) kopsuhaiguste või nende põhjuste puudumine

Glükokortikosteroidravi toimel on paranemine kiire, nii kaebuste kui ka radioloogilise leiu kliiniline efekt saabub juba 24–48 tunniga (5). Täielikuks paranemiseks kulub 2–4 nädalat. Enamik autoreid (1, 4, 5, 15) on soovitanud alustada ravi prednisolooniga annuses 0,5–1,0 mg/kg päevas ning lõpetada säilitusannuses ravi 6 kuni 12 kuu pärast. Ravikuuri pikendamine enam kui 6 kuud ei välista aga ägenemiste teket pärast ravikuuri lõppu. Protsessi ägenemisi esineb ligikaudu 50%-l haigetest ning retsidiivi tõenäosus on suurem liiga lühikese ravikuuri või glükokortikosteroidi annuse liiga kiire vähendamise korral. Liiga kiire prednisolooniannuse vähendamine alla 10 mg päevas loob eeldused retsidiivi tekkeks (22). Monoteraapia inhaleeritava glükokortikosteroidiga annuses 0,8–1,6 mg päevas ei ole end õigustanud (4, 5, 22), küll aga on nimetatud ravimirühm mõistetavalt tõhus kaasuva ravimina astma esinemise korral. Mõningatel juhtudel on obstruktsiooninähtude esinemise korral bronhodilataatorid toimeteta. Arvatakse, et kui CEPga kaasneb bronhiaalastma, siis on retsidiivi võimalusi vähem just selle tõttu, et glükokortikosteroidravi kestab kauem (15, 23).

Idiopaatiline hüper eosinofiilne sündroom (*hypereosinophilic syndrome*, HES)

HES on harv, enam täiskasvanud meestel vanuses 20–50 aastat esinev haigusseisund (24), mille puhul letaalne lõpe esineb sagedamini kui teiste eosinofiilsete kopsuhaiguste korral (2, 5). Tavapraktikas on esmaseks diagnoosiks sageli äge keskonnatekkene kopsupõletik. HESi puhul eristatakse müeloproliferatiivset ja lümfootsütaarse varianti, idiopaatilist varianti (IHES) diagnoositakse vaid sellistel juhtudel, kus põhjalikud uuringud etiopatogeneesi selgitamiseks ei ole tulemusi andnud (5). Olemuslikult on tegemist eosinofiilse

leukeemiaga (5) ja kudede eosinofiilse infiltratsiooniga, seepärast on ka HESi käsitlemine ebaselge etioloogiaga EKde all tinglik (4). On kirjeldatud ka IHES teket seoses tuberkuloosivastase vaktsineerimisega ja kokaiini inhaleerimisega (4). Hulgielundikahjustusi esineb HESi korral sageli (süda, nahk, kesknärvisüsteem jt) (2, 5). Kopsumuutusi on ca 40%-l patsientidest (2), esinevad interstitsiaalsed muutused ja südametekkene kopsuhaigus (kopsuturse ja krooniline liigveresus), millest tingituna on juhtivad respiratoorsed kaebused köha, õhupuudustunne ja hüpokseemia. Seerumi IgE tase on tavaliselt tõusnud. Kardiaalsete süsteemide saab kahjustada ca 60%-l juhtudest, peamiselt kujuneb südamepuudulikkus, kardiomegalia, restriktiivne kardiomegaloopia ja endokardi fibroos (2, 5).

HESi diagnostilistesse kriteeriumidesse (vt tabel 4) tuleb suhtuda reservatsiooniga, sest kui patsiendi tervislik seisund, näiteks tugevalt väljendunud obstruktsioon, nõuab kohest ravi alustamist, ei tule oodata kuue kuu möödumist, et anda diagnoosile lõplik kinnitus, seda eriti seisundite korral, kui on saadud morfoloogiline tõestus kopsubiopsial. HESi tekkes on eosinofiilidel peamine osa koekahjustuse tekkel (26), ent äramärkimist on leidnud ka haigusjuhud, kus märkimisväärne eosinofiilia ($> 1,5 \times 10^9$ rakk/l) mitme aasta vältel ei ole põhjustanud elundikahjustusi. Erinevalt eosinofiilsetest pneumooniast ja Churgi-Straussi sündroomist ei tarvitse vaatamata perifeerse vere eosinofiiliale leida eosinofiiliat BAL-vedelikus (27). Nimetatud nähtus on seletatav eosinofiilide akumulatsiooniga enam intravasaalsele, mitte alveoolidesse.

Kompuutertomograafial on HESile iseloomulikuks leiuks väikesed sõlmed, mille ümber paikneb sageli mattklaasi tüüpi halo. Samal ajal esinevad ka iseseisvad mattklaasi tüüpi tihenemise kolded, peamiselt kopsude perifeerias (28). Histoloogiliselt esineb õhuteede ja interstiitsiumi infiltratsioon eosinofiilidega ja intravaskulaarsed trombid (25).

HESi valikravimiks on glükokortikosteroidid, eeskätt lümfootsütaarse vormi korral (5), samal ajal kui müeloproliferatiivse variandi korral ning ajutise või ebapiisava ravivastuse korral prednisoloonile on näidustatud imatiniib (29, 30). Prednisolooni kasutamisel on soovitatud alustada ravi mõõdukas annuses, ca 40–60 mg *pro die*,

Tabel 4. Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) diagnostilised kriteeriumid (modifitseeritult allikast 25)

HESi diagnostilised kriteeriumid
1. Püsiv perifeerse vere eosinofiilia $> 1,5 \times 10^9$ rakk/l kauem kui 6 kuu vältel või letaalne lõpe kuue kuu jooksul, mis on seotud hüper eosinofiilse haiguse tunnustega
2. Teiste eosinofiilias tingitud haiguste välistamine (ravimistest, parasiitidest tingitud, eosinofiilsete pneumooniast, Churgi-Straussi sündroomist jt)
3. Vähemalt ühe elundi haaratuse tunnused hüper eosinofiilias tingituna (hepatosplenomegalia, kahinad südame auskultatsioonil, kongestiivne südamepuudulikkus, difuusne või koldeline kesknärvisüsteemi haaratus, kopsufibroos, palavik, kaalulangus, aneemia)

vajaduse korral manustada parenteraalselt. Enne imatiniibi efektiivsuse kirjeldamist HESi korral olid kasutusel erinevad kemoterapeutikumid (hüdrosüüurea, vinkristiin, etoposiid, tsüklosporiin A jt) (5).

Churgi-Straussi sündroom (Churg-Strauss syndrome, CSS)

Aastal 1951 kirjeldasid Churg ja Strauss esimest korda haiguslikku seisundit, mida iseloomustavad kolm haigustunnust: nekrotiseeriv vaskuliit, eosinofiilne põletik ja ekstravaskulaarselt moodustuvad granuloomid (31). CSS etioloogia ei ole selge, haigestumus kõigub piirkonniti 0–67 juhuni 1 000 000 inimese kohta aastas (32). Sagedamini haigestuvad patsiendid, kellel esineb atopia (5). Astmahaigete puhul pakutakse levimuseks isegi 67 juhtu ühe miljoni inimese kohta (33). CSS haiguskulud eristatakse kolme staadiumi (3, 4, 19, 34, 35):

- prodromaalstaadium ehk allergiline faas, mille iseloomulikuks väljenduseks on astma ja allergiline riniit;
- eosinofiilne faas perifeerse vere eosinofiiliaga ja eosinofiilsete koeinfiltreeritud tudega;
- süsteemne vaskuliit, mille puhul on haaratud keskmised ja väikesed veresooneid.

Tabelis 5 on toodud 1990. aastal Ameerika reumatoloogide kolleegiumi (*American College of Rheumatology*) esitatud kuus kriteeriumit, millest neli või enam peavad olema olemas, et haigust, milleks on patohistoloogiliselt tõendatud vaskuliit, saaks klassifitseerida CSSiks (tundlikkus 85,0% ja spetsiifilisus 99,7%) (36).

Astma diagnoos esineb ligi sajali protsendil kõikidest CSS-haigetest, kuid on ka erandeid (37). Astma on üldjuhul raske ja kujuneb kiiresti steroidist sõltuvaks (5). Ajavahemik astma diagnoosist kuni CSS diagnoosimiseni võib olla keskmiselt neli aastat (25). Kopsud on CSSi korral kõige sagedamini tabatud elund (5), kopsuparenhüümi haaratus esineb 75% juhtudel haiguse nii teise kui ka kolmanda staadiumi puhul. Pleuraefusiooni võib esineda umbes 10%-l juhtudest, iseloomulik on tugev eosinofiilia (> 60% rakkude koguarvust) (5, 38). Kompuutertomograafiliselt on kopsudes nähtavad perifeersele lokaliseeruvad või ka (harvem) ebakorrapäraselt jaotunud parenhümaalsed lesioonid (mattklaasi tüüpi infiltraat või alveolaarse konsolidatsiooni

Tabel 5. Churgi-Straussi sündroomi (CSS) klassifitseerimise kriteeriumid (modifitseeritult allikast 36)

CSSi klassifitseerimise kriteeriumid
Astma
Perifeerne eosinofiilia > 10%
Mononeuropaatia või polüneuropaatia
Mittefokseerunud kopsuinfiltreeritud
Nina kõrvalkoobaste haigusseisund
Koebiopsial tuvastatud ekstravaskulaarne eosinofiilne infiltratsioon

ala) (34). Harvem esinevana on nähtavad tsentrilobulaarsed pehmed kolded ning terminaalbronhiolide seinte tihenemised (39, 40). Kavitatsioonid tekivad harva, enamasti on nende tekkepõhjuseks CSSile lisandunud infektsioon (41).

Kopsuvälistest elundisüsteemidest on sagedamini tabatud närvisüsteem (*mononeuritis multiplex*) (5), süda (eosinofiilne müokardiit) ja nahk (petehhiaalne lööve, erütematoossed paapulid). Eosinofiilises faasis on üheks sagedasemaks avaldusvormiks eosinofiilne gastroenteriit (34). Neerude muutustest esineb koldelist segmentaarset glomerulonefriiti ning lihase- ja liigesevalu- likkust (2). Laboratoorsetest analüüsides esineb lisaks perifeersele eosinofiiliale (5... > 30 × 10⁹/l ja > 80% leukotsüütide koguarvust) seerumi C-reaktiivse valguga ja IgE sisalduse kasvu (5). BAL-vedelik on samuti eosinofiilne (> 25%) ning kuigi alati ei korreleeru BAL eosinofiilia täpselt perifeerse vere eosinofiiliaga, on mõlemad näitajad siiski ravimata juhtudel üldjuhul suurenenud (5).

CSS kuulub koos Wegeneri granulomatoosi ja mikrokoopilise polüangiidi ANCAdega (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) assotsieerunud vaskuliitide hulka ja CSS on viimastest sageli raskesti eristatav (5). Ligikaudu 38–75%-l aktiivse CSSiga haigetest leidub seerumis p-ANCA (müeloperoksüdaasivastaseid) antikehi (5, 35). CSS diagnostika baseerub koebiopsial (nahk, lihas, kopsud) ja klassifikatsioonikriteeriumite hindamisel (vt tabel 5).

Suhteliselt hiljutiste uuringute andmetel eristub nn klassikalisest, ANCA-positiivsest CSS (38–40%) juhtudest teine, ANCA-negatiivne fenotüüp (42, 43), mida esineb isegi enam (60–62%) ning mille korral on esiplaanil südame haaratus (eosinofiilne müokardiit), palavik ja eosinofiilne pneumoonia ning mis võib tegelikult kujutada endast süsteemsete manifestatsioonidega HESi varianti.

CSSi ravis on esikohal glükokortikosterooidid: prednisoloon 40–60 mg *pro die* kestusega kuni üks aasta. Peamine eesmärk on saada kontroll vaskuliidist tingitud nähtude üle. Glükokortikosterooidid on efektiivsed 80%-l juhtudest (5), ebapiisava ravitulemuse korral ja elundikahjustuste ilmnemisel tuleb glükokortikosteroide kombineerida immunomodulaatoritega (tsüklofosfamiid, asatiopriin, metotreksaat, interferoon- α). Retsidiive esineb umbes 26–28%-l juhtudest ning perifeerse vere eosinofiilia dünaamika jälgimine on oluline haiguskulu hindamisel. Guillevin koos kaasautoritega (44) on loonud prognoosi hindamiseks viiest näitajast koosneva skoori: a) kõrgeenenud seerumi kreatiniin ($> 15,8$ mg/l), b) proteiinuuria (> 1 g/24 t), c) gastrointestinaaltrakti haaratus, d) kesknärvisüsteemi haaratus, d) kardiomüopaatia esinemine. Skoori 0 korral on viie aasta elulemus 88%, skoori 2 puhul aga ainult 54%. CSS prognoos üldisemalt on aastatega dramaatiliselt paranenud, suremus on vähenenud 5%-ni (42). Keskmiseks elulemuseks pärast diagnoosi kinnitamist peetakse 9 aastat (4).

Kopsude Langerhansi-rakuline histiotsütoos (*pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, LHC*)

LHC kuulub proliferatiivsete histiotsütooside haigusperekonda (6). Varem on LHC tuntud kui histiotsütoos X, mida esindavad ühe ja sama haiguse neli fenotüüpi: Lettereri-Siwe tõbi, Handi-Schülleri-Christiani tõbi, Hashimoto-Pritzkeri tõbi ja eosinofiilne granuloom (EG) (6, 45). Nimetuse LHC kasutuselevõtu tingis vajadus rõhutada haiguse histiotsütaarse geneesi nüüdseks selgunud arusaamade kohaselt (6, 45). LHC on harva esinev haigus, mis võib avalduda iseseisva interstitsiaalne kopsuhaigusena, mida iseloomustab reaktiivne histiotsüütide proliferatsioon kopsudes (6). Samal ajal võib esineda ka teiste elundisüsteemide nagu luude, kesknärvisüsteemi (eriti hüpotalamuse piirkonna), naha, maksa kahjustus (6, 46, 47). Kopsude LHC kuulub nn suitsetamisest põhjustatud interstitsiaalsete kopsuhaiguste hulka, mida esineb tüüpiliselt suitsetajatel vanuses 30–50 aastat (47); muid etioloogilisi tegureid ei ole õnnestunud välja tuua (48). Kopsudes esinevad difuussed tsüstilised muutused, hingamisteede obstruktsioon ning korduvad pneumotooraksid annavad põhjust kahtlustada LCHd (6,

47). Lapsed haigestuvad varases nooruses (1.–5. eluaastal), täiskasvanud 30–40 aasta vanuselt (6, 47).

Kopsude LCH kliinilises pildis on prevaalerivad haigustunnused köha, hingeldus, nõrkus, kaalulangus ja rindkerevalu. Viimane võib olla põhjustatud ka iseeneslikust õhkrinnast, sageli esineb perifeerse vere eosinofiiliat (6, 47).

Radioloogiliselt täheldatakse võrkjas-sõlmelisi ja tsüstilisi muutusi, mida on erinevalt lümfangioleiomüomatoosist (LAM) rohkem kopsude kesk- ja ülaväljades (6, 47). Haiguse progresseerudes saavutavad tsüstjad muutused ülekaalu sõlmelise leiu üle, kusjuures tsüstid on erinevalt LAMi korral nähtavatest varieeruva kujuga ning LCH evolutsiooni lõppfaasis on kopsufibroos ja kargjas deformatsioon küllaltki tavalised. BAL-vedeliku uuring võib abiks olla diagnoosi kinnitamisel, $> 5\%$ CD1a-positiivsete rakkude hulk BAL-vedelikus on LHCga sobiva kliinilise leiu kaasnemisel küllaltki spetsiifiline (6, 47, 49). Diagnoosi aitab kinnitada kopsukoe biopsia, kus nähakse interstitsiaalset infiltratsiooni, mille raku-lises koosseisus esinevad lümfotsüüdid, plasmarakud, eosinofiilid, suitsetajate tüüpi makrofaagid ja Langerhansi rakud (6, 47). Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb mõelda LAMile, lümfoidsele interstitsiaalsele pneumooniale (LIP) ja pulmonaalsele alveolaarsele proteinoosile (PAP).

Kopsude LCH ravi esimene ja kõige olulisem võte on kohene ja täielik loobumine suitsetamisest (6, 47). Glükokortikosterooidide ja teiste immunosupresseerivate ravimite kasutamine haiguse progresseerumisel ning hulgielundikahjustuse korral on näidustatud, kuid uuringud nende ravimite (nt klorodeoksüadenosiini) kliinilise efektiivsuse kohta kopsude LCH ravis puuduvad (6). Lastepraktikas on täheldatud positiivset efekti tuumorinekroosifaktori α (TNF- α) toime vastaste preparaatidega (50). Haiged peavad jääma pikemaajalisele jälgimisele ning radioloogiliste muutuste jälgimine aitab diagnoosida progresseerumist, stabiliseerumist, parimal juhul ka paranemist. Kopsude LCH korral lisandub sageli kopsu-muutuste suhtes ebaproportsionaalselt kõrge pulmonaalhüpertensioon, mis on õnneks hea vasoreaktiivsusega ning allub suhteliselt hästi ravile (6). Kaugelearenenud LCH ravi on kopsusiirdamine.

Eosinofiilne bronhiit ilma bronhiaalastmata

Eosinofiilne bronhiit ilma bronhiaalastmata võib tihti olla kaua kestva (üle 2 kuu) kroonilise köha põhjustajaks. Rõgas leidub eosinofiile üle 40%. Korduvate eosinofiilsete bronhiitide järel võib välja areneda obstruktiivne kopsuhaigus, eeskätt astma (1). Kompuutertomograafiline leid on mitmekesine. Haiguse ägenemise korral tekivad kopsude perifeeriasse õhulõksud (*air-trapping*) ja erineva suurusega atelektaatilised alad. Hilisemad muutused on perifeersed atelektaasid ja tsentrilobulaarsed sõlmed (33).

Allergiline bronhopulmonaalne aspergilloos (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA)

ABPA on kombineeritud IgE vahendatud (I tüüpi) ja IgG vahendatud (III tüüpi) hüpersensitiivsusreaktsioon *Aspergillus*'e perekonna hallitusseente liikidele (51). Tavaliselt haigestuvad patsiendid, kes põevad alates varasest lapsepõlvest astmat või tsüstilist fibroosi. ABPAsse haigestutakse sagedamini 30. eluaastatel. ABPA diagnoosiks vajalikud miinimumkriteeriumid on toodud tabelis 6. Lisaks toetab diagnoosi leid rõgauringul ning vereanalüüsis spetsiifilise IgE leidumine. Negatiivne nahatest või madal IgE välistavad diagnoosi.

Kompuutertomograafiliselt näeb muutusi sagedamini kopsude üla- ja keskosas. Muutused jagunevad kahte rühma: pöörduvad muutused on alveolaarsed infiltraadid, konsolidatsioonialad ja limakogumid; pöördumatud muutused on bronhiektasid, parenhümatosne ja interstitsiaalne fibroos ning mukotseeled. Lisaks võib näha veel bronhiolide seinte tihenemist, tsentrilobulaarselt pehmeid koldeid, mosaiikperfusiooni ja atelektaase (52, 53). Patohistoloogiliselt esineb bronhide ümber infiltratsioon eosinofiilide, lümfotsüütide, plasmotsüütide ja monotsüütidega. Leitakse granulome, fibroosi, mikroabstsesse, bronhiektasid (52, 53).

ABPAD ravitakse glükokortikosteroididega (prednisoloon või ekvivalent ägenemiste ajal 0,5 mg/kg; hiljem annuses, mis hoiab seerumi IgE taseme madalal); remissiooni võib diagnoosida alles kuus kuud pärast steroidravi lõppu. Väljaspool ägenemisi vajatakse glükokortikosteroidide püsivalt peamiselt sagedaste ägenemiste ja

Tabel 6. Allergilise bronhopulmonaalne aspergilloosi (ABPA) diagnostilised kriteeriumid klassikaliste kliiniliste situatsioonide kaupa (modifitseeritud allikast 52)

ABPA diagnostilised kriteeriumid
Astma ja tsentraalsete bronhiektasid patsiendid
1. Astma
2. Tsentraalsed bronhiektasid (bronhiektasid, mis paiknevad rindkere KT-ülesvõttel nähtava kopsuvälja tsentraalses kahes kolmandikus)
3. Positiivne kiiret tüüpi nahareaktsioon <i>Aspergillus</i> 'e perekonna hallitusseente suhtes
4. Seerumi üld-IgE kontsentratsioon > 1000 ng/ml (> 417 kU/l)
5. Seerumis <i>Aspergillus</i> 'e perekonna hallitusseente vastaste IgE ja/või IgG klassi antikehade tiitri tõus
(Radioloogiliselt nähtavad kopsuinfiltraadid ja <i>Aspergillus fumigatus</i> 'e vastased pretsipiteerivad antikehad seerumis võivad esineda, ent neil on minimaalne diagnostiline kaal.)
Patsiendid, kellel on astma ja seropositiivsus <i>Aspergillus</i>'e perekonna hallitusseente suhtes
Patsiendid ülalnimetatud kriteeriumitega 1, 3, 4 ja 5
(Radioloogiliselt nähtavad kopsuinfiltraadid võivad esineda, ent neil on minimaalne diagnostiline kaal.)
Tsüstilise fibroosiga patsiendid
1. Kliiniline halvenemine (süvenenud köha ja viled-kiuned, halvenenud koormustaluvus ja kopsufunktsioon, suurenenud rögaeritus)
2. Positiivne kiiret tüüpi nahareaktsioon <i>Aspergillus</i> 'e perekonna hallitusseente suhtes
3. Seerumi üld-IgE kontsentratsioon > 1000 ng/ml (> 417 kU/l)
4. <i>Aspergillus fumigatus</i> 'e vastased pretsipiteerivad antikehad või IgG-klassi antikehad seerumis
5. Haiguslikud rindkere radioloogilised muutused (infiltraadid, hingamisteede limatopistumine, halvenemine varasemate radioloogiliste uuringutega võrreldes)

kopsukoe ulatusliku kahjustuse korral (5). Dünaamika hindamiseks soovitatakse määrata seerumi IgE sisaldust iga 6–8 nädala tagant. Seenevastase ravi (nt itrakonasooli või vorikonasooliga) otstarbekuses ollakse kahtleval seisukohal, sama puudutab ka inhaleeritavaid glükokortikosteroidide, kuigi mõlemad raviviisid võimaldavad nn süsteemse glükokortikosteroidi annuseid vähendada (5).

Ravimitest ja muudest teguritest tingitud kopsueosinofiilia

Ravimitest jm tingitud kopsueosinofiiliat põhjustavad sagedamini kasutatud ravimitest antibiootikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (ampitsilliin, tetratsükliinid, ibuprofeen, diklofenak, atsetüülalitsüülhape jt), kuid kopsueosinofiiliat on kirjeldatud enam kui 90 ravimi või narkootilise aine (nt heroini) tarvitamise järel (3, 5). Haigussümptomid – köha, õhupuudustunne, kehatemperatuuri tõus – võivad avalduda isegi paar tundi, sagedamini aga paar päeva pärast ravimi

tarvitamist. Radioloogiliseks leiuks on eosinofiilse pneumoonia tüüpi kopsuinfiltraadid. Ravimite põhjustatud raske hüpersensitiivsusreaktsiooni korral esineb nn DRESS-sündroom (*the drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*), mille avaldusvormiks on nahalööve, kõrge kehatemperatuur, lümfadenopaatia ning mitmete elundisüsteemide haaratus (hepatiit, müosiit jt). DRESS-sündroom tekib sulfoonamiidide, fenobarbitaali, karbamasepiini jt ravimite toimetel (5).

Tinglikult võib raviga seonduvat kopsu eosinofiiliat täheldada ka pärast rindkere kiiritusravi. Kopsuparenhüümi infiltraadid tekivad kiiritatud piirkonnas (5). Nagu ravimite tingitud kopsueosinofiiliategi korral saavutatakse siingi kiire kliiniline ja radioloogiline paranemine glükokortikosteroidraviga.

Epideemilist kopsueosinofiilia puhangut on kohatud mitmete keskkonnakatastroofide korral, näiteks 1981. aastal Hispaanias denatureeritud rapsiõli toimetel juhtunu (*Spanish toxic oil syndrome*), kus alveointerstitsiaalne kopsueosinofiilia esines ca 20 000 inimesel (54); ja 1989. aastal New Mexico (USA) juhtunu (1400 kannatanuga), mida seostatakse L-trüptofaaniga (1).

Parasitaarsed kopsueosinofiiliad

Parasitaarsete kopsueosinofiiliate sageda põhjustaja on inimesesolge *Ascaris lumbricoides*, kopsukahjustus tekib larvide tõttu, mis läbivad kopsukoe. Perifeerse vere eosinofiilide hulk tõuseb üle 30%. Larve leitakse ka rögas ja maosisaldises, hiljem leidub väljaheites parasiitide mune. Ürgpihtlane *Strongyloides stercoralis* migreerub kopsu kapillaaridest alveoolide valendikku, kus lisaks otsesele kahjustusele tuleb ette Löffleri sündroomile iseloomulikke leide (5). Haigestumine kopsueosinofiiliasse võib toimuda alles 10 aastat pärast esmast infitseerumist. Kokkupuutel loomade väljaheidetega võivad lapsed infitseerida kutsika- ja kassisolge *Toxocara canis* ja *Toxocara cati* (5).

Lisaks eeltoodule on kopsueosinofiilia iseloomulik nii bronhotsentrilise granulomatoosi korral kui ka selliste haiguste korral, kus eosinofiilia ei ole peamiseks või tavapäraseks leiuks, nt organiseeruv pneumoonia, idiopaatilised interstitsiaalsed pneumooniad, reumatoidartriit, pahaloomulised kasvaja (paraneoplastiliste sündroo-

midena), sarkoidoos, kopsusiirdamisjärgne seisund, sulfitite tarvitamine või ämblike hammustused (5).

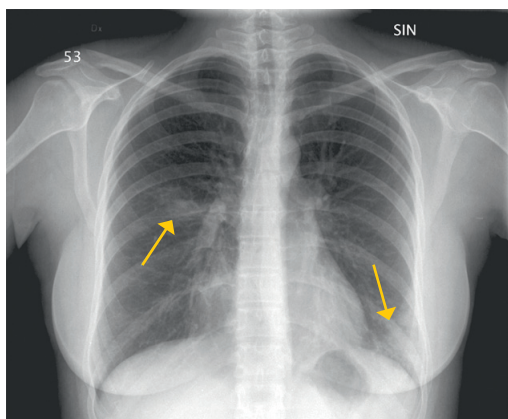
Et illustreerida eosinofiilsete kopsuhaiguste diagnostika ja ravi komplitseeritust, on esitatud alljärgneva haigusjuhu kirjeldus.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

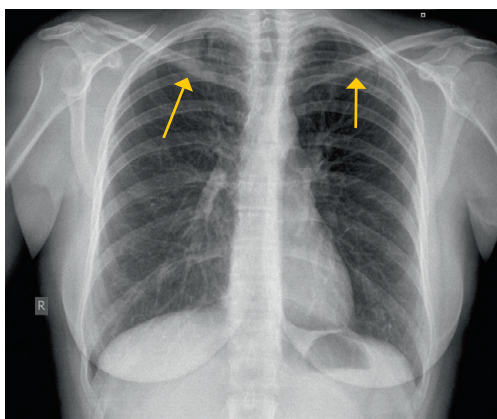
27aastasel naispatsiendil tekkisid 2010. aasta märtsi lõpus kuuendal raseduskuul hingamiseldikaebused. Köha, kergelt väljendunud õhupuudustunde ja auskultatoorse leiu alusel diagnoosisid perearst ja sisearst algul bronhiiti ning veidi hiljem bronhiaalastmat. Laboratoorses analüüsid olulisi kõrvalekaldeid normist ei olnud. Perearstid vereanalüsaator eosinofiilide osakaalu eraldi ei näidanud. Antibakteriaalne ravi ning astmaravi inhaleeritava budesoniidi ja salbutamooliga ei andnud soovitud tulemust.

Plaanilisele vastuvõtule kopsukliinikusse saabus patsient novembris 2010, pärast normaalselt kulgenud sünnitust, enam kui seitse kuud pärast esmaste haigussümptomite avaldumist. Kaks nädalat varem oli lisandunud kehatemperatuuri tõusu ja radioloogilise leiu tõttu diagnoositud kahepoolset kopsupõletikku (vt joonis 1). Kehatemperatuur oli normaliseerunud, kuid esmased kaebused mitteproduktiivse köha ja raskendatud hingamise kohta olid süvenenud. Auskultatsioonil esines mõlema kopsu kohal nii eks- kui ka inspiratioorseid kiuneid.

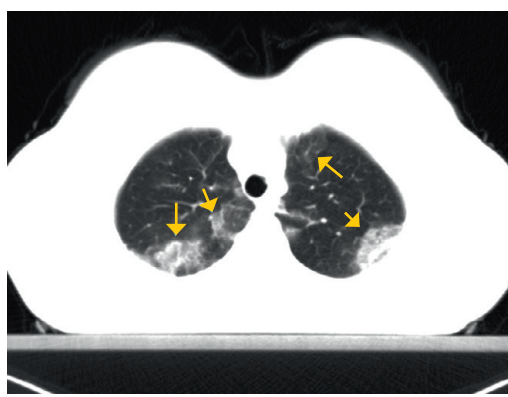
Kopsufunktsiooni uuringul oli bronhodilataatoritest negatiivne, kopsude difusioonitest (DLco) oli normis (79,5% eeldatavast). Naha torketestid enam levinud allergeneid suhtes olid negatiivsed. Vereanalüüs: leukotsüütide üldarv oli normi piirides, kuid eosinofiile oli 26,6%, SR 27 mm/h, reumatoidfaktor 82 IU/ml, IgE 766 kU/l, ANA ja ANCA autoantikehad negatiivsed. Allergoloogilised uuringud askaridoosi ja aspergilloosi suhtes olid negatiivsed nagu ka väljaheite analüüs ussnugiliste suhtes. Röga bakterioloogilisel uuringul patogeenseid baktereid ei leitud. Radioloogilisel uuringul selgus, et infiltraadid paremal keskväljas ning vasemal alaväljas olid imendunud, kuid esines uute infiltreeritud kahtlus mõlema kopsu tipuosas (vt joonis 2), mida kinnitas ka samal päeval tehtud KT-uuring (vt joonis 3). Bronhoskoopilisel uuringul nähti bronhiaalpuu hüperemiat ja kerget turset,



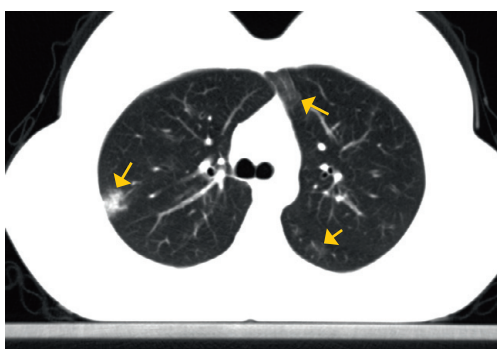
Joonis 1. 27aastane naispatsient kroonilise eosinofiilse pneumooniaga. PA-ülesvõtte rindkerest. Parema kopsu keskväljas mediaalsel on näha suhteliselt hästi piirduvad inhomogeenne varjustus (nooled), milles ilmestub õhkbronhogramm. Samasuguse struktuuriga varjustus on vasema kopsu basaalasos.



Joonis 2. PA-ülesvõtte rindkerest 2 nädalat hiljem. Joonise 1 infiltraadid paremal keskväljas ning vasakul alaväljas on imendunud, kuid mõlema kopsu apikaalasos on inhomogeenne õhkbronhogrammiga varjustusala (nooled).



Joonis 3. Kompuutertomograafiline uuring rindkerest samal päeval, kui oli tehtud joonisel 2 kujutatud rindkere röntgenogramm. Mõlema kopsu ülasingas 2. segmendis, dorsaalsel on subsegmentaarse ulatusega mattklaasi tüüpi infiltraat (nool). Sarnane infiltraat paikneb veel paremal 1. segmendis ja vasakul 3. segmendi perifeerses osas (nooled).



Joonis 4. Kompuutertomograafiline uuring rindkerest pärast 2,5-kuulist ravikuuri, mis algas suukaudse prednisolooniga annuses 30 mg *pro die* ja lõppes annuse vähendamisega säilitusannuseni 5 mg *pro die*. Parema kopsu 2. segmendi kesktasandi perifeerias on näha subsegmentaarse ulatusega mattklaasi tüüpi infiltraat (nool). Sarnane, kuid väiksema röntgentihedusega infiltraat on paremal 6. segmendi tipus ja 3. segmendi ventraalasos (nool). Tegemist on ravikuuri lõpetamise järgse retsidiiviga mõlemas kopsus, kuid erineva lokaliseerimisega kui eelnevatel uuringutel.

BAL-vedelikus oli eosinofiilide osakaal 45%. Anamneesi ja ülaltoodud uuringute alusel pandi diagnoos: **krooniline eosinofiilne pneumoonia**. Raviks ordneeriti suukaudne prednisoloon algannuses 30 mg *pro die* ning astma raviks formoterooli ja budesoniidi kombinatsioonravim annuses vastavalt 9 ja 320 µg 2 korda päevas. Ravi toimel kliinilised nähud taandusid 3–4 päeva jooksul, samuti imendusid kiiresti kopsuinfiltraadid. Süsteemne ravi prednisolooniga alanevas annuses kestis kaks ja pool kuud, lõppannusega 5 mg *pro die*. Nädalpäevad pärast prednisoloonravi lõppu (veebuaris 2011)

süvenes pikkamisi õhupuudustunne. Auskultatoorselt esinesid tugevalt väljendunud obstruktsiooninähud ning KT-uuringul infiltraadid mõlemas kopsus, kuid erineva lokaliseerimisega kui eelnevatel uuringutel (vt joonis 4). Bronhodilataatoritest osutus positiivseks.

Ägenemise tõttu alustati uuesti hormoonravi annuses 30 mg *pro die* ning nii 6 nädala jooksul. Edasi jätkus ravi prednisolooniga 20 mg *pro die*. Kaasuvateks ravimiteks olid formoterool ja budesoniid annuses vastavalt 4,5 ja 160 µg 2 korda päevas ning düspeptiliste vaevuste profülaktika eesmärgil

omeprasool 20 mg 2 korda päevas. Kliiniline ja radioloogiline leid taandarenesid taas nädala jooksul.

Hilisemal raviperioodil, 20 mg prednisoloonravi foonil mais 2011, tekkis uus tervisliku seisundi halvenemine, nüüd juba febrilise palaviku ja põletikumarkerite olulise tõusuga. Röga analüüs kinnitas *Streptococcus pneumoniae* infektsiooni. Järgnes antibakteriaalne ravi antibiogrammist lähtudes. Plaanis on jätkata süsteemset glükokortikosteroidravi alanevas annuses kokku kuni 12 kuud, lisaks kasutatakse inhaleeritavat formoterooli ja budesoniidi obstruktsiooninähtude esinemise korral.

ARUTELU

Analüüsides haigusjuhtu, võib tõdeda, et haiguse pikaajaline kulg, perifeerse vere eosinofiilia, bronhiaalastma, kopsuparenhüümi migreeruvad infiltraadid ning eosinofiilide osakaalu märgatav tõus BAL-vedelikus andsid aluse diagnoosida CEPd. Lugejal võib tekkida küsimus, miks jõuti diagnoosini alles enam kui seitse kuud pärast esmaste haigusnähtude ilmumist. Kindlasti oli üheks põhjuseks patsiendi rasedus ja sünnitusjärgne periood, millele oli keskendunud sel perioodil nii patsiendi kui ka arstide tähelepanu. Arusaadavatel põhjustel jäid tegemata radioloogilised uuringud. Tehnilistel põhjustel jäi nägemata perifeerse vere eosinofiilia.

Kirjeldatud haigusjuht kinnitab, et krooniline eosinofiilne pneumoonia on aeglaselt progresseeruv haigus, eriti kui adekvaatne ravi glükokortikosteroididega hilineb.

Tähelepanuväärne on ka fakt, et tavapärane astmaravi inhaleeritava pikatoimelise β_2 -agonisti ja glükokortikosteroidi kombinatsiooniga osutus ebaefektiivseks nii haiguse varajases staadiumis kui ka hiljem ägenemiste ajal. Sümptomite ja radioloogilise leiu kiire taandareng prednisolooni rakendamisel on CEP puhul iseloomulik. Haiguse retsidiiv pärast süsteemse glükokortikosteroidravi lõpetamist kinnitas seisukohta, et ravi kiire redutseerimine ei olnud õigustatud. 6–12 kuu pikkuse glükokortikosteroidravi rakendamist tuleb iga kord eraldi hinnata. Seedetraktihäired ja Cushingi sündroomi kiire väljendumine süsteemse hormoonravi korral seavad oma piirid. Profülaktika mõttes on soovitatav raviskeemi lisada prootonpumba inhibii-

torid. Pikemat aega kestev ravi glükokortikosteroididega muudab patsiendi immunokomprimeerituks ning vastuvõtlikuks respiratoorsele infektsioonidele.

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb antud juhul esmajärjekorras arvestada Churg-Straussi sündroomiga ja krüptogeense organiseeruva pneumooniaga. Kuigi BAL-vedelikus olev eosinofiilide hulga suurenemine viitab ekstravaskulaarsele eosinofiiliale, ei anna see veel põhjust diagnoosida vaskuliiti ja CSSi. Krüptogeense organiseeruva pneumooniaga ei kaasne tavaliselt bronhiaalastmat nagu kirjeldatud haigusjuhu puhul.

Võttes ülal toodu kokku, on oluline meeles pidada, et eosinofiilsete kopsuhai-gustega patsiendid vajavad mitmekülgseid uuringuid ja jälgimist pikema aja jooksul. Diagnoosi täpsustamine on tihti võimalik vaid koebiopsia abil.

SUMMARY

Pulmonary eosinophilia

Enn Püttsepp¹, Helle Leesik¹, Vahur Makke², Alan Altraja^{1,3}

In pulmonary eosinophilia (PE), eosinophils are prominent cells that accumulate in the lung and the airways causing tissue injury. The PE comprises a heterogeneous group of diseases many of which are members of the groups of primarily non-eosinophilic conditions (e.g. vasculitis). The PEs are rare diseases of variable severity which usually have a rapid course. The diagnosis of PE is complicated mostly due to the low incidence of the disease and variable clinical symptoms and signs. Invasive methods including lung biopsy are often needed for final diagnosis. In practice, lung infiltrates and peripheral eosinophilia are frequently the first cues suggesting the clinical possibility of one of the PEs. However, bronchoalveolar lavage is the most widely accepted diagnostic approach. The majority of PEs almost always respond dramatically to systemic corticosteroids. An updated overview of the current classification of PE and a discussion of the major typical PE syndromes are provided along with a case report.

¹ Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
² Radiology Department, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
³ Department of Pulmonology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Enn Püttsepp
enn-jaagup.puttsepp@kliinikum.ee

Keywords: eosinophil, eosinophilic pulmonary diseases, pulmonary eosinophilia, eosinophilic pneumonia, hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Katz U, Shoenfeld Y. Pulmonary eosinophilia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:367-71.
2. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27:617-37.
3. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841-57.
4. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009;35:561-73.
5. Cordier J-F, Cottin V. Eosinophilic pneumonias. In: *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. PMPH-USA; 2010.
6. Vassallo R, Limper AH, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. In: *Interstitial lung disease*. 5th ed. PMPH-USA; 2010.
7. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. *Eur J Radiol* 1996;23(1):3-8.
8. Johkoh T, Muller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000;216:773-80.
9. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008;133:1174-80.
10. Cheon JE, Lee KS, Jung GS, et al. Acute eosinophilic pneumonia: radiographic and CT findings in six patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1195-9.
11. Vahid B, Marik PE. An 18-year-old woman with fever, diffuse pulmonary opacities, and rapid onset of respiratory failure: idiopathic acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2006;130:1938-41.
12. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:142-7.
13. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *Jama* 2004;292:2997-3005.
14. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
15. Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:134-41.
16. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993;103:162-5.
17. Dejaegher P, Demedts M. Bronchoalveolar lavage in eosinophilic pneumonia before and during corticosteroid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:631-2.
18. 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.
19. Edwards LT, Fulmer JM, Luteran TL, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *BUMC Proc* 1999;12:67-74.
20. Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980;35:570-80.
21. Souza CA, Muller NL, Johkoh T, et al. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:368-73.
22. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration* 2003;70:362-6.
23. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South Med J* 2007;100:49-53.
24. Spry CJ, Davies J, Tai PC, et al. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983;52:1-22.
25. Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
26. Winn RE, Kollef MH, Meyer JL. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994;105:656-60.
27. Cordier JF, Faure M, Hermier C, et al. Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. *Eur Respir J* 1990;3:115-8.
28. Kang EY, Shim JJ, Kim JS, et al. Pulmonary involvement of idiopathic hypereosinophilic syndrome: CT findings in five patients. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:612-5.
29. 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.
30. Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, et al. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7830-5.
31. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
32. Loughlin JE, Cole JA, Rothman KJ, et al. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:319-25.
33. Tsuburai T, Kawabata Y, Tsurikisawa N, et al. Case of eosinophilic bronchitis and bronchiolitis associated with increased level of serum CEA in asthmatics. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006;44:742-8.
34. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000;117:117-24.
35. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:3-12.
36. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
37. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, et al. Churg-Strauss syndrome: report of a case without preexisting asthma. *J Dermatol* 1992;19:40-7.
38. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, et al. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989;95:1357-9.
39. Kim YK, Lee KS, Chung MP, et al. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol* 2007;17:3157-65.
40. Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, et al. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:297-300.
41. Amundson DE. Cavitary pulmonary cryptococcosis complicating Churg-Strauss vasculitis. *South Med J* 1992;85:700-2.
42. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
43. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
44. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
45. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
46. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
47. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27:1272-85.
48. Jha P, Chaloupka FJ, Corrao M, et al. Reducing the burden of smoking world-wide: effectiveness of interventions and their coverage. *Drug Alcohol Rev* 2006;25:597-609.
49. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991;169:305-9.
50. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003;123:1673-83.
51. Wang JL, Patterson R, Rosenberg M, et al. Serum IgE and IgG antibody activity against *Aspergillus fumigatus* as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:917-27.
52. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
53. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:237-44.
54. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, et al. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:285-95.