

Choroby eozynofilowe w praktyce otorynolaryngologicznej – co warto wiedzieć o nowych możliwościach leczenia

Eosinophilic diseases in otorhinolaryngological practice – what is worth to know about new treatment options

Magdalena Arcimowicz

Katedra i Klinika Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk

Article history: Received: 17.11.2023 Accepted: 20.11.2023 Published: 31.12.2023

STRESZCZENIE:

Podwyższona liczba eozynofili i zapalenie o charakterze eozynofilowym ma związek z wieloma chorobami od stosunkowo powszechnych, specyficznych dla dróg oddechowych, takich jak astma eozynofilowa czy przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa (PZZPzPN), po rzadkie choroby wielonarządowe, często z bardzo wysoką eozynofilią, jak eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) czy zespół hipereozynofilowy (HES). Do trudnych do diagnozowania i różnicowania chorób należy również eozynofilowe zapalenie przełyku (EZP). Pacjenci z chorobami wieloukładowymi są obciążeni znacznym ryzykiem progresji choroby a nawet śmiertelności z powodu opóźnionej diagnozy lub nieodpowiedniego leczenia. W praktyce otorynolaryngologicznej najczęściej obserwujemy podwyższoną eozynofilię u chorych z wieloletnim wywiadem trudno kontrolowanego PZZPzPN, nierzadko z współwystępującą astmą czy nadwrażliwością na NLPZ. Bardzo często wstępna faza EGPA, na wiele lat przed postawieniem właściwego rozpoznania, przebiega pod postacią przewlekłego zapalenia w górnych i dolnych drogach oddechowych. Dlatego tak niezbędna jest dokładna analiza objawów i poszerzenie diagnostyki u pacjentów z podwyższoną eozynofilią, chociaż w niektórych przypadkach rozpoznanie różnicowe może pozostać trudne ze względu na nakładające się objawy. Warto zauważyć, że opcje leczenia oraz odpowiedź na terapię mogą się różnić w przypadku poszczególnych schorzeń eozynofilowych. Wielu pacjentów, zwłaszcza z HES i EGPA, wymaga doustnych glikokortykosteroidów w terapii przewlekłej. U osób z ciężką postacią choroby mogą być konieczne leki cytotoksyczne lub immunomodulujące. Nowe terapie biologiczne, ograniczające zapalenie, zmniejszające liczbę eozynofili, ukierunkowane na interleukinę 5 lub jej receptor oraz szlak IL4/IL13, okazały się bardzo obiecujące w redukcji zaostrzeń i lepszej kontroli choroby u pacjentów z astmą, PZZPzPN, HES, EGPA czy EZP. Takie terapie mogą zmniejszyć skutki uboczne związane z długotrwałym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych, a u pacjentów z PZZPzPN istotnie wpłynąć na zmniejszenie nawrotów choroby i konieczność kolejnych reoperacji, poprawiając w istotny sposób jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe:

choroby eozynofilowe, dupilumab, eozynofil, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowe zapalenie przełyku, leczenie biologiczne, mepolizumab, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, zespół hipereozynofilowy

ABSTRACT:

An increased number of eosinophils and eosinophilic inflammation is associated with many diseases, from relatively common, specific to the respiratory tract, such as eosinophilic asthma or chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), to rare multi-organ diseases, often with very high eosinophilia, such as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) or hypereosinophilic syndrome (HES). Eosinophilic esophagitis (EoE) is also a disease that is difficult to diagnose and differentiate. Patients with multisystem diseases are at significant risk of disease progression and even mortality due to delayed diagnosis or inadequate treatment. In otorhinolaryngological practice, we most often observe increased eosinophilia in patients with a long-term history of difficult-to-control chronic rhinosinusitis with polyps, often with comorbid asthma or hypersensitivity to NSAIDs. Very often, the initial phase of EGPA, many years before the correct diagnosis is made, presents with chronic symptoms of inflammation in the upper and lower respiratory tract. Therefore, it is necessary to carefully analyze the symptoms and expand the diagnostics in patients with increased eosinophilia, although in some cases the differential diagnosis may remain difficult due to overlapping symptoms. It is worth noting that treatment options and response to therapy may vary among individual eosinophilic disorders. Many patients, especially those with HES and EGPA, require oral glucocorticoids for chronic therapy. Cytotoxic or immunomodulatory medications may be needed in cases with severe disease. New biological therapies, such as those targeting interleukin-5 or its receptor, or IL4/IL13 have shown great promise in inflammation control, exacerbations and relapses in patients with asthma, CRSwNP, HES, EGPA and EoE. Such therapies may reduce the side effects associated with long-term use of oral glucocorticosteroids or immunosuppressive drugs, and in

patients with CRSwNP they may significantly reduce disease recurrences and the need for subsequent surgery, significantly improving the patients' quality of life.

KEYWORDS: biological treatment, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, dupilumab, eosinophil, eosinophilic diseases, eosinophilic esophagitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, hypereosinophilic syndrome, mepolizumab

WYKAZ SKRÓTÓW

ACR – ang. *American College of Rheumatology*
AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych
ANCA – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
CCAD – choroba atopowa/alergiczna środkowego piętra jamy nosa
CRS – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
CRSsNP/PZZP bez polipów – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa
CRSwNP/PZZP z polipami/ PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami
dnGKS – glikokortykosteroidy donosowe
eCRS – eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń
EMA – Europejska Agencja Leków
EPOS – Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa
ESS – endoskopowa chirurgia zatok przynosowych
EUFORA – ang. *European Forum for Research and Education in Allergy and Airways diseases*
EULAR – ang. *European Alliance of Associations for Rheumatology*
EZP – eozynofilowe zapalenie przełyku
FDA – Agencja ds. Żywności i Leków
GKS – glikokortykosteroidy
HE – hipereozynofilia
HES – zespół hipereozynofilowy
IgE – immunoglobulina E
N-ERD – choroba dróg oddechowych nasilana przez NLPZ często zamiennie przez A-ERD
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
PPI/IPP – inhibitor pompy protonowej
PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa
RWE – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej
SNOT-22 – kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości zapalenia zatok przynosowych
TK – tomografia komputerowa

WSTĘP

Komórki eozynofilowe odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu, często pełnią funkcję immunoregulacyjną zarówno w stanie zdrowia, jak i choroby. Biorą udział w zwalczaniu niektórych infekcji pasożytniczych, bakteryjnych i wirusowych oraz w pewnych procesach związanych z immunologią nowotworów. Z drugiej strony pełnią rolę patologiczną w rozwoju schorzeń, w których podwyższona liczba eozynofili

i zapalenie o charakterze eozynofilowym ma kluczowe znaczenie dla etiopatogenezy, jak: astma, alergiczny nieżyt nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, choroby eozynofilowe przewodu pokarmowego czy choroby hipereozynofilowe – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA) lub zespół hipereozynofilowy (HES) [1–3].

Warto przypomnieć, że eozynofilia, czyli zwiększona bezwzględna liczba eozynofili w krwi obwodowej, może być łagodna (500–1500/μl), umiarkowana (>1500/μl i ≤5000/μl) lub ciężka (>5000/μl). Z kolei hipereozynofilia (HE) to występowanie eozynofili w krwi obwodowej ≥1500/μl i/lub nacieków eozynofilowych w tkankach [4].

W praktyce otorynolaryngologicznej najczęściej obserwujemy podwyższoną eozynofilię u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa, nierzadko z towarzyszącą astmą czy zespołem nadwrażliwości na NLPZ (chorobą zaostrzoną nadwrażliwością na NLPZ N-ERD) [5]. Podczas konsultacji pacjentów z dysfagią, zwłaszcza przebiegającą zarówno z objawami refluksu, jak i wywiadem atopowym, nie powinniśmy zapominać o możliwości diagnostyki w kierunku eozynofilowego zapalenia przełyku [6]. Ale otorynolaryngolog uczestniczy także w procesie diagnostyczno-lecznym pacjentów z rzadkimi chorobami hipereozynofilowymi, jak EGPA czy HES, należącymi do chorób układowych, wielonarządowych, często z bardzo wysoką eozynofilią [5, 7]. Pacjenci z eozynofilowymi chorobami systemowymi są obciążeni znacznym ryzykiem progresji choroby czy nawet śmiertelności z powodu opóźnionej diagnozy lub nieodpowiedniego leczenia. Warto zaznaczyć, że bardzo często wstępna faza EGPA, na wiele lat przed postawieniem właściwego rozpoznania, przebiega pod postacią przewlekłych objawów zapalenia w górnych i dolnych drogach oddechowych. Dlatego tak niezbędna jest dokładna analiza symptomatologii i poszerzenie diagnostyki u pacjentów z podwyższoną eozynofilią, chociaż w niektórych przypadkach rozpoznanie różnicowe może pozostać trudne ze względu na nakładające się objawy [8–12]. Warto zauważyć, że opcje leczenia oraz odpowiedź na terapię mogą się różnić w przypadku poszczególnych schorzeń eozynofilowych. U chorych z PZZPzPN i/lub astmą choroba z reguły jest stosunkowo dobrze kontrolowana glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo a jedynie zaostrzenia lub ciężkie i trudne do leczenia postaci wymagają leków doustnych. Natomiast wielu pacjentów, zwłaszcza z HES i EGPA, wymaga przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów w terapii przewlekłej. U osób z ciężką postacią choroby mogą być wymagane leki cytotoksyczne lub immunomodulujące [5, 8, 9, 13–15].

Od kilkunastu lat trwają intensywne badania nad lekami biologicznymi, które ograniczają proces zapalenia eozynofilowego. Dowody wskazują, że zapalenie typu 2, napędzane głównie przez interleukinę IL-4, IL-5 i IL-13, odgrywa ważną rolę w patofizjologii eozynofilowych

chorób dróg oddechowych, w tym astmy, PZZPzPN, EGPA i HES [1, 2]. Do takich leków należy przede wszystkim mepolizumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko interleukinie 5) czy też działający przez szlak IL4/IL13 dupilumab, który wykazuje szerokie działania przeciwzapalne. W praktyce klinicznej umożliwiło to rejestrację w 2015 roku mepolizumabu do leczenia ciężkiej astmy, a w 2021 roku rejestrację mepolizumabu także do leczenia PZZPzPN, EGPA czy idiopatycznego HES. Z kolei dupilumab zarejestrowany od lat w terapii astmy jest też pierwszym z leków biologicznych dopuszczonym do leczenia PZZPzPN (od 2019 r.) czy eozynofilowego zapalenia przełyku. W trakcie badań klinicznych i procesu rejestracyjnego pozostają benralizumab (aktualnie zarejestrowany wyłącznie w astmie), reslizumab i tezepelumab [2, 15–19].

Zaaprobowanie leków biologicznych do leczenia PZZPzPN, EGPA, HES czy EZP powinno prowadzić do opracowania odpowiednich refundowanych programów lekowych, na wzór tych istniejących od kilku lat dla astmy ciężkiej.

Pomimo sukcesu terapii biologicznych niektórzy pacjenci mogą nie osiągnąć odpowiedniej kontroli objawów, na co może mieć wpływ m.in. współchorobowość czy nakładanie się kilku chorób o podłożu eozynofilowym. Nie znamy również specyficznych biomarkerów czy też zdefiniowanych cech klinicznych, które pozwalałyby nam wskazać najlepszych kandydatów do leczenia biologicznego, a pacjentom zapewnić optymalne wyniki [2, 18, 20].

Z dotychczasowych obserwacji wiemy, że jest to leczenie obarczone stosunkowo niewielkimi działaniami niepożądanymi, ale konieczne są badania nad długoterminowym bezpieczeństwem, ustalaniem odpowiedniej skutecznej dawki, wydłużaniem odstępów między dawkami oraz optymalnym czasem terapii [2, 21–23]. Oprócz tego terapie biologiczne pozwalają dużej grupie pacjentów, zwłaszcza leczonych przewlekłe lub okresowo GKS doustnymi, na odstawienie lub istotną redukcję zapotrzebowania na tę grupę leków, gdyż mogą zmniejszyć skutki uboczne związane z długotrwałym stosowaniem doustnych GKS lub leków immunosupresyjnych, a u pacjentów z PZZPzPN korzystnie wpłynąć na zmniejszenie nawrotów choroby i konieczność kolejnych reoperacji, poprawiając w istotny sposób jakość życia pacjentów [2, 15–18].

W dalszej części artykułu przedstawione są najnowsze informacje, które dotyczą chorób eozynofilowych w kontekście nowych wskazań do leczenia biologicznego oraz są istotne z punktu widzenia codziennej praktyki otorynolaryngologicznej i opieki wielospecjalistycznej nad pacjentami ze schorzeniami eozynofilowymi.

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH Z POLIPAMI NOSA

PZZPzPN, zgodnie z najnowszym dokumentem EPOS2020, należy do pierwotnych, uogólnionych/obustronnych przewlekłych zapaleń zatok, w których dominuje typ 2 zapalenia. Kluczowymi komórkami, które regulują zapalenie T2, są limfocyty typu T2 i komórki limfoidalne ILC2, a podstawowymi cytokinami profilu T2 – interleukiny 4, 5 i 13. Istotnym markerem tego zapalenia

jest eozynofilia zarówno we krwi obwodowej, jak i tkankach objętych procesem zapalnym. Często choroby z zapaleniem typu T2 współistnieją ze sobą (np. astma z polipami nosa) [5, 16, 18, 24].

Typ 2 w PZZPzPN charakteryzuje w wywiadzie (nie wszystkie muszą być obecne): dominujący objaw niedrożność nosa, utrata węchu, astma, atopia (alergia), nietolerancja NLPZ (N-ERD); w endoskopii: polipy, wydzielina „eozynofilowa” (ciągnąca, lepka, żółtawa); w badaniach eozynofilia i podwyższone IgE. Ten typ przewlekłego zapalenia zatok określane jest jako PZZPzPN z eozynofilią tkankową (CRSwNP/eCRS), przyjmując, że eCRS oznacza obecność eozynofili tkankowej definiowanej jako minimum 10 eozynofili w polu widzenia, przy dużym powiększeniu (400x). Do PZZP z zapaleniem typu 2 zaliczono obok PZZPzPN (CRSwNP) także alergiczne grzybicze zapalenie zatok (AFRS) oraz CCAD – chorobę atopową/alergiczną środkowego piętra jamy nosa. W populacji europejskiej u >85% pacjentów z PZZPzPN występuje zapalenie T2, które charakteryzuje się miejscowym zapaleniem eozynofilowym z dużą produkcją eozynofilowego białka kationowego, IL-4, IL-5, IL13 oraz lokalną produkcją immunoglobuliny E (IgE) [5].

U większości pacjentów z PZZPzPN następuje istotna poprawa po zastosowaniu glikokortykosteroidów donosowych (dnGKS), które stanowią pierwszą linię leczenia. Wykazano jednak, że przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania dnGKS u pacjentów z PZZPzPN jest niskie i nie ma związku z ciężkością choroby [5, 25]. Część pacjentów z postacią oporną na leczenie, źle kontrolowaną, trudną do leczenia będzie wymagało włączenie GKS doustnych czy endoskopowej operacji zatok (ESS). W tej grupie dochodzi często do nawrotu choroby mimo przeprowadzonego leczenia chirurgicznego i stosowanego leczenia miejscowego. Leczenie biologiczne daje szansę takim pacjentom na uzyskanie stabilnego poziomu kontroli choroby, zmniejszenie dolegliwości, wielkości polipów i kolejnych nawrotów, konieczności kolejnej reoperacji czy redukcję zapotrzebowania na okresowe leczenie GKS doustnymi [15–18, 21, 24, 26]. Leki biologiczne to także nowa opcja poprawiająca zaburzenia węchu, do tej pory głównie leczone GKS doustnymi [26]. Europejska Agencja Leków (EMA) oraz amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziły stosowanie dupilumabu (2019), omalizumabu (2020) i mepolizumabu (2021) w leczeniu PZZPzPN jako terapii uzupełniającej do dnGKS w leczeniu dorosłych z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie glikokortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym i/lub leczenie chirurgiczne nie zapewnia odpowiedniej kontroli choroby [27–30].

Już w EPOS2020 sformułowano pierwsze zasady kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz oceny odpowiedzi na taką terapię [5]. W 2023 roku opublikowano zmodyfikowane kryteria, znane pod nazwą zaktualizowanych zaleceń EPOS/EUFOREA 2023 [20].

W Tab. I.–II. porównano zalecenia EPOS2020 z zaleceniami EPOS/EUFOREA 2023.

W zaleceniach EPOS/EUFOREA 2023 zmieniono 4-stopniową skalę odpowiedzi na leczenie na skalę 3-stopniową oraz wprowadzono pierwszą ocenę skuteczności leczenia po 6 miesiącach, a nie

Tab. I. Wskazania do leczenia biologicznego w PZZPzPN EPOS2020 vs EPOS/EUFOREA 2023 [5, 20].

POLIPY NOSA WIDOCZNE OBUSTRONNIE U PACJENTA PO OPERACJI/OPERACJACH ENDOSKOPOWYCH ZATOK (DOPUSZCZA SIĘ WYJĄTKI, NP CHOROZY Z PRZECIWSKAZANIEM DO OPERACJI ZATOK) ORAZ KONIECZNE SPEŁNIENIE MINIMUM 3 KRYTERIÓW		
KRYTERIA	PUNKTY ODCIĘCIA EPOS2020	PUNKTY ODCIĘCIA EPOS/EUFOREA 2023
Dowody na obecność reakcji zapalnej typu 2	Eozynofilia tkankowa ≥ 10 w polu widzenia (400x) lub liczba eozynofiliów we krwi $\geq 250/\mu\text{l}$ lub całkowite IgE ≥ 100	Eozynofilia tkankowa ≥ 10 w polu widzenia (400x) lub liczba eozynofiliów we krwi $\geq 150/\mu\text{l}$ lub całkowite IgE ≥ 100
Potrzeba przyjmowania GKS systemowych lub przeciwwskazania do ich stosowania	≥ 2 kursów/rok lub długotrwałe przyjmowanie GKS w małych dawkach	≥ 2 kursów/rok lub długotrwałe przyjmowanie GKS w małych dawkach
Istotnie obniżona jakość życia	SNOT-22 ≥ 40 (ang. <i>sino-nasal outcome test-22</i>)	SNOT-22 ≥ 40 (ang. <i>sino-nasal outcome test-22</i>)
Istotna utrata węchu	Anosmia w badaniach węchu (różne punkty odcięcia w zależności od testu)	Anosmia w badaniach węchu (różne punkty odcięcia w zależności od testu)
Współwystępowanie astmy	Astma z zapotrzebowaniem na regularne leczenie wziewnymi GKS	Astma z zapotrzebowaniem na regularne leczenie wziewnymi GKS

Jedną zmianą w zaleceniach EPOS/EUFOREA z 2023 roku jest redukcja wymagalnej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej z 250 do 150/ μl .

Tab. II. Ocena odpowiedzi na leczenie biologiczne w PZZPzPN: EPOS2020 vs EPOS/EUFOREA 2023 [5, 20].

Kryteria odpowiedzi (ocena 5 kryteriów)		1. redukcja wielkości polipów	2. redukcja zapotrzebowania na GKS systemowe	3. poprawa jakości życia	4. poprawa węchu	5. redukcja wpływu chorób współistniejących
POZIOM ODPOWIEDZI EPOS2020		POZIOM ODPOWIEDZI EPOS/EUFOREA 2023				
Doskonała odpowiedź –spełnione 5 kryteriów		Dobra – doskonała odpowiedź –spełnione 4–5 kryteriów				
Umiarkowana odpowiedź –spełnione 3–4 kryteriów		Słaba - umiarkowana odpowiedź –spełnione 1–3 kryteria				
Słaba odpowiedź –spełnione 1–2 kryteria		Brak odpowiedzi –żadne kryterium niespełnione				
Brak odpowiedzi –żadne kryterium niespełnione						
↓		↓				
Oceń odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach	→ Odstęp od leczenia, jeśli jest brak odpowiedzi na którekolwiek z kryteriów	Oceń odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach	→ Odstęp od leczenia, jeśli jest brak odpowiedzi na którekolwiek z kryteriów			
–doskonała –umiarkowana –słaba –brak		–dobra/doskonała –słaba/umiarkowana –brak				
↓		↓				
Oceń odpowiedź na leczenie po 1 roku		Oceń odpowiedź na leczenie po 1 roku	→ Odstęp od leczenia, jeśli jest brak odpowiedzi, na którekolwiek z kryteriów			
–doskonała –umiarkowana –słaba –brak		–dobra/doskonała –słaba/umiarkowana –brak				

jak zalecał EPOS2020 po 4 miesiącach terapii.

W ostatnim okresie ukazały się na łamach czasopism Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi dwa szczegółowe opracowania dotyczące leczenia biologicznego w PZZPzPN. Pierwsza praca Czerwaty i wsp., opublikowana w 2022 roku, to przegląd dostępnych możliwości leczenia biologicznego i odniesienie do dokumentu EPOS2020 [17]. Natomiast w 2023 roku opublikowano niezwykle cenny dokument – wspólne stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, które dotyczyło leków biologicznych w terapii PZZPzPN [18]. W publikacji tej szczegółowo omówiono nie tylko mechanizm działania dostęp-

nych leków biologicznych, przegląd badań, ich skuteczność kliniczną, lecz także kryteria włączania do leczenia oraz monitorowania efektywności terapii. Stanowisko to w zasadniczych punktach jest zgodne z rekomendacjami EPOS/EUFOREA 2023. Najistotniejszym wnioskiem płynącym z zaleceń PTOLChGiS i PTA jest to, że należy rozważyć leczenie biologiczne przy występowaniu co najmniej 3 z wymienionych dalej kryteriów zarówno u pacjentów po przebytej operacji, jak i przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego. Do kryteriów tych należą: 1) endotyp – choroba T2-zależna, charakteryzuje się ona brakiem węchu i wytwarzaniem polipów (można pomocniczo brać pod uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego); 2) choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia

zachowawczego – przebyte 2 x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowymi bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS doustnych lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach; 3) pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia, oceniane w skalach VAS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40 ; 4) rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, atopowe zapalenie skóry [18].

W Polsce dostępne są wszystkie trzy leki zarejestrowane do leczenia biologicznego polipów nosa: mepolizumab, dupilumab oraz omalizumab. Jednocześnie (stan na listopad 2023 roku) oczekujemy na sformułowanie ostatecznych zasad leczenia pacjentów z PZZPzPN tymi preparatami w programach lekowych refundowanych przez NFZ.

Mając do dyspozycji kilka molekuł, przy jednoczesnym braku odpowiednich biomarkerów prognozujących potencjalną odpowiedź na leczenie, pojawia się pytanie, który z leków działa najlepiej u chorych z PZZPzPN. W ostatnich latach ukazało się kilka prac, które na podstawie przeglądów systematycznych, metaanaliz lub badań typu real-life próbują porównać skuteczność dostępnych terapii biologicznych w leczeniu polipów nosa. Część z nich analizuje podgrupę pacjentów z astmą i polipami nosa.

Próby porównania w metaanalizach opublikowanych przez Wu i wsp. [31], Boechata i wsp. [32] oraz Cai i wsp. [33] badań RCT dotyczących leczenia PZZPzPN mepolizumabem, omalizumabem i dupilumabem wydają się wskazywać na dupilumab jako lek, który działa najskuteczniej. Do podobnych wniosków doszli również Wangberg i wsp. podczas analizy skuteczności leków biologicznych w podgrupie pacjentów z NERD, tym razem w badaniach real-life/RWE [34]. Z kolei Chen i wsp. wykazali, że ESS dowiodło porównywalnej poprawy jakości życia i objawów jak leczeniem omalizumabem, mepolizumabem i benralizumabem, natomiast dupilumab wydaje się być skuteczniejszy niż ESS. Tym samym utrzymali, że leki biologiczne można zastosować jako terapię alternatywną lub uzupełniającą do ESS w przypadku niekontrolowanego ciężkiego PZZPzPN [35]. Z badań Barroso i wsp., wynika, że dupilumab może mieć nieco korzystniejszy wpływ na poprawę węchu niż omalizumab, mepolizumab i benralizumab [26]. Z kolei Tiotiu i wsp. wykazali, że mepolizumab i benralizumab w grupie chorych z PZZPzPN i ciężką astmą lepiej kontrolują wielkość polipów ocenianą endoskopowo i eozynofilię we krwi niż omalizumab, ale w podobny sposób wszystkie wpływają korzystnie na poprawę astmy [36]. Ponadto Chan i wsp. dowiedli, że mepolizumab wydaje się lepiej kontrolować zapalenie w dolnych niż w górnych drogach oddechowych u chorych z współistnieniem astmy i polipów [37]. Aktualnie trwa badanie EVEREST, które porównuje skuteczność dupilumabu i omalizumabu w leczeniu PZZPzPN i astmą [38]. Postawienie ostatecznych wniosków wymaga jednak dalszych badań, co podkreślają autorzy ostatniej opublikowanej metaanalizy – Kariyawasam i wsp. Wskazali oni na znaczną heterogenność wyników w przypadku poszczególnych leków biologicznych i podsumowali, że wszystkie analizowane leki mogą być skuteczne w leczeniu polipów nosa, gdyż zmniejszają wielkość polipów i nasilenie choroby oraz poprawiają węch i jakość życia [24]. Na pewno kwalifikacja do leczenia biologicznego powinna być zindywidualizowana, uwzględniająca współchorobowość i możli-

wość zastosowania innego preparatu przy braku odpowiedzi na leczenie [24, 39].

EOZYNOFILOWA ZIARNINIAKOWATOŚĆ Z ZAPALENIEM NACZYŃ (DAWNIJ) ZESPÓŁ CHURGA I STRAUSS)

EGPA to rzadkie rozpoznanie, które zaliczane jest do chorób hiper-eozynofilowych i zapaleń naczyń ANCA-zależnych. Ogólna częstość występowania tego schorzenia waha się wg różnych danych 2–38 przypadków/milion mieszkańców z roczną zapadalnością na poziomie 0,5–6,8 nowych przypadków/milion mieszkańców. Jednak wśród pacjentów z astmą częstość występowania wynosi aż 67 na milion [5, 8, 13, 14, 40].

Ponadto charakteryzuje się występowaniem nasilonego eozynofilowego i ziarniniakowego zapalenia, które obejmuje układ oddechowy, a w dalszej kolejności także inne narządy oraz martwicze zapalenia naczyń małych i średniego kalibru u pacjentów z astmą i eozynofilią. Pomimo że EGPA należy do grupy zapaleń ANCA-zależnych, to jednak przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. *antineutral cytoplasmic antibody*; ANCA) występują jedynie u ok. 30–40% pacjentów i wydają się być markerem odrębnego fenotypu choroby. Dodatni wynik ANCA wiąże się z większą częstością występowania kłębuszkowego zapalenia nerek, neuropatii obwodowej i płamicy, podczas gdy u pacjentów z ujemnym wynikiem ANCA często obserwuje się zapalenie mięśnia sercowego, zajęcie płuc i przewodu pokarmowego oraz obecność nasilonego zapalenia eozynofilowego [8, 9, 11–13, 41, 42].

W przebiegu choroby, która może rozwijać się latami, wyróżniamy następujące fazy: 1) faza prodromalna – u osób w wieku 20–40 lat typowo występuje alergiczny nieżyt nosa, z czasem dochodzi do rozwoju astmy (zwykle po 30. r.ż.) oraz PZZPzPN; 2) faza eozynofilii – objawy związane z naciekami w tkankach, np. w płucach lub przewodzie pokarmowym; 3) faza zapalenia naczyń – przeciętnie po 3 latach (ale nawet po 30) od pierwszych objawów. Po pewnym czasie zapalenie naczyń może ustępować, a dolegliwości alergiczne nawracać. Występują też formy skąpoobjawowe i niepełne. W obrazie klinicznym w pełnoobjawowej chorobie mogą pojawiać się nasilone objawy ogólne jak: gorączka, osłabienie, utrata łaknienia i chudnięcie. U chorych utrzymuje się podwyższona eozynofilia obwodowa (nierzadko latami przed postawieniem ostatecznego rozpoznania i wdrożeniem leczenia), w zaostrzeniach mogąca dochodzić nawet do kilkunastu tysięcy. Przyczyny zgonu to: najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok) czy niewydolność oddechowa. U większości pacjentów dominują objawy w układzie oddechowym, jednak stosunkowo często obserwowane są także objawy neurologiczne: mononeuropatia wieloogniskowa polineuropatia symetryczna, objawy ze strony OUN (rzadko), mogą też pojawiać się objawy ze strony nerwów czaszkowych (np. nerwu 7 i 8) [8–11, 41, 42].

Wyraźna progresja choroby związana jest często z pojawieniem się objawów ze strony układu krążenia (eozynofilowe zapalenie

Tab. III. Nowe kryteria klasyfikacji EGPA wg ACR/EULAR 2022 [41].

KRYTERIA NALEŻY STOSOWAĆ U CHORYCH Z ROZPOZNANYM ZAPALENIEM MAŁYCH LUB ŚREDNICH NACZYŃ W CELU KWALIFIKACJI DO ODPOWIEDNIEGO TYPU ZAPALENIA NACZYŃ. PRZED KWALIFIKACJĄ NALEŻY WYKLUCZYĆ INNE CHOROBY MOGĄCE BYĆ PRZYCZYŃĄ OBJAWÓW.	
Kryteria kliniczne	
Choroba obturacyjna dróg oddechowych	+3
Polipy nosa	+3
Mononeuropatia wieloogniskowa	+1
Kryteria laboratoryjne i biopsyjne	
Liczba eozynofili w krwi $\geq 1 \times 10^9$ /litr ($\geq 1000/\mu\text{l}$)	+5
Pozanaczyniowe zapalenie z dominacją eozynofili w biopsji	+2
Obecność przeciwciał c-ANCA lub PR3-ANCA	-3
Krwinkomoc	-1

Podsumuj wyniki z 7 kategorii**Wynik ≥ 6 jest niezbędny, aby sklasyfikować jako EGPA**

czułość/swoistość: 85%/99%

w sierdza i/lub mięśnia sercowego i/lub i osierdza, naczyń wieńcowych, ew. zawał serca, objawy niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze) czy kłębuszkowego zapalenia nerek. Mogą być obecne zmiany, np. skórne o różnym nasileniu przede wszystkim plamica uniesiona czy rzadziej guzki podskórne lub w przewodzie pokarmowym, eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i perforacja jelit wskutek zapalenia naczyń, które objawiają się nawracającym bólem brzucha, często silnym, biegunką, krwawieniem z przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów obserwuje się ból i osłabienie mięśni, ból stawów, zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej czy inne powikłania związane z zajęciem wielu narządów przez zmiany martwiczo-zapalne z naciekami eozynofilowymi [5, 8–11].

Objawy otorynolaryngologiczne w EGPA [5, 7, 43]:

- nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (alergiczny nieżyt nosa, PZZP często z polipami nosa);
- otalgia, wycieki z uszu, nawracające, wysiękowe zapalenie uszu, zapalenie wyrostka sutkowatego;
- niedosłuch przewodzeniowy, mieszany, odbiorczy;
- obwodowy niedowład nerwu twarzowego.

Niedosłuch odbiorczy i niedowład nerwu twarzowego może być związany z zajęciem nerwów czaszkowych w przebiegu EGPA [7].

W praktyce ORL wskazane jest wykonanie badania endoskopowego nosa i zatok przynosowych, badań audiologicznych, a w przypadkach niepoddających się leczeniu – TK zatok przynosowych (ewentualnie jako element kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, które u niektórych pacjentów może mieć korzystny wpływ na przebieg choroby w drogach oddechowych). W diagnostyce EGPA biopsja zajęta procesem zapalnym błony śluzowej zatok przynosowych może mieć rozstrzygające znaczenie. Dokument EPOS2020 klasyfikuje EGPA jako fenotyp wtórny, uogólnionego/obustronne PZZP o podłożu zapalnym [5].

Podejrzenie EGPA należy rozważyć u każdego pacjenta z ciężką polipowością nosa, współistnieniem astmy, eozynofilią oraz który nie reaguje na standardową terapię. EGPA często zajmuje nos

i zatoki, powoduje zaburzenia słuchu. Otorynolaryngolodzy powinni mieć świadomość tej choroby, gdyż mają szansę postawić diagnozę we wczesnym stadium.

W 2022 roku opublikowane zostały nowe kryteria ACR/EULAR (ang. *American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology*) klasyfikacji EGPA (Tab. III.). Mają one swoje ograniczenia, gdyż mogą być stosowane wyłącznie w przypadku chorych z już rozpoznany *vasculitis*. Dlatego zaleca się stosowanie niniejszych zaleceń w połączeniu z poprzednimi kryteriami [9, 40–44].

Leczenie polega głównie na ogólnoustrojowym stosowaniu glikokortykosteroidów w minimalnej skutecznej dawce kontrolującej objawy i poziom eozynofili. W przypadku objawów ze strony układu oddechowego stosuje się dodatkowo GKS miejscowe, wziewne i donosowe. EGPA zwykle ma charakter przewlekły i nawracający, w związku z tym pacjenci są narażeni na ryzyko trwałego uszkodzenia tkanek lub narządów oraz objawy niepożądane związane z przyjmowaniem systemowych GKS. Często wymagane jest leczenie immunosupresyjne, które stosuje się również jako leczenie zmniejszające zapotrzebowanie na GKS doustne [5, 8, 9, 15].

W 2021 roku zarejestrowano pierwszy lek biologiczny – mepolizumab do leczenia EGPA [28]. W badaniach MIRRA, kluczowych dla tej rejestracji, dowiedziono, że mepolizumab: redukuje liczbę eozynofili w krwi, zwiększa prawdopodobieństwo remisji, wydłuża czas remisji, zmniejsza częstość nawrotów oraz wykazuje efekt oszczędzający doustne GKS [45]. W badaniach real-life nad mepolizumabem w EGPA dodatkowo uargumentowano, że kontroli aktywności choroby ogólnoustrojowej towarzyszyła poprawa astmy i czynności płuc przy dobrym profilu bezpieczeństwa [22].

W praktyce otorynolaryngologicznej warto pamiętać:

1. Każdy pacjent z opornymi na leczenie objawami *rhinosinusitis* (ale też dysfunkcjami nerwów czaszkowych) i podwyższonymi wartościami eozynofili obwodowej powinien być diagnozowany w kierunku EGPA.
2. „Złotym standardem” w rękach otorynolaryngologa pozostaje biopsja.
3. Niezbędne jest oznaczanie ANCA, ale ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania układowego zapalenia naczyń – istotne kryteria kliniczne i histopatologiczne.
4. EGPA w praktyce ORL należy różnicować przede wszystkim z pierwotnym, uogólnionym (obustronnym) PZZP: PZZPzPN/eCRS, CCAD, PZZP z N-ERD oraz wtórnymi zapaleniami naczyń.

ZESPOŁ HIPEROZOZYNOFILOWY

HES to rzadka, heterogenna grupa chorób. Definiuje ją: 1) utrzymująca się we krwi obwodowej hipereozynofilia (≥ 1500 komórek/ μl) i/lub nacieki eozynofilowe w tkankach; 2) uszkodzenia/dysfunkcja narządów wynikająca z hipereozynofili; 3) wykluczenie innych zaburzeń jako głównej przyczyny hipereozynofilii. Hipereozynofilia we krwi obwodowej powinna być stwierdzona 2-krotnie w odstępie ≥ 1 miesiąca (chyba że sytuacja kliniczna wymaga niezwłocznej

Tab. IV. Różnicowanie HES i EGPA [4, 8–12].

CECHA KLINICZNA	HES	EGPA
Początek	Często początek w wieku dorosłym	Zwykle pojawia się w wieku dorosłym, ale może wystąpić u dzieci; zwykle stopniowy postęp choroby poprzez etapy: prodromalny, eozynofilowy i zapalenie naczyń
Astma/atopia w wywiadzie	Sporadycznie	Większość przypadków
ANCA	Bez związku	Często (~30% do 40%)
Eozynofilia		
We krwi obwodowej	Tak/wszyscy	Tak/wszyscy
BALF (popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe)	Często przy zajęciu płuc	Większość przypadków
Tkanki	Tak/wszyscy	Tak/wszyscy
Zapalenie naczyń	Brak wyraźnego powiązania; obecne wskazuje na EGPA (nie mylić z okołonaczyniowymi eozynofilami w HES – te często)	Większość przypadków (może nie być jawne)
Ziarniniaki zewnątrznaczyniowe (eozynofilowe)	Bez związku	Mogą być obserwowane
Zajęcie wielu narządów	Częste	Większość przypadków
Odpowiedź na leczenie		
Reagują na GKS	Większość przypadków	Większość przypadków
Wymagają innej (dodatkowej) terapii niż GKS	Bardzo częste	Częste

interwencji) [4, 10, 11, 46]. Zespoły hipereozynofilowe można podzielić na pierwotne i wtórne. Pierwotny zespół hipereozynofilowy (nowotworowy, klonalny) oznacza choroby nowotworowe, w których dochodzi do nadprodukcji eozynofili w szpiku kostnym. Do tej grupy zalicza się przewlekłą białaczkę eozynofilową oraz inne nowotwory układu krwiotwórczego.

Wtórny zespół hipereozynofilowy (reaktywny) i wysoka liczba granulocytów kwasochłonnych nie ma charakteru nowotworowego. Jest to jedynie reakcja na inną chorobę lub czynnik zewnętrzny. Do przyczyn wtórnej hipereozynofilii zalicza się: infekcje pasożytnicze, reakcje alergiczne, reakcje na leki, choroby układu chłonnego (chłoniak Hodgkina, niektóre chłoniaki z limfocytów T), nowotwory innych narządów, choroby autoimmunologiczne, układowe zapalenia naczyń (np. EGPA), przewlekłe choroby zapalne np. jelit, choroby układowe tkanki łącznej (np. reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy). Wyróżniamy także rodzinną/dziedziczną, wrodzoną hipereozynofilię oraz idiopatyczny zespół hipereozynofilowy, w którym etiopatogeneza jest nieznana, a rozpoznawany jest on przez wykluczenie pierwotnego i wtórnego HES. Jest rzadką chorobą charakteryzującą się uporczywą, ciężką eozynofilią i uszkodzeniem narządów bez widocznej przyczyny [4, 10, 15, 46, 47]. HES rozpoznaje się zwykle między 20. a 50. rokiem życia, częściej u mężczyzn.

Zawsze konieczne jest wykluczenie onkologicznych przyczyn podwyższonej eozynofilii.

Możemy obserwować objawy ogólne: zmęczenie, gorączka i poty, brak łaknienia, utrata masy ciała oraz praktycznie dolegliwości ze strony wszystkich narządów, najczęściej układu oddechowego, skórne czy neurologiczne, rzadziej z przewodu pokarmowego czy układu krążenia. Pacjenci w chwili rozpoznania hipereozynofilii potrafią nie mieć też żadnych dolegliwości [4].

Chorzy z HES do otorynolaryngologów mogą trafiać z powodu objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ale *rhinosinusitis* obserwowany jest rzadziej niż w EGPA)

lub z powodu diagnostyki przewlekłego suchego kaszlu. Nie opisywane są w literaturze zaburzenia w zakresie nerwów czaszkowych, obserwowane w EGPA, ale może to wynikać z rzadkości choroby [9–11].

Niektórzy badacze zespołów hipereozynofilowych uważają, że może istnieć zespół nakładania HES/EGPA [12]. Najważniejsze elementy różnicujące te dwie jednostki przedstawia Tab. IV.

W pierwotnych i wtórnych zespołach hipereozynofilowych leczenie ukierunkowane jest na leczenie patologii doprowadzających do hipereozynofilii [46, 47]. W idiopatycznym, objawowym HES zasadniczym celem leczenia jest zmniejszenie liczby eozynofili w krwi i tkankach, a lekiem z wyboru pozostają glikokortkosteroidy [8, 10, 11, 15, 46].

Idiopatyczny HES jest też kolejną jednostką chorobową, w której udało się wykazać skuteczność mepolizumabu. Jego korzystne działanie w HES obserwowane jest od kilkunastu lat, a znalazło odzwierciedlenie w badaniach randomizowanych – FLARE [48]. Mepolizumab ostatecznie został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym zespołem hipereozynofilowym bez możliwości do zidentyfikowania wtórnej przyczyny niehematologicznej [28]. Redukuje liczbę eozynofili w krwi, zmniejsza liczbę pacjentów doświadczających zaostrzeń, redukuje roczną częstość zaostrzeń, wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia i zmniejsza uczucie zmęczenia [3, 9, 11, 15, 48, 49].

EOZYNOFILOWE ZAPALENIE PRZEŁYKU

EZP jest przewlekłą chorobą o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się naciekiem eozynofili w przełyku, ze zmianami zapalnymi ograniczonymi wyłącznie do przełyku. Fizjopatologiczne czynniki ryzyka obejmują: czynniki genetyczne, atopię, czynniki środowiskowe i dysfunkcję bariery nabłonkowej przełyku. Ta ostatnia umożliwia penetrację alergenu i sprzyja infiltracji komórek odpornościowych, utrwalając w ten sposób odpowiedź zapalną.

Obecnie coraz większą rolę przypisuje się uszkodzeniu przełyku przez kwas solny i zaburzeniom integralności nabłonka. Nie wyklucza się, że ryzyko EZP zwiększają: stosowanie NLPZ, palenie tytoniu, a u dzieci wcześniejsze leczenie antybiotykami, inhibitorami pompy protonowej (PPI) lub H_2 -blokerami. Dochodzi do niekontrolowanej odpowiedzi immunologicznej, w której pośredniczą głównie cytokiny uwalniane przez komórki pomocnicze T typu 2, takie jak interleukina IL-4, IL-5 i IL-13. Cytokiny te nasilają rekrutację i aktywację eozynofików oraz przebudowę tkanek, przyczyniając się do charakterystycznych cech EZP. Długotrwałe zapalenie może prowadzić do zwłóknienia, co skutkuje długotrwałymi powikłaniami, takimi jak zwężenia przełyku i zaburzenia motoryki [4, 50–55].

EZP zalicza się do chorób rzadkich, ale w ostatnich latach znacznie wzrosła jego częstość rozpoznawania, co prawdopodobnie związane jest z coraz powszechniejszą wiedzą na temat tego schorzenia i rozwojem technik endoskopowych. Na całym świecie odnotowuje się od 1 do 20 nowych przypadków na 100 000 osób rocznie, a częstość występowania szacuje się na 13–49/100 000. Wydaje się, że w krajach zachodnich EZP występuje częściej. Przeważają mężczyźni z atopią [51, 52].

EZP istotnie upośledza jakość życia, ze względu na uciążliwe czynnościowe zaburzenia połykania. Dolegliwości są nieswoiste i mogą się zmieniać z wiekiem. U małych dzieci dominują trudności w karmieniu, wymioty, ból brzucha, odmowa przyjmowania pokarmów oraz zahamowanie przyrostu masy ciała i wzrostu; u starszych dzieci i dorosłych – dysfagia oraz epizody uwięźnięcia kęsów pokarmu, unikanie produktów sprawiających problemy z połykaniem, wydłużanie czasu żucia i popijanie pokarmów dużą ilością płynów. Mogą występować objawy przewlekłego refluksu, ból zamostkowy, nudności i wymioty. U większości chorych współwystępują choroby alergiczne (alergia na pokarmy, alergia wziewna, astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry). Objawy mogą się nasilać w okresie pylenia, co związane jest z uczuleniem na alergeny wziewne [5–56].

Ze względu na obraz kliniczny i obecność zaburzeń połykania otorynolaryngolodzy są często pierwszymi specjalistami, do których kierowany jest pacjent z dysfagią, a nierzadko uczestniczą również w procedurach zabiegowych związanych z usuwaniem ciała obcego uwięźniętego w zmienionym stanie zapalnym przełyku [6].

„Złotym standardem” w diagnostyce EZP jest badanie endoskopowe z pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym, w którym obecność ≥ 15 eozynofików w polu widzenia przy dużym powiększeniu (lub ≥ 15 eozynofików/ $0,3 \text{ mm}^2$ lub >60 eozynofików/ mm^2) przemawia za EZP. Ponadto mogą być obecne inne cechy przebudowy zapalnej nabłonka i ścian przełyku, które prowadzą do zwężenia przełyku łącznie. Większość chorych prezentuje widoczne cechy zapalenia w badaniu endoskopowym, u części chorych, mimo czynnej choroby, obraz w endoskopii może być prawidłowy, co nie zwalnia przed pobraniem wycinków z błony śluzowej, pod kątem obecności stanu zapalnego. Biopsję należy wykonać z bliższej i dalszej części przełyku w celu zwiększenia szansy na prawidłowe rozpoznanie. Endoskopia z pobraniem wycinków służy również do monitorowania skuteczności terapii [5–56]. Inne badania pomocnicze to eozynofilia krwi obwodowej u 5–50% chorych, zwiększone stężenie we krwi IgE całkowitych oraz swoistych dla alergenów wziewnych (częściej

u dorosłych: $>90\%$) i pokarmowych (mleko, jaja, soja, pszenica, wołowina, orzechy; częściej u dzieci: 75%). Punktowe testy skórne są istotne w identyfikacji alergii wziewnej, natomiast posiadają ograniczone znaczenie przy podejrzeniu alergii pokarmowej, dieta eliminacyjna wdrożona na ich podstawie nie zawsze przynosi poprawę [52]. Kryteria rozpoznania wymagają obok występowania objawów zaburzenia czynności przełyku i stwierdzenia eozynofilii w biopsjach przełyku (≥ 15 eozynofików w polu widzenia przy dużym powiększeniu / ~ 60 eozynofików/ mm^2) także wykluczenie innych przyczyn objawów i/lub eozynofilii przełykowej [52].

W rozpoznaniu różnicowym EZP przede wszystkim należy uwzględnić:

- chorobę refluksową (należy jednak pamiętać, że obie choroby mogą współistnieć);
- inne przyczyny dysfagii (istotna rola otorynolaryngologów w diagnostyce różnicowej dysfagii);
- inne niż EZP i refluks przyczyny eozynofilii przełyku (w tym układowe choroby eozynofilowe).

EZP od choroby refluksowej różnicuje przede wszystkim: częste współwystępowanie atopii i nadwrażliwości na pokarmy, częstsze występowanie u mężczyzn, zdecydowanie bardziej nasiloną dysfagię, istotnie częstsze, swoiste odchylenia w badaniu endoskopowym, zapalenie na wszystkich poziomach przełyku i zdecydowanie bardziej nasiloną eozynofilię w biopsjach, prawidłowa pH-metria oraz dobra reakcja na glikokortykosteroidy i dietę eliminacyjną. Natomiast w obu przypadkach blokery pompy protonowej mogą być pomocne [50–56].

Obecne możliwości leczenia EZP są ograniczone i skupiają się głównie na zmianach diety, inhibitorach pompy protonowej i miejscowych glikokortykosteroidach. Cel leczenia można podzielić na krótko- i długoterminowy. Krótkoterminowym celem leczenia jest zmniejszenie objawów u pacjenta, co jest jednym z kryteriów diagnostycznych, oraz poprawa wyników histologicznych poprzez zmniejszenie liczby eozynofików w biopsji. Ponieważ EZP jest chorobą przewlekłą, długoterminowym celem leczenia jest zapobieganie postępowi choroby i powikłaniom (np. zwężeniu przełyku) oraz nawrotom choroby [50–52, 54–57]. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od IPP, 2 x na dobę, a w razie nieskuteczności zastosowanie diety eliminacyjnej (empiryczna dieta hipoalergenowa, celowana dieta eliminacyjna, dieta elementarna) lub GKS o działaniu miejscowym (powikłaniem leczenia GKS może być grzybica przełyku). Nie należy stosować GKS systemowo. Chociaż IPP są powszechnie stosowane jako standardowa opcja leczenia, skojarzone podejście do leczenia może być realnym postępowaniem w przypadkach, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna. Po 6–12 tyg. leczenia wskazana jest ocena jego skuteczności w badaniu endoskopowym z oceną histopatologiczną wycinków. Endoskopowe poszerzanie przełyku jest wykonywane, jeśli istnieją wskazania związane ze znacznym zwężeniem przełyku, który nie reaguje na leczenie zachowawcze [51–57]. W przypadku choroby odpornej na leczenie zachowawcze opisane wcześniej pojawiła się ostatnio opcja leczenia biologicznego [58, 59]. Dupilumab zarejestrowany został do leczenia dorosłych i młodzieży, u których leczenie standardowe nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub gdy chory nie kwalifikuje się do leczenia standardowego [27].

Wyniki prowadzonych badań wskazują na korzystny wpływ na przebieg choroby, zmniejszenie objawów i poprawę obrazu w badaniach histopatologicznych (redukcję zapalenia) [57, 58]. EZP jest chorobą przewlekłą. Możliwe jest całkowite ustąpienie dolegliwości, ale u wielu chorych objawy utrzymują się w mniejszym nasileniu. Zaprzeszanie leczenia może wywołać nawrót, dlatego niezbędna jest długotrwała terapia podtrzymująca (nie ma ustalonych zaleceń postępowania).

PODSUMOWANIE

- Utrzymująca się długotrwanie podwyższona liczba eozynofiliów może wskazywać na cięższy przebieg PZZPzPN czy obecność rzadkich chorób ogólnoustrojowych, takich jak HES i EGPA;
- Pacjenci z HES lub EGPA mogą prezentować złożone objawy kliniczne obejmujące różne układy i narządy. Bardzo często, zwłaszcza w EGPA, rozpoznanie choroby poprzedzone jest wieloletnim alergicznym nieżytem nosa, PZZPzPN, najczęściej z współtowarzyszącą astmą;
- Morfologia z rozmazem ręcznym, która pozwala ocenić i monitorować eozynofilię, powinna być podstawowym badaniem w codziennej praktyce otorynolaryngologicznej u chorych z przewlekłym *rhinosinusitis*;
- Chociaż niektóre warianty HES lub EGPA można rozróżnić na podstawie kombinacji cech klinicznych i badań, rozpoznanie może okazać się trudne w przypadku

nakładania się objawów i we wczesnych stadiach choroby lub może być utrudnione przez stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów;

- Pomimo że leczenie GKS miejscowymi jest skuteczne u większości pacjentów z PZZPzPN, mogą oni okresowo wymagać GKS systemowych. W HES czy EGPA wymagają często GKS systemowych jako leczenia zasadniczego a nawet leczenia immunosupresyjnego lub cytotoksycznego jako drugiego rzutu;
- Dysfagia, często z maską choroby refluksowej, zwłaszcza przy istotnych zaburzeniach połykania oraz wywiadzie chorób atopowych, po wykluczeniu laryngologicznych przyczyn zaburzeń połykania, powinna być wskazaniem do dalszej diagnostyki w kierunku eozynofilowego zapalenia przełyku;
- Pojawienie się nowych terapii ukierunkowanych na zapalenie T2 otwiera obiecujące perspektywy leczenia przed pacjentami z PZZPzPN, EGPA, HES czy EZP. W przypadku chorób układowych umożliwia zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów doustnych, w niektórych przypadkach nawet całkowite ich odstawienie, co ogranicza długoterminowe działania niepożądane i poprawia wyniki leczenia;
- Otorynolaryngolodzy mogą być pierwszymi specjalistami, do których trafi pacjent z chorobą eozynofilową, w każdym zaś przypadku powinni być uczestnikami wielospecjalistycznego zespołu diagnostyczno-terapeutycznego, który zajmuje się pacjentami z chorobami przebiegającymi z podwyższoną eozynofilią.

PIŚMIENICTWO

1. Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J. et al.: Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *MayoClinProc.*, 2021; 96(10): 2694–2707.
2. Janson C., Bjermer L., Lehtimäki L., Kankaanranta H., Karjalainen J. et al.: Eosinophilic airway diseases: basic science, clinical manifestations and future challenges. *Eur Clin Respir J*, 2022; 9(1): 2040707.
3. Shomali W., Gotlib J.: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.*, 2019; 94: 1149–1167.
4. Prejzner W., Andrzej Hellmann A., Ochrem B.: Zespoły hipereozynofilowe. W: *Interna Szczeklika 2023*, red.: P. Gajewski, R. Jaeschke. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2023, 1884 – 1888.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R. et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 2020; 50(29): 1–464.
6. Gnanasekaran S., Wood J.M., Friedland P.: Eosinophilic oesophagitis: an otolaryngologist's perspective. *Br J Hosp Med (Lond.)*, 2017; 78(6): 338–340.
7. Nakamaru Y., Takagi D., Suzuki M., Homma A., Morita S. et al.: Otolologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurootol.*, 2016; 21(1): 45–53.
8. Musiał J., Jan Sznajd J., Goncerz G., Szczeklik A.: Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. W: *Interna Szczeklika 2023*, red.: P. Gajewski, R. Jaeschke. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2023, 2127–2129.
9. Watanabe R., Hashimoto M.: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med.*, 2023; 12(18): 5996.
10. Klion A.D.: Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 2022; 2022(1): 47–54.
11. Wechsler M.E., Hellmich B., Cid M.C., Jayne D., Tian X. et al.: Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.*, 2023; 151(6): 1415–1428.
12. Khoury P., Akuthota P., Kwon N., Steinfeld J., Roufousse F.: HES and EGPA: Two Sides of the Same Coin. *Mayo Clin Proc.*, 2023; 98(7): 1054–1070.
13. Villa-Forte A.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Postgrad Med.*, 2023; 135(sup1): 52–60.
14. White J., Dubey S.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.*, 2023; 22(1): 103219.
15. Kupryś-Lipińska I., Molińska M., Molińska J., Kuna P.: Mepolizumab w astmie eozynofilowej i w nowych wskazaniach: eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (EGPA), idiopatycznym zespołem hipereozynofilowym (HES) i przewlekłym zapaleniu nosa i zatok obocznych z polipami (CRSwNP). *Terapia Alergologia.*, 2023; 5(424): 74–82.
16. Kupczyk M.: Dupilumab w terapii astmy oskrzelowej. *Terapia Alergologia.*, 2023; 5(424): 84–89.
17. Czerwaty K., Dzaman K., Miechowski E., Godlewska I.: Biological treatment in chronic rhinosinusitis – the current state of knowledge. *Pol Otorhinol Rev.*, 2022; 11(2): 22–28.
18. Jurkiewicz D., Kupczyk M., Brozek-Madry E., Rapijko P.: Biologicals in the treatment of chronic rhinosinusitis – position of the Polish Society of Otorhinolaryngologists – Head and Neck Surgeons and the Polish Society of Allergy experts; *Otolaryngol Pol.*, 2023; 77(2): 1–11.
19. Striz I., Golebski K., Strizova Z., Loukides S., Bakakos P. et al.: New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond.)*, 2023; 137(9): 727–753.
20. Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V., Conti D., De Corso E. et al.: EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. *Rhinology*, 2023; 61(3): 194–202.
21. Gerstaecker K., Ketterer M.C., Jakob T.F., Hildenbrand T.: Real Life Observational Study of Treatment Success of Monoclonal Antibodies for Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Clin Med.*, 2023; 12(13): 4374.

22. Bettiol A., Urban M.L., Dagna L., Cottin V., Franceschini F., et al.: European EGPA Study Group. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.*, 2022; 74(2): 295–306.
23. Albrecht T., Sailer M.M., Capitani F., van Schaik C., Löwenheim H. et al.: Real-world evidence for the effectiveness and safety of dupilumab in patients with CRSwNP after 1 year of therapy. *World Allergy Organ J.*, 2023; 16(5): 100780.
24. Kariyawasam H.H., Chandrasekharan D.P., Jacques T., Stokes P., Dziadzio M. et al.: Biologic treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.*, 2023; 61(2): 98–107.
25. Ortega-Martin L., Betancor D., Barroso B., Valverde-Monge M., Santillan J. et al.: Where Has All the Nasal Polyposis Gone? *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 2021; 31(6): 500–502.
26. Barroso B., Valverde-Monge M., Betancor D., Gómez-López A., Villalobos-Vildas C. et al.: Smell improvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps with monoclonal antibodies: a systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 2023: 0. doi: 10.18176/jiaci.0939. Online ahead of print.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (12.11.2023).
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf (12.11.2023).
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf (12.11.2023).
30. Mullol J., Azar A., Buchheit K.M., Hopkins C., Bernstein J.A.: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: quality of life in the biologics era. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10(6): 1434–1453.e9.
31. Wu Q., Zhang Y., Kong W., Wang X., Yuan L. et al.: Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2022; 183(3): 279–288.
32. Boechat J.L., Silva D., Sousa-Pinto B., Delgado L.: Comparing biologics for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis. *Allergy.*, 2022, 77: 1299–1306.
33. Cai S., Xu S., Lou H., Zhang L.: Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10(7): 1876–1886.e7.
34. Wangberg H., Spierling Bagsic S.R., Osuna L., White A.A.: Appraisal of the Real-World Effectiveness of Biologic Therapies in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10(2): 478–484.e3.
35. Chen J., Wang H., Zhang C., Shi L., Zhang Q. et al.: Comparative short-term efficacy of endoscopic sinus surgery and biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Clin Transl Allergy.*, 2023; 13(6): e12269.
36. Tiotiu A., Mendez-Brea P., Ioan I., Romero-Fernandez R., Oster J.P. et al.: Real-Life Effectiveness of Benralizumab, Mepolizumab and Omalizumab in Severe Allergic Asthma Associated with Nasal Polyps. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2023; 64(2): 179–192.
37. Chan R., RuiWen Kuo C., Lipworth B.: Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020; 8(5): 1714–1716.
38. De Prado Gomez L., Khan A.H., Peters A.T., Bachert C., Wagenmann M. et al.: Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design. *Am J Rhinol Allergy.*, 2022; 36(6): 788–795.
39. Fokkens W.J., Mullol J., Kennedy D., Philpott C., Seccia V. et al.: Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. *Allergy.*, 2023; 78(3): 812–821.
40. Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R., Robson J.C., Craven A. et al.: 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2022; 81(3): 309–314.
41. Sokolowska B., Szczeklik W., Wludarczyk A., Kuczia P.P., Jakiela B.A. et al.: ANCA-positive and anca-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (egpa): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish centre. *Clin Exp Rheumatol.*, 2014; 32(3 Suppl. 82): S41–S47.
42. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A. et al.: Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J of immunopath and pharmacol.*, 2016; 29: 151–159.
43. Seccia V., Baldini C., Latorre M., Gelardi M., Dallan I. et al.: Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2018; 175: 61–69.
44. Groh M., Pagnoux C., Baldini C., Bel E., Bottero P. et al.: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.*, 2015; 26: 545–553.
45. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., Khoury P., Klion A. et al.: Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.*, 2017; 376: 1921–1932.
46. Requena G., van den Bosch J., Akuthota P., Kovalszki A., Steinfeld J. et al.: Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10(8): 2125–2134.
47. Agudo M., Santos F., Teixeira Reis A., Moura P., Marques S.: Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: A Case Report. *Cureus.*, 2023; 15(6): e39964.
48. Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E., Wardlaw A.J., Klion A.D. et al.: Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.*, 2020; 146(6): 1397–1405.
49. Gleich G.J., Roufosse F., Chupp G., Faguer S., Walz B. et al.: HES Mepolizumab Study Group. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2021; 9(12): 4431–4440.e1.
50. Massironi S., Mulinacci G., Gallo C., Elvevi A., Danese S. et al.: Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells.*, 2023; 12(20): 2473.
51. Biedermann L., Straumann A., Greuter T., Schreiner P.: Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol.*, 2021; 43: 319–335.
52. Horvath A., Bartuzi Z., Szczepanek M.: Eozynofilowe zapalenie przełyku. W: *Interna Szczeklika 2023.* red.: P. Gajewski, R. Jaeschke. *Medycyna Praktyczna, Kraków 2023, 1023–1026.*
53. Grando M., De Pauli S., Miotti G., Balbi M., Zeppieri M.: Adult eosinophilic esophagitis and advances in its treatment. *World J Methodol.*, 2023; 13(3): 59–66.
54. Greuter T., Straumann A.: Medical algorithm: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in adults. *Allergy.*, 2020; 75(3): 727–730.
55. Fujiwara Y.: Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol.*, 2020; 55(9): 833–845.
56. Gonsalves N.P., Aceves S.S.: Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.*, 2020; 145(1): 1–7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.011.
57. Dutta P., Shah-Riar P., Bushra S.S., Haque S.N., Rafa Z.I. et al.: Recent Trends in the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Cureus.*, 2023; 15(8): e43221.
58. Lam A.Y., Ma C., Lee J.K., Bredenoord A.J.: Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life? *Curr Opin Pharmacol.*, 2022; 63: 102183.
59. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H., Hirano I., Chehade M. et al.: Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.*, 2022; 387: 2317–2330.

Table of content: <https://otorhinolaryngologypl.com/issue/15809> Tables: 4 Figures: – References: 59

Copyright: Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.



The content of the journal „Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).
The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Corresponding author: Magdalena Arcimowicz (ORCID: 0000-0002-1190-3366); Katedra i Klinika Otorinolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa; e-mail: arcilena@gmail.com, marcimowicz@wum.edu.pl

Cite this article as: Arcimowicz M.: Eosinophilic diseases in otorhinolaryngological practice – what is worth to know about new treatment options; Pol Otorhino Rev 2023; 12 (4): 1–11; DOI: 10.5604/01.3001.0054.0854
