

# Eozynofilie płucne

Dr n. med.  
Krzysztof Kuziemski

Dr hab. n. med.  
Ewa Jassem

Klinika Alergologii Akademii  
Medycznej w Gdańsku

Kierownik kliniki prof. dr hab. n.  
med. Ewa Jassem

## T E R A P I A

## Pulmonary hypereosinophilia

### S U M M A R Y

Eosinophils were discovered by Paula Ehrliha in XIX century. They play a main role in inflammation and many lung disorders. Eosinophilic lung diseases are a differente group of lung disorders. They are associated with peripheral blood eosinophilia and tissue (lung) eosinophilia. Eosinophilic lung diseases are classified as eosinophilic diseases of known (parasitic infections, drug reactions, allergic bronchopulmonary aspergillosis and asthma) and unknown cause (Loffler syndrome, acute and chronic eosinophilic pneumonia, hypereosinophilic syndrome and Churg-Strauss syndrome).

**Komórki kwasochłonne krwi (eozynofile) zostały odkryte przez niemieckiego immunologa, laureata Nagrody Nobla Paula Ehrlaha (1845-1915) w latach siedemdziesiątych XIX wieku. Odgrywają główną rolę w zapaleniu i w wielu chorobach płuc. Eozynofilowe zapalenie płuc jest odmienną grupą chorób. Związane jest z obwodową eozynofilią we krwi i z eozynofilią tkankową. Eozynofilowe choroby płuc są kwalifikowane jako eozynofillie płucne o znanej etiologii (infekcje pasożytnicze, reakcje polekowe, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna i astma) i o nieznannej etiologii (zespół Löfflera, ostre i przewlekłe kwasochłonne zapalenie płuc, zespół hipereozynofilowy i zespół Churga-Strauss).**

Kuziemski K.: Eozynofilie płucne. Alergia, 2008, 2: 24-27

Eozynofile są komórkami powstającymi i dojrzewającymi w szpiku kostnym. Powstają z komórek multipotencjalnych szpiku kostnego pod wpływem GM-CSF (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), IL-3, IL-5, TNF- $\alpha$  oraz INF- $\gamma$  (1). Cytokiny wpływają na produkcję, dojrzewanie i różnicowanie się eozynofilów. Dojrzały leukocyt kwasochłonny krąży we krwi przez 13-18 h, następnie przechodzi do tkanek, gdzie może przebywać do kilku dni (1). W krwi obwodowej eozynofile stanowią 1-4% (50-400/ $\mu$ l) populacji leukocytów. Natomiast w tkankach ich liczba jest od 100 do 200 razy większa niż w krwi obwodowej. Eozynofile są głównie komórkami tkankowymi ze szczególną predylekcją do skóry, układu oddechowego oraz pokarmowego. Eozynofile wykazują zdolność do choemokinezy (spontaniczne ruchy nieukierunkowane) oraz do chemotaksji (ruch ukierunkowany do wzrastającego stężenia substancji chemotaktycznej np. IL-3, IL-

5, histamina) (2). Szczególnie silnie działanie na chemotaksję granulocytów kwasochłonnych wykazuje eotaksyna. Wytwarzana jest przez komórki nabłonka oskrzeli, mięśni gładkich, fibroblasty oraz makrofagi.

Dojrzały eozynofil jest okrągłą komórką o średnicy 12  $\mu\text{m}$  zawierającym dwupłetowe (okularowe) jądro. W cytoplazmie występują liczne ziarnistości barwiące się kwaśnym barwnikiem - eozyną, czyli kwasochłonne. W ziarnistościach można wyodrębnić rdzeń o strukturze krystalicznej oraz substancję korową o mniejszej gęstości.

W eozynocytach zawarte są trzy rodzaje ziarnistości:

1. ziarnistości duże,
2. ziarnistości małe,
3. specyficzne mikroziarnistości.

Ziarnistości eozynocytów zawierają szereg substancji wykazujących właściwości bakteriobójcze, takich jak główne białko zasadowe (MBP – ang. main basic protein), eozynofilowe białko kationowe (ECP – ang. eosinophilic cationic protein), neurotoksyna eozynofilowa czyli eozynofilowe białko X (EDN – ang. eosinophil derived neurotoxin) oraz peroksydaza eozynofilowa (EPO – ang. eosinophil peroxidase). W eozynofilach zawarte są również enzymy:  $\beta$ -glukuronidaza, kolagenaza, arylsulfataza, fosfolipaza oraz rybonukleaza (3). Białka zasadowe mają właściwości uszkodzające komórki oraz tkanki w tym także nabłonek dróg oddechowych. Białka EDN oraz ECP należą do silnych neurotoksyn biologicznych. Białka eozynofilowe powodują wzrost uwalniania histaminy z komórek tucznych (mastocytów) oraz leukocytów kwasochłonnych. Enzymy zawarte w eozynofilach powodują hydrolizację proteoglikanów i kolagenu. Poza ziarnistościami aktywowane eozynofile mogą syntetyzować i wydzielać inne związki biologicznie czynne. Należą do nich: PAF (platelet activating factor-czynnik aktywujący płytki), tromboksan A2 oraz leukotrieny (LT4), substancja P. Substancje te kurczą mięśniówkę gładką oskrzeli, zwiększają przepuszczalność ścian naczyń, aktywują neutrofile oraz powodują adhezję płytek krwi do śródbłonka naczyń (4). Pobudzone, aktywne eozynofile wykazują mniejszą gęstość (hipodensyjne) na skutek degranulacji ziarnistości w porównaniu do nieaktywnych o prawidłowej gęstości (normodensyjne). Eozynofile należą do komórek prozapalnych (5). Zasadniczą rolę odgrywają w zakażeniach pasożytniczych, uszkodzeniu tkanek, gojeniu ran oraz w powstawaniu zakrzepicy naczyniowej w przebiegu eozynofilowych zapaleń naczyń, odgrywają również rolę w powstawaniu nadreaktywności oskrzeli u chorych na astmę (tabela 1) (6).

Hypereozynofilię definiuje się jako zwiększenie liczby krwinek kwasochłonnych w obwodowej krwi powyżej wartości prawidłowych (600/mm<sup>3</sup>). W zależności od całkowitej ilości leukocytów kwasochłonnych w krwi obwodowej eozynofilię można podzielić na trzy postaci: łagodną (600/mm<sup>3</sup>-1500/mm<sup>3</sup>), umiarkowaną (1500/mm<sup>3</sup>-5000/mm<sup>3</sup>) oraz ciężką (>5000/mm<sup>3</sup>) (7). Termin ten w odniesieniu do chorób układu oddechowego po raz pierwszy został wprowadzony przez Croftona w 1952 roku (8). W przebiegu eozynofilii płucnych dochodzi do gromadzenia się eozynofili w pęcherzykach płucnych oraz w śródmiąższu płuc. Naciekiem kwasochłonnym w płucach często towarzyszy eozynofilia krwi obwodowej. Cechą charakterystyczną jest również wzrost odsetka eozynofili w BAL (broncho alveolar lavage) powyżej 20%. Etiologiczny podział eozynofilii płucnych został przedstawiony w tabeli 2 (9).

## Eozynofilie płucne o znanej etiologii

### Zakażenia pasożytami (robakami)

Zakażenia pasożytnicze są szeroko rozpowszechnione na całym świecie. W Polsce problem dotyczy głównie zakażenia obleńcami (glista ludzka, glista psia, glista kocia oraz włośniem), rzadziej innymi pasożytami (węgorek jelitowy, tasiemce). Obleńce mogą

bytować w jelicie (glista ludzka) lub w tkankach i krwi (glista psia, glista kocia). W przypadku obleńców bytujących w jelicie dochodzi do pełnego cyklu rozwojowego w organizmie człowieka. Potwierdzeniem rozpoznania jest znalezienie dojrzałych robaków, larw lub jaj w kale. Obleńce bytujące w tkankach nie przechodzą pełnego cyklu rozwojowego w organizmie człowieka. W tych przypadkach metodą diagnostyczną są testy immunoenzymatyczne lub wykrywanie przeciwciał w surowicy. W zakażeniach obleńcami często występuje w krwi obwodowej znaczna eozynofilia. W radiogramach klatki piersiowej stwierdza się przemijające nacieki w płucach (10). Również w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych można stwierdzić zwiększoną liczbę komórek kwasochłonnych.

## Reakcje polekowe w układzie oddechowym

**Polekowe uszkodzenie mięszu płuc może przebiegać pod następującymi postaciami ( 11,12):**

1. Przewlekłe lub podostre zapalenie płuc prowadzące do zwłóknienia mięszu
2. Alergiczne zapalenie płuc
3. Ostry niekardiogeny obrzęk płuc

### Przewlekłe (podostre) zapalenie płuc

Najczęściej występuje po cytostatykach, nifurantoinie, amiodaronie, penicylaminie oraz solach złota (13). W obrazie klinicznym dominują objawy duszności początkowo wysiłkowej następnie spoczynkowej, osłabienie, suchy kaszel. W badaniu przedmiotowym często stwierdza się zwiększenie liczby oddechów oraz trzeszczenia obustronnie nad polami płucnymi. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej dominują zmiany o typie siateczkowo-guzkowym, niekiedy można wykazać płyn w opłucnej.

### Alergiczne zapalenie płuc

Występuje od kilku godzin do kilku dni po zastosowaniu niektórych leków (np. penicyliny, cefalosporyny, sulfonamidy, nitrofurantoina). Przebiega zazwyczaj jako ostry zespół chorobowy z gorączką, dusznością i suchym kaszlem. W badaniu fizykalnym obustronnie nad polami płucnymi słyszalne są rżenia grubobańkowe. W radiogramach klatki piersiowej widoczne są liczne obustronne nacieki, głównie obwodowo oraz płyn w opłucnej. Zarówno w krwi obwodowej jak i w płynie z opłucnej stwierdza się eozynofilię do 20%. Zmiany ustępują zazwyczaj samoistnie lub pod wpływem krótkotrwałego zastosowania kortykosteroidów (11).

### Niekardiogeny obrzęk płuc

Jest to stan zagrażający życiu, najczęściej występuje po przedawkowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych (np. kwasu acetylosalicylowego) i narkotycznych leków przeciwbólowych. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonna co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych i gromadzenia się wysięku w pęcherzykach płucnych. Obraz kliniczny jest taki sam jak w przypadku obrzęku płuc z innych przyczyn. Dominuje nagła duszność, odkrztuszanie dużej ilości pianistej wydzieliny, sinica, W badaniu fizykalnym nad polami płucnymi słyszalne są liczne rżenia drobnobańkowe.

### Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (AAOP) jest to choroba, w której dochodzi do powstawania nacieków kwasochłonnych w płucach u chorych na astmę lub mukowiscydozę. Spowodowana jest zakażeniem oskrzeli przez grzyb *Aspergillus fumigatus* (14). W wyniku skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli oraz zalegania gęstej wydzieliny w drogach oddechowych dochodzi do przedłużonego bytowania *A. fumigatus* w świetle oskrzeli. Rozwija się reakcja IgE oraz IgG zależna, która nasila skurcz oskrzeli oraz eozynofilię obwodową i tkankową. Toksyczne białka wydzielane przez eozynofile (MBP i ECP) powodują miejscowe uszkodzenie miąższu płuc. W przebiegu AAOP można wyróżnić pięć okresów choroby (15):

1. Postać ostra
2. Remisja AAOP
3. Zaostrzenia AAOP
4. Astma steroidozależna w przebiegu AAOP
5. Okres włóknienia płuc z rozstrzeniami oskrzeli.

Cechą charakterystyczną długotrwałej AAOP są centralne rozstrzenie oskrzeli. W obrazie radiologicznym stwierdza się cienie krągłe powstające po zaczopowaniu światła oskrzeli śluzem (mucoid impaction) w miejscach największego rozszerzenia oskrzeli. Wokół oskrzeli mogą tworzyć się ziarniniaki bronchocentryczne (okołoskrzelowe). W ziarniniakach główny element komórkowy stanowią eozynofile. Ziarniniaki mogą ulec martwicy i rozpadowi. Rozpoznanie AAOP ustala się stwierdzając 6 z 7 kryteriów głównych i 3 kryteriów dodatkowych. Należą do nich (15):

1. Astma atopowa
2. Eozynofilia krwi obwodowej
3. (+) SPT z *A. fumigatus*
4. (+) odczyn precypitacyjny z antygenami *A. fumigatus*
5. Wzrost całkowitego IgE lub wzrost specyficznych IgE dla *A. fumigatus* w surowicy
6. Nacieki w płucach
7. Centralne rozstrzenie oskrzeli

Do kryteriów dodatkowych należą:

1. Wykazanie obecności *A. fumigatus* w płwocinie
2. Wykrztuszanie brunatnych czopów zawierających strzępki grzybni
3. Reakcja typu opóźnionego (Arthusa) na antygen *A. Fumigatus*.

## Rola eozynofili w rozwoju nadreaktywności oskrzeli i astmy

U podłoża rozwoju nadreaktywności oskrzeli leży przewlekły stan zapalny toczący się w ścianie drzewa oskrzelowego. W fazie wczesnej dochodzi do uwalniania mediatorów prozapalnych takich jak: histamina, leukotrieny cysteinyłowe, bradykinina i czynnik agregujący płytki. W fazie drugiej (faza późna) dochodzi do wytworzenia nacieków zapalnych w drogach oddechowych. W tej fazie wydzielane są interleukiny: IL-3, IL-5, IL-6, GM-CSF oraz czynniki pobudzające eozynofile (EAF – eozynophil activating factor). Czynnik EAF uwarunkowuje obecność eozynofili w nabłonku oskrzeli, a w konsekwencji determinuje rozwój przewlekłego stanu zapalnego (16).

Eozynofile w miejscu nacieku zapalnego wykazują aktywność wydzielniczą i cytotoksyczną. Dochodzi do uwalniania toksycznych białek do których należą: ECP, MBP, EPO oraz EDN. Substancje te wykazują działanie destrukcyjne na nabłonek dróg oddechowych. Peroksydaza eozynofilowa uszkadza także nabłonek dróg oddechowych oraz niszczy błonę mastocytów. W wyniku tego działania dochodzi do wzmożonego wydzielania mediatorów z mastocytów i nasilenia reakcji zapalnej w oskrzelach.

W trzeciej fazie (faza naprawcza) dochodzi do utrwalenia niekorzystnych zmian (remodeling) w drogach oddechowych. (17).

## Eozynofilie płucne o nieznannej etiologii

### Zespół Löfflera

Zespół Löfflera obejmuje współistnienie nacieków płucnych oraz eozynofilii krwi obwodowej. Pierwsze opisy tego zespołu pochodzą z 1932 roku (18). W obrazie klinicznym dominują objawy podobne do zakażenia dróg oddechowych z kaszlem oraz złym samopoczuciem. W radiogramach klatki piersiowej stwierdza się nacieki w płucach o zmiennym umiejscowieniu, jedno lub obustronne. Przebieg choroby jest zazwyczaj krótkotrwały. Objawy kliniczne i radiologiczne ustępują samoistnie. Obecnie grupę schorzeń przebiegająca z różnie nasiloną eozynofilią krwi obwodowej oraz naciekami w płucach o zmiennym umiejscowieniu klasyfikuje się jako zespół kwasochłonnych nacieków w płucach (PIE-syndrom – pulmonary infiltrates with eosinophilia). Takie zmiany mogą występować w glistnicy, zespole Churga-Strauss oraz kwasochłonnym zapaleniu płuc (19).

### Ostre kwasochłonne zapalenie płuc

Ostre kwasochłonne zapalenie płuc dotyczy osób w różnym wieku. Występuje w odpowiedzi na duże stężenie różnorodnych czynników drażniących układ oddechowy (12). Objawy choroby pojawiają się nagle. Należą do nich: wysoka gorączka, bóle mięśniowe, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej wynikający z podrażnienia opłucnej. W zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej stwierdza się nacieki śródmiąższowe oraz płyn w opłucnej. W innych narządach nie stwierdza się nacieków eozynofilowych. Zarówno w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego, jak i płynie z opłucnej stwierdza się znaczną eozynofilię. W krwi obwodowej liczba eozynofili może być prawidłowa. Ostre kwasochłonne zapalenie płuc w krótkim czasie prowadzi do rozwoju niewydolności oddechowej (20). Wiele przypadków tego rodzaju schorzenia opisano u osób będących w bezpośrednim kontakcie z pyłem po zniszczeniu wież w zamachu terrorystycznym na WTC (World Trade Center) w Nowym Jorku (21).

### Przewlekłe kwasochłonne zapalenie płuc

Jest to schorzenie o przewlekłym przebiegu występujące głównie u kobiet w średnim wieku. Może współistnieć z astmą. Wśród objawów klinicznych dominuje kaszel, duszność, okresowo krwioplucie, podwyższona temperatura ciała. Choroba ma przebieg przewlekły, objawy mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się liczne nacieki, które umiejscawiają się w obwodowych częściach obu płuc. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych stwierdza się zawsze znaczny odsetek komórek kwasochłonnych (20, 22).

### Zespół hipereozynofilowy

Zespół hipereozynofilowy (HES – hypereosinophilic syndrome) jest rzadkim schorzeniem charakteryzującym się występowaniem eozynofilii krwi obwodowej powyżej 1500/ $\mu$ l utrzymującej się powyżej 6 miesięcy bez uchwytnej przyczyny. HES może przejść w przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL – chronic eosinophilic leucemia) (23). W CEL wykrywa się swoisty gen fuzyjny FLIP1-PDGFR $\alpha$ , który jest odpowiedzialny za rozrost białaczkowy (24). W zespole hipereozynofilowym dochodzi do rozwoju nacieków eozynofilowych w wielu narządach (serce, wątroba, przewód pokarmowy) w tym także w szpiku kostnym (25). W mięszu płuc nacieki eozynofilowe mają różne umiejscowienie. Często stwierdza się wysięk w opłucnej z przewagą eozynofilii w płynie. Przebieg choroby

jest przewlekły. Przyczyną zgonów w HES jest zajęcie układu sercowo-naczyniowego lub akceleracja do białaczki.

## Zespół Churga i Strauss

Zespół Churga i Strauss (ZChS) (alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń) należy do układowych zapaleń naczyń o nieznannej etiologii. Choroba została opisana po raz pierwszy przez dwóch patologów Jacoba Churga i Lotte Strauss w 1951 roku (26).

Zespół Churga-Strauss definiuje się jako zespół objawów przebiegających z astmą (często także z objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłego zapalenia zatok), hipereozynofilią obwodową powyżej 1500 kom/mm<sup>3</sup> lub 10% ogólnej liczby leukocytów oraz objawami klinicznymi wynikającymi z zapalenia naczyń i naciekania narządów wewnętrznych przez eozynofile.

W przebiegu ZChS można wyróżnić trzy fazy rozwoju choroby. Początkowo jest to astma, która rozwija się po 35 roku życia, następnie dołącza się hipereozynofilia krwi obwodowej, a w końcu ziarniniakowate zapalenie naczyń z objawami klinicznymi wynikającymi z zajęcia wielu narządów.

Tradycyjne kryteria kwalifikacji ZChS oparte są na wytycznych American College of Rheumatology z 1990 roku (tabela 3). Obecność 4 z 6 objawów pozwala na rozpoznanie ZChS (27).

Objawy kliniczne w ZChS są z reguły bardzo różnorodne i wynikają z zajęcia wielu narządów. Chorzy często zgłaszają objawy ogólnoustrojowe choroby takie jak: osłabienie, gorączka, obniżenie masy ciała oraz ograniczenie tolerancji wysiłku fizycznego. Objawy wynikające z zajęcia różnych narządów przedstawiono w tabeli 4 (27,28).

Przebieg choroby jest przewlekły z możliwością występowania zaostrzeń choroby. Czas przeżycia chorych z ZChS przed wprowadzeniem leczenia kortykosterydami był krótki, obecnie istnieje możliwość pełnego wyleczenia.

## Leczenie eozynofilii płucnych

Leczeniem z wyboru w przypadku rozpoznania eozynofilii płucnych jest zastosowanie kortykosteroidów podawanych doustnie lub dożylnie. Leczenie dożylne stosuje się zazwyczaj w początkowym okresie choroby, gdy stan kliniczny chorych jest ciężki. Następnie prowadzi się leczenie doustne przez kilka tygodni do kilku miesięcy ze stopniową redukcją dawki kortykosteroidu. Dodatkowo, gdy czynnik wywołujący eozynofilię jest znany należy zastosować leczenie przyczynowe np. leczenie robaczycy, odstawienie leku wywołującego eozynofilię. Przy braku skuteczności kortykosteroidów stosuje się leki drugiego rzutu takie jak: cyklofosfamid, metotreksat lub azatioprynę. W zespole hypereozynofilowym stosuje się również glikokortykosteroidy początkowo w większych dawkach (1mg na kg m.c) codziennie, następnie co drugi dzień ze stopniowym zmniejszaniem dawki. W przypadku oporności na leki sterydowe stosuje się imatinib w dawce 400 mg/d. Imatinib znalazł również zastosowanie w leczeniu CEL z potwierdzoną mutacją genu fuzyjnego FLIP1-PDGFR. Zwykle z dobrym efektem klinicznym stosuje się dawki 100 mg/d. Do remisji choroby dochodzi w 1-4 tygodni od zastosowania leku (25, 29).

### Piśmiennictwo:

1. Schaefer H.E., Hubner G.H., Fisher R.: Spezifische microgranula in eosinophilen. *Acta Haematol.* 1973; 50, 92-97.
2. Gleich G.J., Adolphson C.R.: The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv. Immunol.* 1986; 39,177-253.
3. Gleich G.J.: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105,651-63.
4. Bartemes K.R., McKinney S., Gleich G.J., Kita H.: Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J. Immunol.* 1999; 162, 2982-2989.
5. Kita H., Gleich G.J.: Chemokines active on eosinophils: potential roles in allergic inflammation. *J. Exp. Med.* 1996; 183, 2421-2426.
6. Martin L.B., Kita H., Leiferman K.M., Gleich G.J.: Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 109, 207-215.
7. Tefferi A.: Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2005, 80, 75-83.
8. Crofton J.W., Livingston J.L., Oswald N.C., Roberts A.T.M.: Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 1952, 150, 1423-1435.
9. Jeong J.Y., Kim I.K., Seo J.M., Lee H.C., Lee K.N., Kim K.N., Kim S.J., Kwon J.W.: Eosinophilic lung diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview *Radiograph.* 2007 27: 617-637.
10. Pinelli E., Brandes S., Dormans J., Gremmer E., van Loveren, H.: Infection with the roundworm *Toxocara canis* leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38, 649-658.
11. Camus, P. Foucher, Bonniaud, Ask K.: Drug-induced infiltrative lung disease *Eur. Respir. J.* 2001; 18, 93-100.
12. Demedts M., Wells A.U., Anto J.M., Costabel U., Hubbard R., Cullinan P., H. Slabbynck, Rizzato G.: Interstitial lung diseases: an epidemiological overview *Eur. Respir. J.* 2001; 18, 2-16.
13. Liubov B.: Drug-Induced Respiratory Disorders Incidence, Prevention and Management *Drug Safety* 2000; 23, 143-164
14. Maurya V., Guignani H.C., Sharma P.U., Madan T., Shah A.: Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with

asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-1259. 15. Greenberger P.A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110, 685-692. 16. Venge P., Henriksen J., Dahl R.: Eosinophils in exercise induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88, 699 – 704. 17. Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barneon G.: A disease remodeling the airways. *Allergy* 1992, 47, 3 – 13. 18. Löffler W.: Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II überflüchtige succedan-infiltrate (mit eosinophilie). *Beitr Klin Tuberk* 1932; 79, 368-92. 19. Oermann C. M., Panesar K.S, Langston C, Larsen G.L, Menendez A, Schofield D, Cosio C., Fan L.: Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children *J. Pediatr.* 2000; 136, 351-358. 20. Mochimaru H., Kawamoto M., Fukuda Y., Kudoh S.: Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. 2005; 10 76–85. 21. Rom W.N., Weiden M., Garcia R, Yie T., Vathesatogkit P., Tse D., McGuinness G: Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 797-80. 22. Alam M., Burki N.: Chronic eosinophilic pneumonia: a review. *South Med. J.* 2007; 100, 49-53. 23. Gleich G.J., Leiferman K.M.: The hypereosinophilic syndromes: still more heterogeneity. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17, 679-684. 24. Bain B., Pierre R., Imbert M.: Chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndrome. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Eds. *World Health Organization of tumours: tumours of hematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon, France; IARC Press; 2001, 29-31. 25. Klion A.D., Bruce S.B., Gleich G.J.: Approach to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. *JACI* 2006, 117, 1292-1302. 26. Churg J., Strauss L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* 1951; 27, 277-301. 27. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33, 1094-1100. 28. Ramakrishna G., Midhun D.: Churg-Strauss syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86, 603-613. 29. Klion A.D, Robyn J., Akin C.: Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2003, 103, 473-478.

Zamknij

Drukuj