

Syndrom Churg-Straussově

MUDr. Monika Žurková¹, prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.¹, MUDr. Kateřina Musilová²

¹Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP Olomouc

²Ústav patologie LF UP Olomouc

Syndrom Churg-Straussově je velmi vzácné onemocnění, jehož incidence se odhaduje na 2,4/1 000 000, častěji postihuje muže. Obvykle probíhá ve třech fázích. První je charakterizována alergickými projevy, alergickou rinitidou s nosními polypy a bronchiálním astmatem. Ve druhé fázi se objevuje eozinofilie v krvi a tkáních, v oblasti respiračního systému jsou popisovány eozinofilní plicní infiltráty, pleurální výpotek charakteru exsudátu s vysokým počtem eozinofilů, v oblasti zažívacího traktu je to eozinofilní gastroenteritida. Třetí fáze je stadiem systémové vaskulitidy s projevy poškození jednotlivých orgánů. V laboratorních nálezech bývá vysoká sedimentace, vysoká hladina IgE, anémie, pozitivní revmatoidní faktor, častá je eozinofilie přesahující $1,5 \times 10^9$. Z autoprotilátek jsou charakteristickým nálezem ANCA. Většinou se jedná o p-ANCA (perinukleární) protilátky, méně často o typ c-ANCA (cytoplazmatické). Histologicky je syndrom charakterizován nekrotizující vaskulitidou malých a středních cév, granulomy a infiltrací tkáně eozinofily. Základem léčby je podávání kortikosteroidů v dávce Prednison 40–60 mg/den, obvykle v kombinaci s jinými imunosupresivy. V současnosti pět let přežívá díky kombinované léčbě více než 75 % nemocných. V kazuistické části je prezentováno onemocnění 38letého muže s intersticiálním plicním procesem. Diagnóza byla určena pomocí histologie z VATS biopsie a podpořena typickými klinickými, laboratorními a radiologickými nálezy. Trvalá léčba kortikoidy byla úspěšná.

Klíčová slova: syndrom Churg-Straussově, ANCA protilátky, diagnostika, léčba.

Churg-Strauss syndrome

Churg-Strauss syndrome is a very rare disease. The incidence is about 2.4/1,000,000 and men are involved more frequently. It usually has three phases. The first phase is characterized by allergic manifestations, allergic rhinitis, nasal polyps, and bronchial asthma. In the second phase, eosinophils appear in the blood and tissues; in the respiratory system eosinophilic lung infiltrates and pleural effusion, mostly exudate, with a high eosinophil count are described, in the gastrointestinal tract eosinophilic gastroenteritis occurs. The third phase is the stage of systemic vasculitis with manifestations of individual organ damage. The biochemical markers include high erythrocyte sedimentation rate, high level of IgE antibodies, anaemia, and a positive rheumatoid factor. An eosinophil count above 1.5×10^9 in the peripheral blood is very common. ANCA antibodies are a typical finding. Mostly, they include p-ANCA (perinuclear) autoantibodies, less frequently c-ANCA (cytoplasmic). Histopathological findings are characterized by necrotising vasculitis of small and medium vessels, granulomas, and infiltration of tissue by eosinophils. The mainstay of treatment are glucocorticoids, namely prednisone in a dose of 40–60 mg/day, usually in combination with other immunosuppressive drugs. At present, more than 75% of patients can survive 5 years thanks to combination therapy. In the case report section, a case of a 38-year-old man with interstitial lung disease is presented. The diagnosis was made by histology from VATS biopsy and supported by typical clinical, laboratory, and radiological findings. Continuous therapy with steroids was successful.

Key words: Churg-Strauss syndrome, ANCA antibodies, diagnostics, treatment.

Interní Med. 2009; 11(10): 463–465

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1951 Švédy Jakobem Churgem a Lotte Straussovou, kteří jej charakterizovali jako granulomatózní variantu nodózní polyartritidy (tzv. nekrotizující vaskulitida s extravaskulárními nekrotizujícími granulomy různého stadia) s výraznými eozinofilními infiltráty ve stěně cév i perivaskulární tkáni. Na rozdíl od nodózní polyartritidy však syndrom postihuje spíše cévy malého kalibru a klinicky souvisí s astma bronchiale (1). Jedná se o velmi vzácné onemocnění, jehož incidence se odhaduje na 2,4/1 000 000. Postihuje převážně dospělé, nejčastěji mezi 40–50 lety, lehce vyšší vyskyt je u mužského pohlaví.

Klinické příznaky

Onemocnění typicky probíhá ve třech fázích. První je charakterizována alergickými projevy, jmenovitě alergickou rinitidou s nosními

polypy a bronchiálním astmatem. Proto jsou nemocní nejprve většinou léčeni pneumology nebo alergology. Astmatické projevy se nemusí lišit od běžného astmatu, ale objevují se atypicky ve vyšším věku. Nekrotické léze v oblasti horních dýchacích cest jsou neobvyklé. Ve druhé fázi se objevuje eozinofilie v krvi a ve tkáních s eozinofilními plicními infiltráty, ty mohou vymizet spontánně nebo při léčbě kortikoidy, bývají také popisovány plicní nodulace, které nemají tendenci k rozpadu. Pleurální výpotek se objevuje v jedné třetině případů a má charakter exsudátu s vysokým počtem eozinofilů. V oblasti zažívacího traktu se může onemocnění manifestovat eozinofilní gastroenteritidou. Třetí fáze je stadiem systémové vaskulitidy a je charakterizována celkovými projevy: únavností, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů. Srdce bývá posti-

ženo u poloviny nemocných, postižení koronárních tepen se projevuje syndromem anginy pectoris, srdečním selháním, vzácně i náhlou smrtí. Častým echokardiografickým nálezem je mitrální regurgitace a hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek. Nervový systém bývá postižený v šedesáti procentech případů, většinou se jedná o periferní neuropatii. Postižení CNS je vzácné a projevuje se psychickými změnami, epilepsií, mozkovým infarktem či krvácením. Ledviny jsou postiženy až v polovině případů, nacházíme změny v močovém sedimentu, hematurii, proteinurii, známky renální insuficience se sekundární hypertenzí. Histologický nález odpovídá fokální segmentální glomerulonefritidě. V oblasti gastrointestinálního traktu se syndrom Churg-Straussově může projevit vaskulitidou mezenterických cév nebo eozinofilní infiltrací střevní stěny vedoucí k ischemii, nekróze, sliznič-

Tabulka 1. Kritéria American College of Rheumatology pro syndrom Churg-Straussově

Kritérium	Senzitivita (%)	Specifická (%)
Astma	100	96,3
Eozinofilie větší než 10%	95	96,3
Neuropatie	75	79,8
Plicní infiltráty	40	92,4
Postižení paranazálních dutin	85,7	79,3
Extravaskulární eozinofilie	81,3	84,4

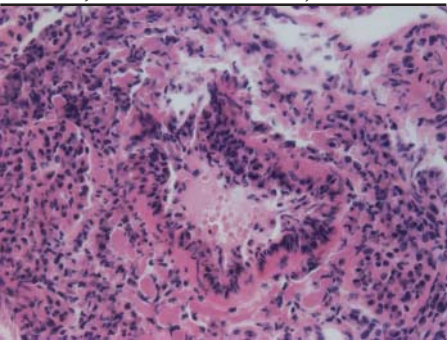
ním ulceracím, perforaci střeva, krvácení nebo ileóznímu stavu. Z kožních projevů nacházíme purpuru a podkožní noduly. Časté je rovněž postižení svalů a kloubů. Průměrný interval mezi začátkem astmatu a projevy vaskulitidy je 3 roky, pokud je interval kratší, bývá to spojováno s nepříznivou prognózou (2, 3).

Přítomnost čtyř nebo více z těchto šesti kritérií značí diagnózu CSS s 85% senzitivitou a 99,7% specifitou (4).

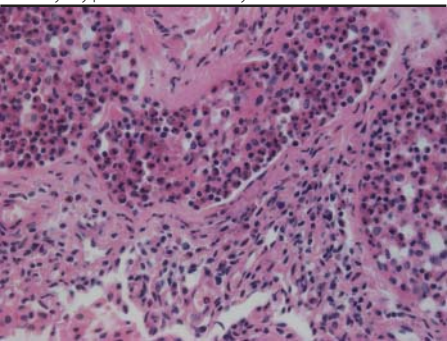
Laboratorní nálezy

Nespecifickým laboratorním nálezem bývá vysoká sedimentace, vysoká hladina IgE, anemie a pozitivní revmatoidní faktor. Typickým laboratorním nálezem je eozinofilie v diferenciálním obraze přesahující 1,5x10⁹. Vysoký počet eozinofilů je prokazatelný i v tekutině získané bronchoalveolární laváží. Z autoprotilátek jsou charakteristickým nálezem ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, které se vyskytují u 55–67 % případů. Většinou se jedná o p-ANCA (perinuk-

Obrázek 1. Cévy plicního parenchymu – obraz nekrotizující eozinofilní vaskulitidy



Obrázek 2. Obraz eozinofilní pneumonie – alveoly vyplněné eozinofily



leární protilátky proti myeloperoxidáze), méně často o typ c-ANCA (cytoplasmatické protilátky proti proteináze 3) (3). Histologicky je syndrom charakterizován nekrotizující vaskulitidou malých a středních cév, granulomy a infiltrací tkáň eozinofily. Granulomy mívají většinou 1 mm v průměru i více, jejich centrum je složeno s eozinofilů a obklopené radiálně uloženými makrofágy a epitelioidními buňkami. V zánětlivém stadiu nacházíme v granulomech zmnožené polymorfonukleáry a lymfocyty, ty však mizí ve fázi hojení (5).

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnóze syndromu Churg-Straussově je nutno odlišit ostatní vaskulitidy malých cév, a to jednak ANCA negativní imunokomplexové vaskulitidy, jako je Schönlein-Henochova purpura, esenciální kryoglobulinemická vaskulitida, lupusová vaskulitida, vaskulitida u sérové nemoci a parainfekční vaskulitidy. Syndrom Churg-Straussově je odlišitelný od těchto onemocnění asociací s astmatem, eozinofilii ve tkáních i v periferní krvi a laboratorním nálezem ANCA protilátek. Syndrom Churg-Straussově se nálezem tkáňové eozinofilie do značné míry překrývá s hypereozinofilním syndromem. Odlišení napomůže klinický obraz, prodromální astma a laboratorní pozitivita ANCA protilátek. Klinické symptomy jako dušnost či kašel jsou u hypereozinofilního syndromu způsobeny buď srdečním selháním, nebo tromboembolickou nemocí. V diferenciální diagnostice postižení ledvin se syndrom Churg-Straussově odlišuje od ostatních vaskulitid malých cév histologickým nálezem pauciimunní glomerulonefritidy (6).

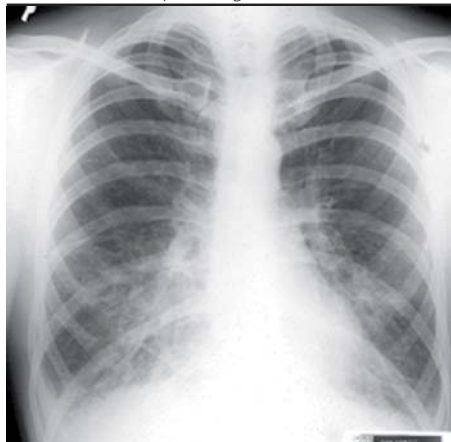
Léčba

Obecně lze léčbu ANCA pozitivních vaskulitid rozdělit na léčbu indukční, jejímž cílem je navodit remisi onemocnění, a léčbu udržovací, jejímž cílem je remisi udržet, resp. předejít vzniku relapsů onemocnění (7). Relapsy onemocnění se někdy rozdělují na velké s poškozením plic (např. plicní hemoragie či infiltrace) nebo ledvin (zhoršení renálních funkcí) a na relapsy malé charakterizované např. jen teplotou, vzestupem CRP, zvý-

šením titrů ANCA nebo kožními změnami. Velké relapsy jsou zpravidla léčeny léky používanými v indukční léčbě, zatímco malé relapsy mohou být léčeny jen zvýšením dávek léků, které jsou používány v léčbě udržovací (8). Základem léčby je podávání kortikosteroidů obvykle v dávce prednison 1 mg/kg/den, po měsíci podávání jsou tyto vysoké dávky postupně snižovány, takže na konci třetího měsíce léčby pacienti neužívají více než 20 mg prednisonu/den. U pacientů s multiorgánovým postižením a s nepříznivými prognostickými faktory lze využít intravenózní podání vysokých dávek kortikoidů (metylprednison 15 mg/kg/den po dobu 3 dnů) a následně přechodem na p.o. kortikosteroidy (prednison 40–60 mg/den). Někteří autoři doporučují rutinní použití cyklofosfamid u všech pacientů se syndromem Churg-Straussově.

Při srovnání postavení cyklofosfamid u léčbě ostatních nekrotizujících vaskulitid není benefit jeho podávání u syndromu Churg-Straussově zvláště při vědomí toxicity tak jednoznačný a je spíše indikován u kortikorezistentních forem onemocnění se závažným multiorgánovým postižením (9). Cyklofosfamid lze podat buď kontinuálně perorálně (vstupní dávka 2 mg/kg), nebo pulzně intravenózně 10 mg/kg v čtyřtýdenních intervalech po dobu 3–6 měsíců. Pulzní podání cyklofosfamid by mělo být méně toxické (s menším rizikem rozvoje leukopenie, nižším výskytem infekcí), ale není jasné, zda je srovnatelně účinné jako kontinuální perorální režim (10). V udržovací léčbě se pokračuje v podávání kortikosteroidů v dávce prednisonu 5–10 mg/den a cyklofosfamid bývá nahrazen méně toxickým azathioprinem (2 mg/kg/den) (8). V udržovací léčbě mohou být použita i jiná imunosupresiva – metotrexát (11), mykofenolát mofetil (12) či cyklosporin A (13). U multiorgánového postižení refrakterního na kombinovanou léčbu se jako efektivní ukázalo podání vysokodávkovaných imunoglobulinů (14) nebo interferonu α (15). Podle jednotlivých kazuistických sdělení byla s úspěchem použita anti-TNFα terapie, konkrétně infliximab a etanercept v léčbě refrakterních forem onemocnění (16). Rituximab (anti-CD20) podaný u nemocných s refrakterní nebo relabující formou ANCA pozitivních vaskulitid navodil remisi u 14 z 15 nemocných (17).

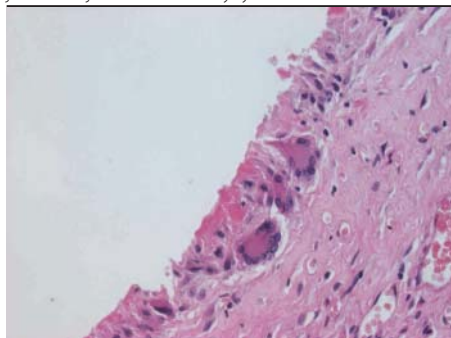
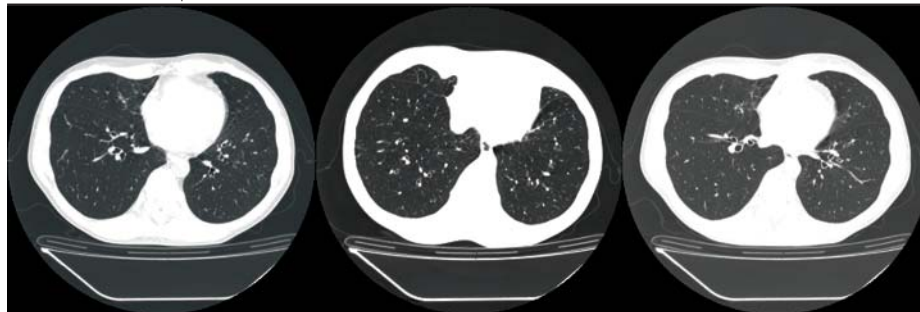
Před zavedením kortikoidů umírala polovina pacientů do 3 měsíců od prvních projevů vaskulitidy a 5 let přežívalo méně než 5 % pacientů. Neléčená ANCA pozitivní vaskulitida je tedy onemocněním smrtelné, svou prognózou srovnatelné s hematologickými malignitami. V současnosti přežívá pět let díky kombinované léčbě více než 75 %

Obrázek 3. Vstupní skiagram hrudníku

nemocných. Nejčastější příčinou smrti v akutní fázi onemocnění je infarkt myokardu nebo srdeční selhání. Výskyt pozdních relapsů nemoci je možný, ale není tak častý jako u jiných vaskulitid (8).

Kazuistika

Uvádíme případ 31letého muže, který byl na Kliniku plicních nemocí a tuberkulózy FN v Olomouci přijatý k vyšetření pro nález diseminace plicní. Subjektivně udával astmoidní obtíže, ponámahovou dušnost, kašel bez expektorace, intermitentní subfebrilie. Již dříve byla zjištěna pozitivita revmatoidního faktoru (RF), eozinofilie v krvi a opakovaný výskyt fluidotoraxu. Pacient byl nekuřák, bez závažné vedlejší diagnózy. Fyzikálně bylo na plicích slyšitelné sklípkové dýchání, při hlubokém inspiriu piskoty, vrzoty difúzně, ostatní fyzikální nález bez patologie. V době přijetí byl na skiagramu hrudníku nález bilaterální plicní diseminace. Z výsledků laboratorních vyšetření uvádíme: FW 17/53, Ko + diff: leu 13,5, ery 4,9, Hb 156 g/l, HTK 0,46, MCV 94,5, trombo 334, diff: ly 18%, mo 8%, eo 57%, ba 1%. Základní biochemické vyšetření krve včetně hodnot krevních plynů v normě. Imunologické vyšetření: ANA, ENA, ANCA negativní, RF 588 IU/ml sILR2 703 kU/l, SACE v normě. Parazitologické vyšetření stolice negativní. Spirometrie: (IVC 62%, FEV1 42%, FEV1/IVC 65%, RV 159, TLC 85%)

Obrázek 5. Sliznice bronchu (bronchiectázie) s edémem a drobným granulomem, přítomny jsou vícejaderné histiocyty**Obrázek 4.** HRCT plic

těžká porucha ventilace obstrukční se snížením VC, středně těžce zvýšený RV, těžká hyperinflace. DLCO 91% – difuze v normě.

Bronchoskopicky bylo patrné zahlenění, překrvené sliznice bez predilekce, bronchy byly volné. Cytologie bronchoalveolární tekutiny (BALT) prokazuje vysoce aktivní eozinofilní alveolitidu: eozinofily 67%, makrofágy 29%, lymfocyty 3%, neutrofily 0%. Imunologické vyšetření BALT ukázalo následující zastoupení buněk: CD3 48%, CD4 15%, CD8 35%, CD19 4%, IRI 0,429. Výsledek transbronchiální biopsie plic prokazuje fokální hypersenzitivní pneumonitidu, chronickou alergickou bronchitidu, nález ale nesplňoval diagnostická kritéria pro vaskulitidu typu syndromu Churg-Straussové. S přihlédnutím k nejednoznačnému histologickému výsledku byl nemocný indikován k provedení VATS biopsie plic. Z většího vzorku plicní tkáně byl již histologicky potvrzen syndrom Churg-Straussové.

Byla zahájena kortikoterapie v iniciální dávce 40 mg prednisonu s postupným poklesem na udržovací dávku 20 mg, kterou pacient užívá nadále ambulantně. Došlo k normalizaci ventilačních parametrů. Kontrolní HRCT plic je bez jednoznačných ložiskových změn či infiltrací.

Závěr

V našem sdělení jsme chtěli shrnout poznatky o syndromu Churg-Straussové a dokumentovat diagnostický a léčebný postup na vlastním kazuistickém případě. Na syndrom Churg-Straussové by měl pneumolog nebo alergolog myslet u pacientů s přetrvávajícími astmoidními obtížemi, po nastavení inhalační léčby zvláště když se objeví eozinofilie a systémové projevy. Je vhodné provést vyšetření ANCA protilátek a biopsii postiženého orgánu. Léčba nemocných se syndromem Churg-Straussové by měla probíhat v podmínkách mezioborové spolupráce.

Literatura

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27: 277–301.

2. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78: 26–37.
3. Bečvář R, Tesař V, Rychlík I. Vaskulitidy v klinické praxi, diagnostika a terapie. MEDPRINT 1994; 90–94.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–1100.
5. Pekárek Z, Fila L, Marel M. ANCA pozitivní vaskulitidy. *Stud Pneumol Phtiseol.* 2000; 60: 157–162.
6. Imboden J, Hellmann D, Stone H. Current Rheumatology Diagnosis and Treatment. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2004; 263–265.
7. Jayne D. Current attitudes to the therapy of vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003; 231–239.
8. Tesař V. Terapie ANCA pozitivní systémové vaskulitidy. 287–289 In: Pavelka K. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha, Grada Publishing, 2005: 434 s.
9. Lanham JG, Churg J. Churg-Strauss syndrome. In: *Systemic Vasculitides*, edited by Churg A, Churg J, New York, Igaku-Shoin, 1991: 101–120.
10. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1835–1844.
11. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg Strauss syndrome-successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22 (6 Suppl 36): S52–61.
12. Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, et al. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 598–600.
13. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 2074–2076.
14. Hamilos DL, Christensen J. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 823–824.
15. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129: 370–374.
16. Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 25–35.
17. Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 179–185.

MUDr. Monika Žurková

Klinika plicních nemocí a TBC FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
moni.zurkova@seznam.cz