

# Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (dawniej zespół Churga-Strauss)

## – astma z eozynofilią pod specjalnym nadzorem

prof. dr hab. n. med.  
**Elżbieta Wiatr**

dr n. med.  
Justyna Fijolek

III Klinika Chorób Płuc, Instytutu  
Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n.  
med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

### D I A G N O S T Y K A

## Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Asthma with eosinophilia under the special supervision

### S U M M A R Y

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss syndrome) is peculiar diseases which belongs to primary ANCA-related systemic vsculitis and to hypereosinophilic disorders. Both vessel inflammation and eosinophilic infiltration are suspected to contribute to organ damage, but .clinical presentations are heterogeneous and respective roles of vasculitis and hypereosilnophilia in the disease process are not well understood. EGPA is rare disease with incidence of 0, 3 to3, 7 new cases per milion but among the asthmatic population the EGPA incidence is higher ranging from 34 to 67cases per milion. Asthma well established and prominent clinical hallmark of EGPA precedes systemic vasculitis for mean 9 years. The second eosinophilic phase is characterized by peripheral eosinophilia and lung, cardiac and gastrointestinal involvement. Third vasulitic phase is heralded by constitutional symptoms (e.g. fever, weight loss, fatigue) and often by apparently paradoxical improvement of asthma. Symptoms of organ involvement appeared with different frequency. Mononeuritis multiplex, pupura and gastrointestinal symptoms are most frequent. Renal involvement and alveolar capilaritis are is associated with ANCA positivity and and in patients with severe cardiac syptoms ANCA were detected very rare. In a previously asthmatic patients, constitutional symptoms in conjunction with eosinophilia, should alert the clinician to a possible EGPA flare.

**Eozynofiliwa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga Strauss) jest szczególną chorobą należąca do pierwotnych zapaleń naczyń związanych z obecnością ANCA oraz do hipereozynofilii. Zarówno zapalenie naczyń jak i naciekanie przez aktywne eozynofile wydają się uczestniczyć w uszkodzeniu narządów. Podstawowym objawem jest astma, która wyprzedza o około 9 lat rozpoznanie procesu zapalenia naczyń. Druga faza charakteryzuje się przez eozynofilię obwodową oraz naciekanie płuc, serca i układu pokarmowego. Trzecia faza (zapalenie naczyń) często manifestuje się objawami ogólnymi**

**(gorączka, utrata masy ciała, osłabienie) i, paradoksalnie, osłabieniem natężenia astmy. Objawy uszkodzenia narządów występują z różną częstością. Najczęściej obserwowano zajęcie nerwów obwodowych (porażenie n. strzałkowego), objawy skórne (plamica, guzki), zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz najpoważniejsze objawy ze strony nerek, którym częściej towarzyszy obecność ANCA oraz objawy ze strony serca.**

Wiatr E.: Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Alergia, 2015, 1: 12-15

Kwasochłonne zapalenie naczyń z ziarniniakowatością (Eosinophilic Granulomatosis and Polyangiitis-EGPA) (dawniej zespół Churga Strauss) jest rzadką chorobą zaliczaną do pierwotnych zapaleń naczyń i do zespołu kwasochłonnych zapaleń płuc (1, 2).

Zespół ten wyodrębnili Jacob Churg i Lotte Strauss w 1951r na podstawie obserwacji klinicznej 13 chorych, na astmę z uderzająco jednorodnym obrazem klinicznym obejmującym gorączkę i eozynofilię oraz objawy niewydolności serca, uszkodzenia nerek i obwodową neuropatię. Badanie mikroskopowe przeprowadzone w 9 autopsyjnych przypadkach wykazało podobny obraz: nacieki kwasochłonne w tkance łącznej otaczającej naczynia oraz martwicze i ziarniniakowe zmiany naczyniowe w większości narządów (3). Cechy patomorfologiczne sprecyzowane jako bogatokwasochłonne i ziarniniakowe zapalenie dotyczące często układu oddechowego oraz martwicze zapalenie naczyń małego i średniego kalibru, w połączeniu z objawami klinicznymi współistnienia astmy i eozynofilii > 10% lub powyżej 1500 komórek /ml stały się podstawą definicji EGPA (1, 4).

W Europie zapadalność ocenia się na 0, 3-3, 7/mln osób, a chorobowość na 10, 7-14/mln mieszkańców (5). Wydaje się, że choroba jest zbyt rzadko rozpoznawana z powodu restrykcyjnych kryteriów patomorfologicznych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na chorych na astmę, wśród których EGPA występuje dużo częściej (34-67/mln) niż w pozostałej populacji (6, 7). Choroba może ujawnić się w każdym wieku ale w analizowanych grupach średnia wynosi 48 lat. Nie stwierdza się dominacji płci.(8)

## **Etiologia**

Etiologia pozostaje nieznana. Patogeneza bazuje na obserwacji klinicznej i nie jest dokładnie poznana ale nie ulega wątpliwości, że jest złożona. Dominują objawy nadmiernej aktywności układu Th2 (9, 10, 11). We wczesnym stadium choroby dochodzi do aktywacji komórek CD4Th2 z nadmiernym wydzielaniem IL-4 i IL-13 (12). W II fazie obserwuje się zwiększone wydzielanie IL-5, która odpowiada za nadmierną produkcję i aktywność eozynofiliów oraz opóźnienie ich apoptozy. Eozynofile są prawdopodobnie głównymi komórkami efektorowymi, ich liczba koreluje z aktywnością choroby. Komórki te produkują białka cytotoksyczne odpowiedzialne m.in. za skurcz oskrzeli, zjawiska nadkrzepliwości czy zaburzenia neurologiczne. W ostatnich latach wykazano, że eozynofile wydzielają IL-25, która jest potencjalnym czynnikiem wzmacniającym odpowiedź Th2 (13). Oprócz dominującej roli Th2, również TH1 wykazuje zwiększoną aktywność w postaci produkcji IFN-g i rozpuszczalnego receptora IL-2 (które mogą mieć udział w formowaniu ziarniniaków) oraz nadmiaru IL-17 (12). Dowodem na udział odpowiedzi humoralnej jest obecność p-ANCA (przeciwciała skierowane p/ mieloperoksydazie) wykrywane u około 30-40% chorych oraz nadmiar IgE i IgG4, a także pośrednio dobra odpowiedź na leczenie rytuksymabem, który blokuje CD20 (10, 11, 14).

**Klasyczny zespół EGPA obejmuje 3 fazy:**

**1. prodromalna, manifestująca się chorobami o podłożu atopowym (np alergiczny nieżyt nosa) oraz astmy, która ujawnia się około 35 r.ż.,**

**2. faza eozynofilii obwodowej i tkankowej głównie w płucach i przewodzie pokarmowym,**

**3. faza objawów narządowych spowodowanych martwiczym zapaleniem naczyń z naciekami kwasochłonnymi**

Ten klasyczny schemat nie zawsze ma miejsce. Niekiedy poszczególne etapy (stadia) mogą się nakładać lub pojawiać w innej kolejności (np. astma po ujawnieniu zapalenia naczyń (15).

Chorzy na EGPA chorują zwykle od dzieciństwa na alergiczny nieżyt nosa często z polipami, zapalenie spojówek, czy atopowe zapalenie skóry, mogą manifestować alergiczne reakcje polekowe. U ponad 90% chorych występuje astma, której pojawienie się wyprzedza o około 9 lat rozpoznanie EGPA (8, 15, 16).

Obecność astmy wywołała powstanie hipotezy, że elementem wyzwalającym EGPA może być odpowiedź zapalna na inhalowany antygen (17). Dodatkowym argumentem było zwiększone stężenie IgE i kompleksy zawierające IgE wykrywane u części chorych na EGPA. Podejrzewano, że EGPA może być zapaleniem naczyń o podłożu alergicznym indukowanym kompleksami immunologicznymi. Również objawy poprzedzające jak zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy, czy pokrzywka, z pozoru o charakterze atopowym, wydawały się przemawiać za etiologią alergiczną. Ale potwierdzono ją tylko u 1/3 chorych na EGPA (18), co sugeruje udział innych mechanizmów patogentycznych.

## Astma

Astma w przebiegu EGPA charakteryzuje się odrębnymi cechami, tak, że obecnie rozważa się zatwierdzenie genotypu astmy o przebiegu obserwowanym w EGPA (11, 19, 20).

- Jest to astma o późnym początku, stosunkowo ciężkim przebiegu (1/3-1/2 chorych wymaga systemowej sterydoterapii, czasem anty-IgE).
- Poza tym nie obserwuje się w jej przebiegu tendencji do sezonowych zaostrzeń.
- Podłoże alergiczne wykrywa się tylko u około 30%, a więc znacznie rzadziej niż w astmie ogólnie (70%).
- Często towarzyszą jej objawy alergiczne ze strony górnych dróg oddechowych w postaci alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, polipów lub zapalenia zatok oraz eozynofilia.
- Mimo, że sama choroba (EGPA) dość dobrze odpowiada na systemowe glikokortykosterydy (SGKS), to objawy astmy pozostają i często (70%) wymagają przewlekłego ich stosowania (21).

Należy zaznaczyć, że EGPA występuje u chorych na astmę z taką samą częstością niezależnie od tego, czy byli uprzednio leczeni (włącznie z lekami antyleukotrienowymi), czy nie (9).

U większości chorych (70%), po około 4-5 latach trwania i nasilania się objawów astmy pojawia się hipereozynofilia obwodowa (>1500 komórek w ml), i tkankowa (eozynofilia obwodowa stanowi 1% puli eozynofilów ustrojowych). Nacieki kwasochłonne dotyczą różnych narządów, głównie płuc i przewodu pokarmowego, co może przebiegać bezobjawowo. Nacieki w płucach nie są objawem swoistym, w EGPA obserwuje się je u około 85% chorych, a u 20% chorych towarzyszy im eozynofilowy płyn w opłucnej. Na

tym etapie bardzo trudno jest ustalić rozpoznanie. Wykrycie zmian w badaniu TKWR klatki piersiowej o charakterze nacieków kwasochłonnych u chorego na astmę, z eozynofilią obwodową może odpowiadać przewlekłemu kwasochłonnemu zapaleniu płuc (CEP), które jest częstszą przyczyną w/w zjawisk niż EGPA. Na szczęście leczenie zarówno CEP jak i EGPA w fazie II polega na podawaniu kortykosteroidów. Chorzy ci wymagają jednak skrupulatnej obserwacji, ponieważ w przypadku EGPA następnym etapem jest kwasochłonne martwicze zapalenie naczyń. Często pierwszym objawem fazy naczyniowej są systemowe objawy ogólne w postaci gorączki, zmęczenia, osłabienia, utraty masy ciała.

U chorego na astmę narastająca eozynofilia obwodowa powinna być sygnałem alarmowym w kierunku kwasochłonnego ziarniniakowego zapalenia naczyń (9).

## Objawy narządowe w przebiegu EGPA

Zbiornicze zestawienia dotyczące częstości występowania objawów narządowych świadczą o dużym zróżnicowaniu (8, 9, 10, 11, 15, 16, 22, 23). Tym niemniej, wśród objawów narządowych związanych z zapaleniem naczyń, najczęściej (w 51-78% przyp.) rozpoznawano neuropatie będące unikalnym objawem wśród innych zespołów zapaleń naczyń głównie w postaci zapalenia wieloogniskowego (mononeuritis multiplex) szczególnie często zapalenie nerwu strzałkowego z opadaniem stopy, następnie – zmiany skórne (49-67%), w tym plamica wyniosła, plamica siatkowata (livedo reticulatis) i guzki.

Najpoważniejsze objawy dotyczące układu sercowo naczyniowego wykrywane u 30-56% chorych są złym czynnikiem rokowniczym i są główną przyczyną wczesnych zgonów w przebiegu EGPA (11, 23, 24, 25, 26).

Zajęcie serca występuje we wczesnych fazach choroby i jest ściśle związane z narastaniem eozynofilii. Aktywne eozynofile produkując toksyczne białka będące mediatorami zapalenia powodują trwałe uszkodzenie mięśnia serca (3 fazy: martwicza, skrzeplinowa i zwłóknieniowa) prowadząc w konsekwencji do miokardiomiopatii rozstrzeniowej i ciężkiej niewydolności serca (27). Martwicze zapalenie naczyń wieńcowych prowadzi do niedokrwienia mięśnia serca i zawału. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, kwasochłonne zapalenie trzustki i jelit obserwowano u 8-59%, zajęcie nerek jest rzadsze, wykrywane z bardzo różną częstością (8-80%). Natomiast nacieki w płucach obecne u 27-72% chorych nie zawsze są związane z zapaleniem naczyń, mogą być spowodowane tylko naciekaniami miąższu płuc przez eozynofile (8, 9, 10, 11, 16).

## Fenotypy EGPA

U chorych na EGPA obecne są pANCA. W różnych badaniach wykrywano je z różną częstością od 30-40% (8, 16, 24, 25). U chorych na EGPA hospitalizowanych w oddziałach płucnych ANCA wykrywa się u bardzo nielicznych pacjentów (0-12.5%). Natomiast w oddziałach nefrologicznych ANCA są wykrywane u 90-100% chorych (24). Fakty te były przyczynkiem do wyodrębnienia w 2005 r. 2 fenotypów EGPA. Chorzy z obecnością ANCA wykazywali istotnie częściej zajęcie nerek (szczególnie w przebiegu gwałtownie przebiegającego kłębkowego zapalenia nerek), krwawienie pęcherzykowe, plamicę i zapalenie nerwów. W wycinkach pobranych z zajętych narządów stwierdzano martwicze zapalenie naczyń lub martwicze zapalenie kłębków nerkowych. Chorzy, u których nie wykryto ANCA częściej wykazywali objawy sercowe, a w wycinkach z narządów dominowały nacieki kwasochłonne o lokalizacji okołonaczyniowej (24, 25).

Obecnie zaproponowano aby fenotyp z obecnością ANCA nazwać naczyniowym–vasculitic, natomiast bez obecności ANCA - fenotypem tkankowym–tissular (28).

Rozpoznanie EGPA pozostaje w zasadzie kliniczne. Wielu autorów wykazało że udowodnienie zapalenia naczyń i ziarniniakowego zapalenia kwasochłonnego jednocześnie jest w zasadzie nieosiągalne (29). W większości opisywanych grup odsetek rozpoznań histologicznych dotyczących przynajmniej jednego elementu waha się od 30 do 76% (8, 16, 22, 24, 25). Tak więc EGPA zwykle jest rozpoznawane w momencie wystąpienia objawów zapalenia naczyń (wielogniskowe zapalenie nerwu, plamica wyniosła) w obecności objawów ogólnych i eozynofilii u chorych na astmę. Eozynofilia i ANCA uzupełniają diagnozę, a potwierdzenie biopsją jest konieczne u mniejszości chorych.

Należy jednak podkreślić, że mimo, że nie jest to obecnie obowiązkowe, jednak badanie histologiczne stanowi wartościowe potwierdzenie rozpoznania EGPA. Najczęściej udawało się uzyskać potwierdzenie, że skóry (67%), nerwu (65,7%) i mięśni (47,9%) (28).

## Kryteria diagnostyczne EGPA

W 2013 r. odbyła się konferencja ERS CSS Task Force, podczas której opracowano propozycje kryteriów diagnostycznych EGPA.

Podstawą rozpoznania EGPA jest astma lub jej kaszlowy wariant, eozynofilia  $>1,5$  G/L oraz objawy zapalenia naczyń lub surogaty zapalenia naczyń (28). Zalicza się do nich:

- martwicze zapalenie naczyń (potwierdzone biopsją) każdego narządu
- martwicze zapalenie kłębków nerkowych lub z obecnością półksiężyców
- krwawienie do pęcherzyków płucnych
- plamica wyniosła na skórze
- zapalenie nerwu jedno- lub wielogniskowe
- krwimocz z wałeczkami erytrocytarnymi  $>10\%$  erytrocytów dysmorficznych lub krwimocz „+” białkomocz „++”
- zawał serca po wykluczeniu innych przyczyn
- MPO-ANCA lub PR-3 ANCA związane lub nie z co najmniej 1 z n/w systemowych manifestacji
- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie osierdzia (inne niż bezobjawowa umiarkowana obecność płynu w osierdziu)
- choroba nerek (oprócz w/w)
- obwodowa neuropatia
- ból brzucha związany z nudnościami, wymiotami, biegunką
- każda inna manifestacja narządowa lub systemowa ze znacznym naciekaniem eozynofilowym potwierdzonym biopsją
- inne objawy które mogą być związane z eozynofilią (bez potwierdzenia biopsją)

Chorzy z eozynofilią obwodową  $>750$ /mL ze znacznym naciekaniem eozynofilów w materiale z biopsji mogą być włączeni do grupy EGPA nawet jeżeli nie mają potwierdzonego zapalenia naczyń (28)

## Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności niekorzystnych czynników, do których zalicza się wiek  $>65$  lat, zajęcie układu sercowo-naczyniowego, zajęcie nerek z niewydolnością nerek, zajęcie układu nerwowego i pokarmowego(26). Śmiertelność w ciągu 5 lat wśród chorych na EGPA bez w/w obciążeń wynosi 9% , z 1 czynnikiem- 20%, a z 2 i więcej

40%. Generalnie 5-lat przeżywa 89% chorych na EGPA, przy czym dotyczy to 95% chorych z ANCA (+) i 88 % chorych z ANCA (-). Pięcioletni czas do nawrotu wynosi dla całej grupy 65%, przy czym dotyczy to 58% chorych z ANCA(+) i 67% chorych z ANCA(-) (16).

Czynnikami stwarzającymi większe ryzyko nawrotu są obecność ANCA i eozynofilia wstępna <3000 komórek/ml (29).

Natomiast 10 lat bez nawrotu przeżywa 54% chorych bez różnic związanych z obecnością ANCA(16)

## Leczenie

Leczenie chorych bez złych czynników rokowniczych polega na stosowaniu tylko GKS w dawce 1 mg/kg m.c. do czasu ustąpienia eozynofilii, po czym stopniowo zmniejsza się dawkę do dawki, która kontroluje astmę, przy jednoczesnym stosowaniu GKS wziewnych.

Natomiast współistnienie objawów narządowych ze strony serca, OUN, nerek, układu pokarmowego wymaga dołączenia leku immunosupresyjnego najczęściej cyklofosfamidu w dawce 2 mg/ kg m.c (31)

Ponieważ w patogenezie EGPA eozynofile wydają się odgrywać ważną rolę, a za ich proliferację i aktywność odpowiada głównie IL-5, więc podjęto próby stosowania anty-IL-5 mepolizumabu uzyskując zadowalającą odpowiedź w zakresie ciężkości astmy i hipereozynofilii. Jednocześnie zwrócono uwagę, że jakkolwiek stężenie jednego z głównych białek ECP wyraźnie zmniejszyło się podczas kuracji, to stężenie IL-5 nie wykazywało takiej tendencji. (32)

Udział dwóch rodzajów patologii (zapalenia naczyń i hipereozynofilii) pozostaje dotychczas niewyjaśniony, a lepsze zrozumienie naturalnej historii astmy i choroby serca, które są wyraźnie odróżniające EGPA spośród innych zapaleń naczyń może być kluczem do lepszego poznania patogenezy. Istotne jest dalsze badanie podtypów tej choroby, co być może przyczyni się do efektywniejszego jej leczenia. (11).



Piśmiennictwo dostępne w redakcji  
Pracę nadesłano 2015.03.16  
Zaakceptowano do druku 2015.03.19  
Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)