

# Zespół Churga – Straussa

Dr n. med.  
**Khrystyna Lishchuk-  
Yakymovych**

dr n. med.  
**Roman Pukalyak**

UM we Lwowie Zakład  
Immunologii Klinicznej i  
Alergologii, Regionalne Centrum  
Diagnostyczne we Lwowie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med.  
Valentyna Chopyak

D I A G N O S T Y K A

## Churg-Strauss syndrome

### S U M M A R Y

The main symptoms of Churg-Strauss syndrome (CSS) are asthma, eosinophilia and systemic small and medium-sized vasculitis. During 12 years (between 2001 and 2013) among 59 of our patients with systemic connective tissue diseases and eosinophilia Churg-Strauss syndrome was diagnosed in 34. Increased level of eosinophils in patients with uncertain diagnosis should be a signal of possible Churg-Strauss syndrome for every rheumatologist, clinical immunologists. The importance of eosinophilia in diagnosis and early treatment of Churg-Strauss syndrome is stressed. The drugs used in the treatment of Churg-Strauss are corticosteroids (prednisone, methylprednisolone), cyclophosphamide, azathioprine, anti-IL-5 and interferon  $\alpha$

**Zespół Churga-Strauss, nazywany także alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń, przejawia się zajęciem układu oddechowego (astma oskrzelowa), hipereozynofilią, objawami zapalenia naczyń i obecnością zewnątrznaczyniowych ziarniniaków w różnych narządach. Przez 12 lat (od 2001 do 2013 r.) autorzy niniejszej pracy obserwowali 59 pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, u których stwierdzono eozynofilię. U 34 chorych rozpoznano zespół Churga-Strauss. Podwyższona liczba komórek kwasochłonnych w niejasnych diagnostycznie zespołach chorobowych powinna być dla każdego praktykującego reumatologa, immunologa sygnałem prawdopodobieństwa zespołu Churga-Strauss. Przy współczesnych możliwościach leczniczych wczesne rozpoznanie jest kluczowe dla dalszych losów chorego. Lekami stosowanymi w leczeniu zespołu Churga-Strauss są: glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon), cyklofosfamid, azatiopryna, przeciwciała anty-IL-5 i interferon  $\alpha$**

Układowe zapalenia naczyń– heterogenna grupa schorzeń zaliczanych do **układowych chorób tkanki łącznej**, w których dochodzi do uszkodzenia ścian **naczyń krwionośnych** przez **proces zapalny**, który stwierdza się przynajmniej w pewnym czasie trwania choroby [1]. Zapalenia naczyń można ogólnie podzielić na 2 grupy: infekcyjne (wtórne) – wywołane bezpośrednio przez inwazję i namnażanie się drobnoustrojów chorobotwórczych w ścianie naczyń i nieinfekcyjne (pierwotne) – alergiczno-autoimmunologiczne. Uważa się, że w powstawaniu pierwotnych układowych zapaleń naczyń biorą udział **procesy autoimmunologiczne**. Uszkodzenie ścian naczyń może prowadzić do krwawień i do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych [2].

Zmiany w naczyniach w przebiegu zapaleń naczyń dotyczą dużych, średnich i małych naczyń. Najczęściej dochodzi do zapalenia dużych naczyń. Natomiast zapalenie małych naczyń związane jest z kompleksami immunologicznymi i często ma podłoże alergiczno-autoimmunologiczne [2,3].

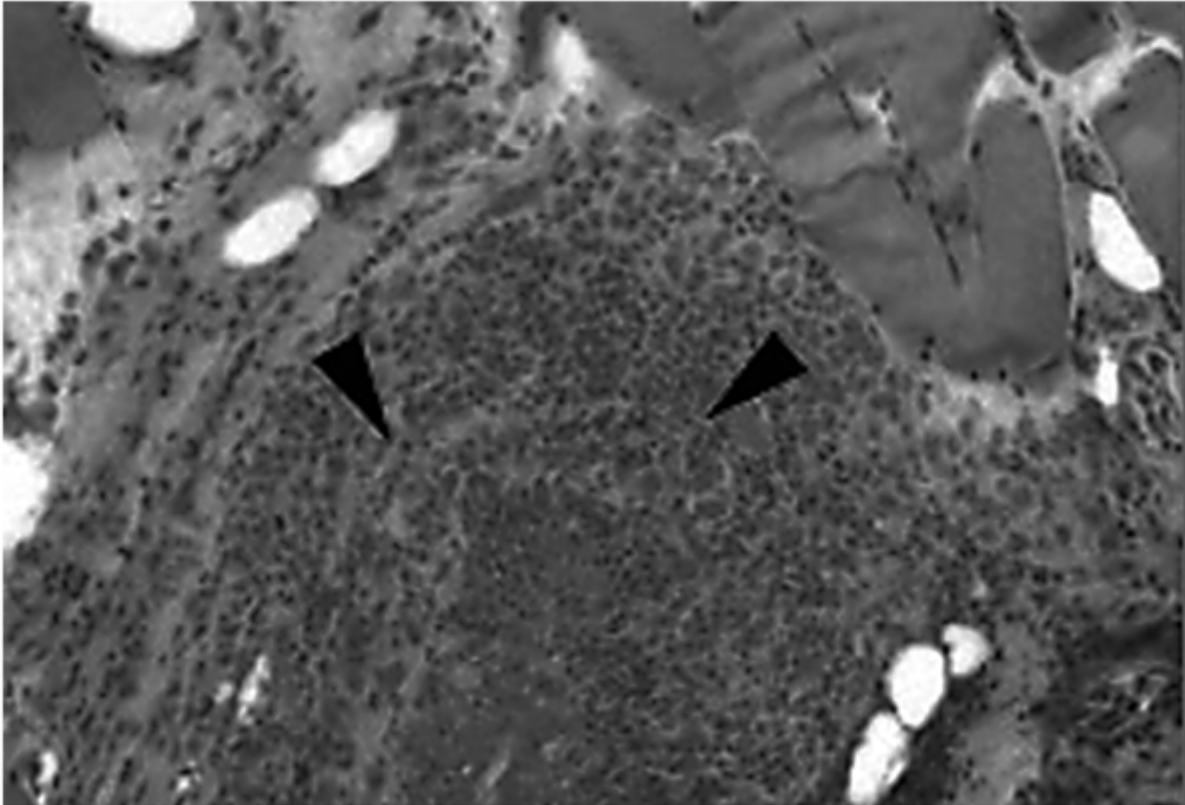
**Obecnie do kryteriów rozpoznania zespołu Churga-Strauss należą:**

- 1. astma oskrzelowa**
- 2. eozynofilia we krwi obwodowej (> 10%)**
- 3. mononeuropatia lub polineuropatia**
- 4. zmiany zapalne w zatokach przynosowych**
- 5. przemijające nacieki zapalne w płucach**
- 6. wewnątrznaczyniowe nacieki eozynofilowe**

Spełnienie, co najmniej 4 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie zespołu Churga-Strauss z czułością 85% i swoistością 99,7% [5,10].

Często w surowicy krwi stwierdza się przeciwciała p-ANCA. Schorzenie jest rzadkie, występuje równie często u kobiet czy mężczyzn. Przyczyny powstawania zmian nie zostały wyjaśnione. Przypuszcza się, że reakcja nadwrażliwości może odgrywać istotną rolę, poza tym nieprawidłowości układu odpornościowego mogą być również odpowiedzialne za rozwój zespołu.

Podwyższona liczba komórek kwasochłonnych w niejasnych diagnostycznie zespołach chorobowych powinna być dla każdego praktykującego reumatologa sygnałem prawdopodobieństwa zespołu Churga-Strauss. Dlatego u chorych z objawami ogólnoustrojowymi, przede wszystkim z gorączką, osłabieniem, utratą apetytu, chudnięciem z wypryskiem, z objawami ze strony układu oddechowego obserwuje się przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych (OB), niedokrwistość normocytową, zwiększony poziom immunoglobulin w klasie IgE oraz obecność swoistych IgE dla różnych alergenów jak i obecność przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom (pANCA) [4,9].



Najczęściej zespół Churg-Strauss powinien być różnicowany z mikroskopowym zapaleniem naczyń (microscopic polyangiitis – MPA) lub z zespołem Wegenera .

Dlatego bardzo ważnym jest wykonanie testów specyficznych autoimmunologicznych z oznaczaniem autoprzeciwciał dla takich antygenów jak Ro/SS-A 52, La/SS-B, CENP-B, Scl-70, dsDNA, Jo-1, MPO, PR3, AMA M2, LC 1, LKM 1, PM/Scl 100, SRP 54, Ku, Sm, U1-snRNP. Obecność jednocześnie zwiększonego poziomu immunoglobuliny w klasie IgE, swoistych IgE dla różnych alergenów i przeciwciał skierowanych przeciwko Ku, SRP 54, MPO i PR3 i innych. Jeśli proces chorobowy dotyczy również nerek, pojawiają się zmiany w moczu, wykrywa się większą ilość białka i krwinek czerwonych, ponadto w przypadku upośledzenia funkcji nerek stężenie kreatyniny we krwi ulega podwyższeniu. Inne badania diagnostyczne, to przede wszystkim rtg zatok przynosowych i klatki piersiowej, badania czynnościowe płuc lub morfologiczne.

## Eozynofilia

Bardzo ważne w immunopatogenezie alergiczno-autoimmunologicznego zespołu Churg-Strauss są eozynofile.

Za eozynofilię uważamy liczbę eozynofilów we krwi obwodowej przewyższającą 600/ml lub 5% białych krwinek w rozmazie, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. Liczba krążących we krwi eozynofilów jest zwykle w tych przypadkach kilkanaście razy niższa od liczby eozynofilów tkankowych [6–8].

Klasyfikacja eozynofilii wg stopnia zaawansowania [9]:

- lekka – 600-1500/ml eozynofilów we krwi obwodowej,
- średnia – >1500-5000/ml eozynofilów we krwi obwodowej
- ciężka – > 5000/ml eozynofilów we krwi obwodowej.

Klasyfikacja eozynofilii wg patogenezy (Tefferi, 2005, oraz Simon, 2008):

- pierwotna (klonalna)
- wtórna (reaktywna)
- idiopatyczna.

### Do przyczyn eozynofilii należą [10, 11, 12, 13]:

- **zakażenia pasożytnicze, choroby alergiczne, układowe zapalne choroby tkanki łącznej (guzkowe zapalenie naczyń, zespół Churga-Strauss)**
- **stosowanie niektórych leków (aspiryna, jodki, ampicyliny, cefalosporyny).**
- **niedobory immunologiczne (zespół Joba, ziarniniak)**
- **nowotwory złośliwe (choroba Hodgkina, przewlekła białaczka szpikowa)**
- **zespół eozynofilii idiopatycznej (liczba eozynofilów we krwi obwodowej powyżej 50 000-100 000/ $\mu$ l).**

W immunopatogenezie wyróżnia się cztery mechanizmy prowadzące do eozynofilii [10,11]:

- wzrost różnicowania i przeżywalności eozynofilów mediowany cytokinami I (IL-3, IL-4, IL-5 i IL-13)
- aktywacja interakcji eozynofilów i komórek endotelialnych
- zwiększenie stężenia chemokin
- zaburzenia aktywacji i destrukcji dojrzałych eozynofilów [11,13].

Według Alam i wsp. aktywacja komórki kwasochłonnej zachodzi na trzech drogach, z których najbardziej znana jest droga z udziałem limfocytów Th2, związana z wydzielaniem IL-5. Jest ona charakterystyczna dla schorzeń atopowych. Simon i wsp. proponują nową klasyfikację schorzeń przebiegających z eozynofilią [11,12]. Wyróżniają eozynofilię mediowaną przez cytokiny oraz mediowaną przez mutację multi- lub pluripotencjalnej hematopoetycznej komórki macierzystej pnia [12, 13].

W warunkach fizjologicznych najwięcej komórek kwasochłonnych znajduje się w jelitach, mniej jest w drogach oddechowych, a w skórze osób zdrowych nie ma ich wcale [5,11]. W tkankach przeżywają one zwykle 2–5 dni, jednak czas ich przeżycia może się wydłużyć do kilku tygodni, jeżeli dojdzie do ich aktywacji w obrębie narządu objętego procesem zapalnym [11,13]. Fizjologicznym mechanizmem pozbywania się eozynofilów przez ustrój jest ich apoptoza, czyli naturalna śmierć komórki. W warunkach patologicznych (np. astma oskrzelowa, zespół Churga-Strauss) może nastąpić wydłużenie życia komórek kwasochłonnych poprzez zahamowanie naturalnego procesu apoptozy [11,14].

W chorobach autoimmunologicznych człowieka aktywowana komórka kwasochłonna uwalnia białka zasadowe (ECP, MBP, EDN/EPX, EPO), enzymy (tj.: lizofosfolipaza, fosfolipaza D, arylsulfataza, histaminaza, katalaza, niespecyficzna esteraza, kwaśna fosfataza, heksozaminidaza, elastaza, kolagenaza IV i inne) [13, 14], cytokiny (IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), chemokiny (RANTES, eotaksyn, MIP-a1), LTC4, LTB4, PAF oraz reaktywne produkty oksydacji tlenowej (nadtlenek wodoru, anion nadtlenku) [10,12]. Białka te mają działanie destrukcyjne zarówno w procesach alergicznych (np. uszkodzają nabłonek oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej), jak i w zapaleniach naczyń (np. w zespole Churga-Strauss) [11,13].

**TABELA 1** Zapalenia naczyń według International Chapel Hill Consensus Conference 2012 [3]

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie dużych naczyń (large vessel vasculitis – LVV)</li> <li>• zapalenie tętnic Takayasu (Takayasu arteritis – TAK)</li> <li>• olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (giant cell arteritis – GCA)</li> </ul> |
|---|

- zapalenie średnich naczyń (medium vessel vasculitis – MVV)
- guzkowe zapalenie tętnic (<em>polyarteritis nodosa – PAN)
- choroba Kawasaki (Kawasaki disease – KD)

- zapalenie małych naczyń (small vessel vasculitis – SVV)
- zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA-associated vasculitis – AAV)
- mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangiitis – MPA)
- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) (granulomatosis with polyangiitis – GPA)
- eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Churga i Strauss) (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – EGPA)
- zapalenie małych naczyń związane z kompleksami immunologicznymi (immune complex small vessel vasculitis)
- choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej (anti-glomerular basement membrane [anti-GBM] disease)
- zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią (cryoglobulinemic vasculitis – CV)
- zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (Henocha i Schönleina) (IgA vasculitis – IgAV)
- pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (hypocomplementemic urticarial vasculitis – HUV) (zapalenie naczyń związane z anty-C1q)

- zapalenie różnych naczyń (variable vessel vasculitis – VVV)
- zapalenie naczyń w chorobie Behçeta (Behçet's disease – BD)
- zapalenie naczyń w zespole Cogana (Cogan's syndrome – CS)

- zapalenie naczyń jednego narządu (single-organ vasculitis – SOV)
- leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry (cutaneous leukocytoclastic angiitis)
- zapalenie tętnic skóry (cutaneous arteritis)
- pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (primary central nervous system vasculitis)
- izolowane zapalenie aorty (isolated aortitis) inne

- zapalenie naczyń w chorobie układowej (vasculitis associated with systemic disease)
- toczniowe zapalenie naczyń (lupus vasculitis)
- reumatoidalne zapalenie naczyń (rheumatoid vasculitis)
- sarkoidalne zapalenie naczyń (sarcoid vasculitis) inne

- zapalenie naczyń o prawdopodobnej etiologii (vasculitis associated with probable etiology)
- zapalenie naczyń z krioglobulinemią związane z zakażeniem HCV (hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis)
- zapalenie naczyń związane z zakażeniem HBV (hepatitis B virus-associated vasculitis)
- kiłowe zapalenie aorty (syphilis-associated aortitis)
- zapalenie naczyń z odkładaniem kompleksów immunologicznych związane z lekami (drug-associated immune complex vasculitis)
- zapalenie naczyń z ANCA związane z lekami (drug-associated ANCA-associated vasculitis)

- zapalenie naczyń związane z nowotworem (cancer-associated vasculitis) inne

## Obserwacje własne

Przez 12 lat (od 2001 do 2013 r.) autorzy niniejszej pracy obserwowali 59 pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, u których stwierdzono eozynofilię. U 34 chorych rozpoznano zespół Churga-Strauss.

W grupie badanych przez autorów niniejszej pracy pacjentów chorych na układowe choroby układu ruchu z towarzyszącą eozynofilią na podstawie kryteriów ACR z 1990 r. w 34 przypadkach (19 kobiet i 15 mężczyzn) rozpoznano zespół Churga-Strauss, 18 chorych nie przekroczyło 30 roku życia. Dla 19 chorych (55,9%) charakterystyczna była eozynofilia średniego stopnia. Wśród obserwowanych pacjentów stwierdzono: astmę – u 32 (94,1%) chorych, nieżyt nosa – u 22 (64,7%) chorych, świszczący oddech, świsty wydechowe wysłuchiwane nad polami płucnymi – u 28 (82,4%) chorych, przewlekły ból lub tkliwość zatok przynosowych – u 14 (41,2%) chorych, wykwity skórne: guzki i grudki – u 28 (82,4%) chorych, nadciśnienie tętnicze – u 11 (32,3%) chorych, polineuropatia związane z układowym zapaleniem naczyń – u 12 (35,3%) chorych, krwinkomocz – u 15 (44,1%) chorych. Pierwszym, prostym badaniem, które powinno się wykonać w każdym przypadku podejrzenia zespołu Churga-Strauss, jest określenie liczby komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej.

Lekami stosowanymi w leczeniu zespołu Churga-Strauss są: glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon), cyklofosfamid, azatiopryna, przeciwciała anty-IL-5 i interferon  $\alpha$  [1, 6]. W trakcie leczenia wskazane jest stałe monitorowanie stanu chorego: określanie bezwzględnej liczby krążących eozynofiliów oraz ważniejszych wskaźników procesu immunologicznego, tj.; stężenie IgE, i ocena obecności przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie oraz stężeń IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [1,6,13].

Pojawienie się pierwszych wskaźników zaostrzenia choroby jest wskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. Perspektywy poprawy wyników leczenia można upatrywać w stosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5 i IL-10.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa metod leczniczych ułatwiłoby stworzenie banków chorych na zapalenia wielonaczyniowe, w których przeprowadzano by szczegółową analizę wszystkich czynników mających wpływ na przebieg choroby. Przy współczesnych możliwościach leczniczych wczesne rozpoznanie jest kluczowe dla dalszych losów chorego.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano 2013.12.5

Zaakceptowano do druku 2013.12.10

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Zamknij

Drukuj