

**IDIOPATSKI EOZINOFILNI PLEURALNI IZLJEV  
– PRIKAZ BOLESNIKA**

**IDIOPATHIC EOSINOPHILIC PLEURAL EFFUSION – CASE REPORT**

JOŠKO MITROVIĆ, BRANIMIR ANIĆ, JADRANKA MOROVIĆ VERGLES\*

**Deskriptori:** Pleuralni izljev – dijagnoza, farmakoterapija; Eozinofilija – dijagnoza, farmakoterapija; Metilprednizolon – terapijska primjena; Protuupalni lijekovi – terapijska primjena

**Sažetak.** Eozinofilni pleuralni izljev (EPI) ubrajamo u skupinu eksudativnih izljeva. Označava ga prisutnost od najmanje 10% eozinofilnih granulocita u pleuralnoj tekućini.<sup>1</sup> Najčešća stanja povezana s EPI jesu maligne bolesti, infekcije, postkirurška i posttraumatska stanja, hipersenzitivnost, sistemske autoimunosne bolesti, srčana dekompenzacija, ciroza jetre, plućna embolija, azbestoza i reakcija na lijekove.<sup>2-4</sup> U sistemskim autoimunskim bolestima pleuralni se izljev najčešće nalazi u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom<sup>5,6</sup> i reumatoidnim artritisom,<sup>6</sup> a rjeđe u sistemske sklerozi i polimiozitisu<sup>6</sup> dok je iznimno rijedak u Churg-Strausovu sindromu.<sup>7</sup> U 14 do 25% bolesnika uzrok EPI ostaje nepoznat i tada EPI nazivamo idiopatskim.<sup>2-4</sup> Liječenje EPI zasniva se na liječenju primarne bolesti, a idiopatski oblik liječi se primjenom glukokortikoida. U radu smo prikazali bolesnika s idiopatskim eozinofilnim pleuralnim izljevom i dijagnostički postupak kojim su isključene druge bolesti ili stanja te liječenje metilprednizolonom koje je dalo odličan klinički odgovor uz izlječenje.

**Descriptors:** Pleural effusion – diagnosis, drug therapy; Eosinophilia – diagnosis, drug therapy; Methylprednisolone – therapeutic use; Anti-inflammatory agents – therapeutic use

**Summary.** Eosinophilic pleural effusion (EPE) is defined as exudative effusion that contains at least 10% eosinophils.<sup>1</sup> The most common conditions associated with EPE are malignancy, infections, post-traumatic and post-surgical conditions, hypersensitivity, systemic autoimmune diseases, congestive heart failure, cirrhosis, pulmonary embolus, asbestosis and drug induced EPE.<sup>2-4</sup> Pleural effusion accompanying autoimmune diseases is most common in patients with systemic lupus erythematosus,<sup>5,6</sup> rheumatoid arthritis,<sup>6</sup> however it rarely occurs in patients with progressive systemic sclerosis and polymyositis.<sup>6</sup> EPE has rarely been reported in association with Churg Strauss syndrome.<sup>7</sup> In about 14–25% of patients EPE can be defined as idiopathic when diagnostic procedures failed to identify the etiology.<sup>2-4</sup> Treatment of EPE is based on the treatment of primary disease and with idiopathic form a good answer is reached using glucocorticoids. In this case report we presented the patient with idiopathic eosinophilic pleural effusion where in diagnostic procedures we excluded other diseases or conditions in which EPE can be shown, and with applied therapy with methylprednisolone we achieved excellent clinical response and final healing.

Liječ Vjesn 2012;134:215–217

Eozinofilni pleuralni izljev (EPI) ubrajamo u skupinu eksudativnih izljeva. Označava ga nalaz od barem 10% eozinofilnih granulocita u pleuralnoj tekućini.<sup>1</sup>

Patogeneza EPI nije potpuno razjašnjena. Dosadašnja istraživanja upućuju na to da se radi o nespecifičnoj upali s umnoženim eozinofilima u vezivnom tkivu, povišenom koncentracijom upalnih citokina i ekspresijom adhezijskih molekula, od kojih najvažniju ulogu imaju interleukin 3 (IL-3), interleukin 5 (IL-5) i VCAM-1 (kratica od engl. *vascular cell adhesion molecule 1*).<sup>8,9,10</sup> Najčešća stanja u kojima se nalazi EPI jesu maligne bolesti, infekcije, postkirurška i posttraumatska stanja, hipersenzitivnost, sistemske autoimunosne bolesti, srčana dekompenzacija, ciroza jetre, plućna embolija, azbestoza i u reakcijama na lijekove.<sup>2-4</sup>

Prema dosadašnjim su istraživanjima u 14 do 25% bolesnika uzroci EPI nepoznati i tada se EPI označava kao idiopatski.<sup>2-4</sup> Takav tip izljeva najčešće je unilateralan i javlja se u muškaraca srednje životne dobi.<sup>9</sup>

Dijagnoza EPI zasniva se na citološkom pregledu pleuralne tekućine koja ima značajke eksudata i u kojoj se nalazi više od 10% eozinofilnih granulocita.<sup>1-3</sup> Ako se uz eozino-

filni pleuralni izljev nalazi i značajna eozinofilija (apsolutni broj eozinofila u krvi veći od 1500/mm<sup>3</sup>) u trajanju od najmanje 6 mjeseci uz dokazanu zahvaćenost nekog organa ili organskog sustava (a nakon isključivanja sekundarnih uzroka), dijagnostički se idiopatski hipereozinofilni sindrom.<sup>14,15</sup>

Liječenje EPI sastoji se u liječenju primarne bolesti, a kod idiopatskog EPI dobar odgovor postiže se primjenom glukokortikoida.

U ovom radu prikazali smo bolesnika s idiopatskim eozinofilnim pleuralnim izljevom, dijagnostički postupak i liječenje.

\* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. J. Mitrović, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, e-mail: josko.mitrovic@kbb.hr

Primljeno 29. srpnja 2011., prihvaćeno 22. svibnja 2012.

### Prikaz bolesnika

Dvadesetsedmogodišnji bolesnik primljen je u bolničku ustanovu prema mjestu stanovanja zbog supfebrilnosti (37,4 °C), progredirajuće zaduhe, suhog kašlja i boli u prsištu. Nakon prijma utvrđen je povišen C-reaktivni protein, CRP (14 mg/dl, n.v. do 5 mg/dl), ubrzana sedimentacija eritrocita, SE (34 mm u prvom satu), blaža leukocitoza uz neutrofiliju i blagu eozinofiliju (L 10 000/mm<sup>3</sup>, n.v. 3400–9700/mm<sup>3</sup>; neutrofilni 89%, n.v. 44–72%; eozinofili 8%, n.v. 0–7%). Radiološki je utvrđen ljevostrani pleuralni izljev do visine VI. rebra. Pleuralnom punkcijom dobiven je izljev sa značajkama eksudata i s više od 40% eozinofilnih granulocita. Započeto je liječenje antibioticima širokog spektra, a nakon tjedan dana zbog neadekvatnoga kliničkog odgovora uključen je i metilprednizolon u dozi od 40 mg na dan. Doza je metilprednizolona tijekom sljedećih tjedan dana snižena na 16 mg na dan. Sedmog dana od početka primjene glukokortikoida bolesnik je postao afebrilan, došlo je do regresije pleuralnog izljeva pa je u poboljšanom stanju otpušten na kućno liječenje uz preporuku o daljnjoj primjeni metilprednizolona u dozi od 16, odnosno 12 mg na dan.

Tjedan dana nakon otpusta bolesnik je postao ponovno dispnoičan uz povišenje tjelesne temperature (Tax 39,2°C) i boli u prsištu. U laboratorijskim nalazima utvrđen je porast SE i CRP-a (SE 65 mm/h, CRP 94 mg/dl), a ultrazvučnim pregledom srca te radiološkom snimkom srca i pluća utvrđen je uz perikardijalni izljev s fibrinskim naslagama i manji pleuralni izljev lijevo. Bolesnik je ponovno primljen u bolnicu, kada je izostavljen metilprednizolon, a *ex juvantibus* se započelo liječenje antituberkuloticima koje je nakon desetak dana prekinuto zbog neučinkovitosti. Zbog sumnje na sistemsku upalnu bolest vezivnog tkiva bolesnik je upućen i primljen u našu Klinik.

Kod dolaska bolesnik je bio supfebrilan (Tax 37,2 °C) i blaže dispnoičan. Kliničkim pregledom utvrđeno je perikardijalno trenje i oslabljeno disanje obostrano bazalno. Ostali status bio je uredan.

Od laboratorijskih nalaza nakon prijma izdvajamo ubranu SE (100 mm/h) i povišen CRP (98 mg/dl) te leukocitozu (L 16 000/mm<sup>3</sup>; 76% neutrofilnih i 6% eozinofilnih granulocita). Ponavljane hemokulture i urinokulture bile su sterilne kao i serologija na bakterije (*Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. burnetti*, *C. psittaci*, *Legionella pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. dumoffi*, *L. gormanii*, *L. jordanis*, *L. longbeachae*, *L. micdadei*, *Borrelia burgdorferi*), viruse (herpes virus 1 i 2, HIV, viruse hepatitisa A, B, C, citomegalovirus, Epstein-Barrin virus, parvovirus B 19 i virus mumps), gljive i parazite (isključene su kandidijaza, toksoplazmoza, ehinokokoza, askarioza, amebijaza, lišmanioza, trihinelozna, strongiloidoza, cisticerkoza, toksokarioza, fasciolozna). Hormoni štitnjače bili su urednih vrijednosti. Ispitani imunološki parametri bili su u granicama referentnih vrijednosti (antinuklearna protutijela – ANA, protutijela na dvolančanu dezoksiribonukleinsku kiselinu – anti ds DNA, protutijela na ekstraktibilne nuklearne antigene – ENA, serumski komplement, krioglobulini, reumatoidni faktor – RF, enzim koji konvertira angiotenzin – ACE, anti-neutrofilna citoplazmatska protutijela – ANCA).

Vrijednost ukupnog IgE bila je u referentnim granicama, obriskom nosa nije dokazana prisutnost eozinofilnih granulocita, citološki obrisak bronha bio je sukladan bronhoalveolarnom lavatu nepušača, eozinofilni kationski protein nije se mogao odrediti iz tehničkih razloga, ali valja naglasiti da je osobnom i obiteljskom anamnezom kod bolesnika isključena atopijska sklonost. Ehosonografskim pregledom

srca utvrđena je umjerena količina perikardijalnog izljeva oko cijelog srca s linearnim fibrinskim naslagama. Uz pregledom utvrđen je i pleuralni izljev do visine 2. međurebrenog prostora. Pleuralnom punkcijom dobiveno je 40 ml zamučene tekućine sa značajkama eksudata, a citološkim pregledom utvrđen je eozinofilni tip izljeva (43% eozinofila). Mikrobiološki je pleuralni izljev bio sterilan, negativan na Kochov bacil uz negativan kvantiferonski test. Učinjeni CT pregled toraksa i abdomena, izuzev pleuroperikardijalni izljev, bio je uredan. Citološki pregled punktata koštane srži također je bio uredan.

Dijagnostičkom obradom isključene su zarazne (uključujući i tuberkulozu), limfoproliferativne i maligne bolesti, sistemske bolesti vezivnog tkiva te hipersenzitivnost. Na osnovi svega navedenoga, zaključili smo da se radi o idiopatskom eozinofilnom pleuralnom izljevu i započeli liječenje metilprednizolonom u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine (TT). Ubrzo nakon započetog liječenja, bolesnik je postao afebrilan, došlo je do normalizacije upalnih parametara uz potpunu regresiju perikardijalnog i pleuralnog izljeva. U dozi od 1 mg/kg TT metilprednizolon je primjenjivan tijekom 15 dana, a potom je doza postupno snižavana (4 mg svakih 10 dana) do doze održavanja od 20 mg na dan.

### Rasprava

Prema podacima iz literature od 5 do 16% svih eksudativnih pleuralnih izljeva odnosi se na EPI.<sup>2–4,12</sup> Dijagnoza idiopatskog EPI postavlja se isključivanjem mogućih pridruženih bolesti, ponajprije malignih, koje su prisutne u 8–34% bolesnika s eozinofilnim pleuralnim izljevom.<sup>2–4</sup> Od malignih bolesti najčešći je karcinom pluća.<sup>4</sup> Dosadašnja istraživanja upućuju na to da je udio eozinofila u pleuralnom izljevu obrnuto proporcionalan s rizikom od prisutnosti maligne bolesti.<sup>3,4</sup> U prikazanog bolesnika postotak eozinofila u pleuralnom izljevu bio je relativno visok (43%), a dijagnostičkim postupcima isključili smo karcinome i mijeloproliferativne bolesti, kao i zarazne bolesti (uključujući i tuberkulozu), sistemske bolesti vezivnog tkiva te hipersenzitivnost. Od autoimunskih bolesti pleuralni izljev najčešće nalazimo u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom i reumatoidnim artritisom, a rjeđe u bolesnika sa sistemskom sklerozom i polimiozitisom<sup>6</sup> te sistemskim vaskulitisima.<sup>7</sup> Kod autoimunskih bolesti pleuralni je izljev eksudat u kojem dominiraju monociti i limfociti.<sup>6</sup> Važno je napomenuti da se katkad EPI može javiti i prije jasnih simptoma i znakova pridružene autoimunske bolesti, kao primjerice u Churg-Strausovom sindromu.<sup>7</sup>

Kod našeg bolesnika uz pleuralni izljev bio je prisutan i perikardijalni izljev. Dijagnoza EPI postavljena je na osnovi pleuralnog izljeva dobivenog punkcijom (43% eozinofila u uzorku pleuralnog izljeva). S obzirom na dob i prebivalište bolesnika bilo je iznimno važno isključiti mogući infektivni uzrok koji je prema literaturnim podacima u podlozi i do 19% pleuralnih eozinofilnih izljeva.<sup>4</sup> U prvom redu isključene su infestacije parazitima, a s obzirom na epidemiološki rizik, dijagnostičkom obradom isključena je i tuberkuloza.

S obzirom na to da eozinofilni pleuralni izljev može biti i prva manifestacija limfoproliferativnih bolesti,<sup>16</sup> dijagnostičkim smo ih postupkom isključili.

Na osnovi anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i učinjene obrade, a s obzirom na činjenicu da opsežnom dijagnostičkom obradom nismo ustanovili neku drugu pridruženu bolest, postavili smo dijagnozu idiopatskog EPI i započeli liječenje glukokortikoidima. Primijenjena je doza metilprednizolona od 1 mg/kg TT, a nakon regresije izljeva

postepeno je doza snižena do doze održavanja od 20 mg na dan pri kojoj je bolesnik bio bez simptoma i tegoba.

Poznato je da su bolesnici mlađe životne dobi s pleuroperikardijalnim eozinofilnim,<sup>11</sup> odnosno izoliranim perikardijalnim izljevom<sup>13</sup> u sklopu idiopatskoga hipereozinofilnog sindroma uspješno liječeni primjenom visokih doza glukokortikoida. U našeg bolesnika nije utvrđena značajna eozinofilija i nije bilo zahvaćenosti organa, odnosno organskog sustava te se nije radilo o idiopatskome hipereozinofilnom sindromu,<sup>14,15</sup> već o idiopatskom EPI s dobrim odgovorom na primijenjeni glukokortikoid.

U bolesnika s idiopatskom eozinofilijom može se naći i eozinofilni ascites<sup>15</sup> koji u našeg bolesnika nije bio prisutan. Dijagnoza idiopatskog eozinofilnog ascitesa potvrđuje se opsežnom dijagnostičkom obradom gotovo identičnom kao u prikazanog bolesnika, a kojom se isključuju sekundarni uzroci eozinofilije.<sup>15</sup> I tada je potrebno, kao i u idiopatskom EPI, brižljivo pratiti bolesnika s obzirom na mogući razvoj limfoproliferativnih i autoimunskih bolesti.<sup>17,18</sup>

Četiri godine nakon završenog liječenja naš je bolesnik zdrav bez simptoma i bez recidiva izljeva. Liječenje glukokortikoidima trajalo je šest mjeseci, a primjena početno visokih doza metilprednizolona uz postepeno i oprezno snižavanje doze pokazala se učinkovitom u postizanju odličnoga kliničkog odgovora i potpunog izlječenja bolesnika.

#### LITERATURA

1. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J i sur. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984;77:915–920.
2. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996;110:1271–74.
3. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ i sur. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15:166–9.
4. Krenke R, Nasilowski J, Korczynski P i sur. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. *Eur Respir J* 2009;34:1111–7.
5. Wysenbeek AJ, Pick AI, Sella A, Beigel Y, Yeshurun D. Eosinophilic pleural effusion with high anti-DNA activity as a manifestation of systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1980;56:57–8.
6. Maeshima E, Nishimoto T, Yamashita M, Mune M, Yukawa S. Progressive systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome with eosinophilic pleural effusion. *Rheumatol Int* 2003;23:252–4.
7. Tanizawa K, Kaji Y, Tanaka E i sur. Massive eosinophilic pleural effusion preceding vasculitic symptoms in Churg-Strauss syndrome. *Intern Med* 2010;49:841–5.
8. Rothenberg ME, Ownbey R, Mehlhop PD i sur. Eotaxin triggers eosinophil-selective chemotaxis and calcium flux via a distinct receptor and induces pulmonary eosinophilia in the presence of interleukin 5 in mice. *Mol Med* 1996;2:334–48.
9. Kalomenidis I, Light RW. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:289–93.
10. Kalomenidis I, Mohamed KH, Lane KB i sur. Pleural fluid levels of vascular cell adhesion molecule-1 are elevated in eosinophilic pleural effusions. *Chest* 2003;124:159–66.
11. Kao CC, Ou LS, Lin SJ, Huang JL. Childhood idiopathic hypereosinophilic syndrome: report of a case. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20:121–6.
12. Nasilowski J, Krenke R, Przybyłowski T i sur. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;74:10–5.
13. Tan SA, Duggal A. Pericardial involvement as a rare manifestation of hypereosinophilic syndrome. *South Med J* 2009;102:751–3.
14. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of literature. *Medicine* 1975; 54:1–27.
15. Anić B, Crkvenčić N, Mayer M. Idiopatska eozinofilija s ascitesom. *Liječ Vjesn* 2001;123:308–12.
16. Mehta AA, Venkatakrishnan R, Jose W, Palaniappan M, Pavithran K. Multiple myeloma presenting as eosinophilic pleural effusion. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; 6:256–9.
17. Blatt J, Proujansky R, Horn M, Phebus C, Longworth D, Penchansky L. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:151–5.
18. Prattichizo FA, Bernini L. An idiopathic hypereosinophilic syndrome mimicking seronegative rheumatoid arthritis: 20-year follow up with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:79–81.

\* \* \*

## Vijesti News



Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a  
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest  
Hrvatsko društvo za neuroznanost



### 6. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI s međunarodnim sudjelovanjem

**Hotel Zora, Primošten, Hrvatska  
10.–13. listopada 2012.**

*Predsjednik Organizacijskog odbora:* doc. dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.  
e-mail: klinika@bolnica-vrapce.hr

*Kongresni servis:* Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,  
tel.: +385 /0/1 6110 449, fax: +385 /0/1 6110 452  
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2012.com