

# Zespół Churga-Strauss: wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne – opis przypadku

Churg-Strauss syndrome: diagnostic and therapeutic challenge – a case report

Dorota Pisarczyk-Wiza, Bogna Wierusz-Wysocka

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

## Abstract

This report describes the Churg-Strauss syndrome (CSS) in a 23-year-old asthmatic man treated with a leukotriene antagonists-montelukast. The Churg-Strauss syndrome is now defined as one of the ANCA-associated vasculitis and is characterised by eosinophilia, asthma, chronic sinusitis, cardiomyopathy, pulmonary infiltrates, cutaneous vasculitis, gastrointestinal complaints and a multiplex neuropathy. The pathogenesis is not clear, but it has been reported in patients treated with leukotriene antagonists. We describe a case of CSS with severe pulmonary and cardiovascular complications.

**Key words:** Churg-Strauss syndrome, montelukast, cardiovascular complications

Kardiologia Pol 2009; 67: 410-414

## Wstęp

Zapalenia naczyń są nadal poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. Stanowią bowiem grupę jednostek chorobowych występujących stosunkowo rzadko, jednocześnie za późno rozpoznane i niewłaściwie leczone mogą stwarzać zagrożenie dla zdrowia i życia chorego. Zespół Churga-Strauss (ZCS), czyli alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń, określane również jako alergiczna ziarniniakowość, jest układowym zapaleniem naczyń o nieznannej etiologii. Po raz pierwszy opisany został w 1951 r. przez patologów Jacoba Churga i Lotte Strauss. Ustalili oni trzy główne histologiczne kryteria diagnostyczne: 1) martwicze zapalenie naczyń, 2) nacieki eozynofilowe w tkankach, oraz 3) obecność ziarniniaków wewnątrznaczyniowych [1]. Zespół ten występuje stosunkowo rzadko. Zapadalność określa się na 2,4 na 1 mln [2]. Chorują przede wszystkim ludzie młodzi, pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, nieco częściej mężczyźni [3].

Choroba ma zwykle przebieg trójfazowy. Pierwsza, prodromalna faza choroby często rozpoczyna się alergicznym nieżytem nosa przechodzącym w astmę oskrzelową. Faza

druga charakteryzuje się eozynofilią we krwi obwodowej i naciekami eozynofilowymi w tkankach. W fazie trzeciej ujawnia się alergiczne zapalenie naczyń. Obecnie do kryteriów rozpoznania ZCS zalicza się: 1) astmę oskrzelową, 2) eozynofilię we krwi obwodowej (> 10%), 3) mononeuropatię lub polineuropatię, 4) zmiany zapalne w zatokach przynosowych, 5) zwiewne nacieki zapalne w płucach, oraz 6) wewnątrznaczyniowe nacieki eozynofilowe stwierdzone w badaniu histopatologicznym wycinków z tkanek. Spełnienie co najmniej 4 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie ZCS z czułością 85% i swoistością 99,7% [4].

## Opis przypadku

Młody, 23-letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. Fr. Raszei w Poznaniu w ramach ostrego dyżuru internistycznego z podejrzeniem infekcyjnego zapalenia wsierdza. W wywiadzie stwierdzono stany gorączkowe, którym towarzyszyło nasilające się od kilku tygodni osłabienie, małą tolerancję wysiłku, narastającą duszność spoczynkową, bóle kostno-stawowe oraz znaczną utratę masy ciała, a także

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Pisarczyk-Wiza, Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, ul. A. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań, tel.: +48 61 740 94 63, e-mail: wizus@op.pl

Praca wpłynęła: 19.07.2008. Zaakceptowana do druku: 13.08.2008.

przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, operację polipów nosa 4 lata temu, duszność i kaszel nocny od ponad 2 lat, od pół roku rozpoznaną astmę oskrzelową. Cztery miesiące wcześniej mężczyzna był hospitalizowany na jednym z oddziałów kardiologicznych w Poznaniu z powodu obustronnego zapalenia płuc z towarzyszącym zapaleniem osierdzia. Potwierdzono wówczas rozpoznanie astmy oskrzelowej i rozpoczęto jej intensywne leczenie (sterydoterapia, antagoniści receptora leukotrienowego – montelukast).

Przy przyjęciu do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii obserwowano ciężki stan ogólny chorego z klinicznymi wykładnikami niewydolności serca. W badaniu przedmiotowym z odchyłen od stanu prawidłowego stwierdzono: ciepłotę ciała 38,8°C, obniżone ciśnienie tętnicze (90/50 mmHg), tachykardię (130/min), tony serca ciche, głuche, nad polami płucnymi rozsiane rżężenia i furczenia oraz hepatomegalię. Ponadto na skórze uszu, okolic łokciowych i kolanowych zaobserwowano wykwity skórne o charakterze guzków, grudek i pęcherzyków (Rycina 1–3.). W badaniach dodatkowych z odchyłen od stanu prawidłowego stwierdzono: OB – 74 mm/godz., hsCRP – 149 mg/l, leukocytozę – 21,2 g/l oraz względną eozynofilię (60%). Ponadto w badaniach biochemicznych wykazano podwyższone wartości CPK – 276 IU/l, CK-MB – 40 IU/l, ASPAT – 143U/l, ALAT – 222 U/l, LDH – 928 U/l, troponiny I – 18,9 ng/ml. Wartość troponiny I wzrosła po 12 godz. do 36,1 ng/ml. W spoczynkowym badaniu EKG stwierdzono: rytm zatokowy miarowy 130/min, normogram, brak progresji załamka R w odprowadzeniach V<sub>1</sub>–V<sub>5</sub>, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V<sub>2</sub>–V<sub>4</sub>, ujemne załamki T w V<sub>5</sub>–V<sub>6</sub>. W RTG klatki piersiowej stwierdzono obecność drobnoplamistych, zlewających się zagęszczeń miąższu płucnego w dolnych i górnych płatach obu płuc z przewagą po stronie prawej, a także niewielką ilość płynu w obu kątach przeponowo-żebrowych. Sylwetka serca powiększona w całości. Wykonano badanie echokardiograficzne i stwierdzono krążenie hiperkinetyczne, LK – 55 mm, masa mięśnia LK – 386,2 g, LP – 47 mm, PK – 32 mm, mięsień IVS – 15 mm, tył – 12 mm, pogrubienie płotka przedniego zastawki mitralnej oraz fałę zwrotną przez zastawkę mitralną II/III stopnia, pogrubienie zastawki aortalnej (podejrzanie obecności vegetacji) ze śladową fałą zwrotną, płyn w worku osierdziowym (za tylną ścianą – 1,24 cm, przy PP i przy PK – 1,2 cm), uogólnioną hipokinezę, frakcję wyrzutową 35%.

Ze względu na całokształt obrazu klinicznego i wyniki badań dodatkowych, pomimo zmian w obrazie EKG oraz podwyższonej wartości troponiny I, odstąpiono od wykonania koronarografii. Rozpoczęto leczenie niewydolności serca i zmian zapalnych w płucach (leki moczopędne, inhibitory ACE, antybiotykoterapia) i uzyskano mierną poprawę stanu ogólnego. Echokardiograficzne badanie przezprzetykowe sondą wielopłaszczyznową nie potwierdziło cech vegetacji na płatkach zastawek. W posiewach krwi

2-krotnie wyhodowano bakterię Gram-dodatnią *Staphylococcus hominis* metycylinooporny. Wykonano badania serologiczne w kierunku infekcji wirusowych (wirusy Coxsackie, enterowirusy) – wynik był ujemny. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku chorób układowych (czynnik reu-



Rycina 1. Wykwity skórne w okolicy kolanowej



Rycina 2. Wykwity skórne na małżowinie usznej



Rycina 3. Wykwity skórne w okolicy łokciowej

matoidalny ujemny, komórki LE – nie stwierdzono, przeciwciała przeciwjądrowe – nie stwierdzono, przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych ANCA – nie stwierdzono). W elektroforezie białek krwi stwierdzono hipoalbuminemię, hiperalfa1- i hiperalfa2-globulinemię oraz hipergammaglobulinemię. Wykazano również znacząco podwyższone stężenie IgE > 2000,0 IU/ml (norma: 0,0–87,0 IU/ml). Ze względu na znaczną eozynofilię we krwi obwodowej przeprowadzono badania na obecność pasożytów jelitowych w kale – wynik badania 3-krotnie ujemny. Po konsultacji laryngologicznej stwierdzono polipy nosa oraz przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa wymagające interwencji operacyjnej.

W 2. dobie hospitalizacji przeprowadzono konsultację reumatologiczną i na podstawie wywiadu (współistnienie astmy oskrzelowej, zapalenia zatok przynosowych, polipów nosa, terapia lekami przeciwleukotrienowymi), badania przedmiotowe (obustronne zapalenie płuc, zmiany skórne w okolicy uszu, łokci i kolan), badań dodatkowych (leukocytoza z eozynofilią, wysokie miano IgE) rozpoznano u chorego ZCS. Odstawiono montelukast, włączono sterydoterapię w dużych dawkach *i.v.*, podano immunoglobulinę ludzką, zastosowano celowaną antybiotykoterapię, intensywnie leczono niewydolność serca, prowadzono rehabilitację. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano stopniową poprawę stanu ogólnego chorego oraz zmniejszenie dolegliwości. Dalsza hospitalizacja i rehabilitacja przebiegały bez powikłań. Mężczyzna pozostaje pod stałą opieką poradni reumatologicznej.

## Dyskusja

Charakterystyczne dla ZCS jest występowanie objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, osłabienie, znaczna utrata masy ciała, nakładających się na objawy z poszczególnych zajętych przez proces chorobowy układów. Dominują zazwyczaj objawy kliniczne ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego, pokarmowego, moczowego oraz zmiany skórne. W badaniach laboratoryjnych u ok. 60% chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych o okołojądrowym typie świecenia (P-ANCA), z których większość skierowana jest przeciwko mieloperoksydazie (MPO) [5]. Ich rola w rozwoju i przebiegu tej choroby nie jest jednak jasna. Wśród badanych markerów serologicznych w aktywnej fazie choroby stwierdzano wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP), rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2 (sIL-2R), rozpuszczalnej trombomoduliny oraz interleukiny 5 (IL-5), a wzrosty stężeń tych cytokin korelowały z aktywnością procesu chorobowego [6]. Najbardziej prawdopodobne wydaje się immunologiczne podłoże schorzenia [7]. Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń może się bowiem rozwijać w następstwie zaprzestania doustnej kortykoterapii, szczepień i odczulania chorych na astmę oskrzelową. Sugeruje się też udział alergenów wziewnych (gotębie) w pa-

togenezie tego zespołu [8]. Wiele kontrowersji budzi natomiast związek pomiędzy przyjmowaniem przez chorych z astmą antagonistów receptora leukotrienowego a powstawaniem ZCS [9].

Główną manifestacją zmian płucnych w ZCS jest astma oskrzelowa, która zazwyczaj wyprzedza rozwój układowego zapalenia naczyń o kilka lat [10]. Stosunkowo często obserwuje się w tych przypadkach obecność w płucach zwiewnych, plamistych nacieków, które mogą mieć różne umiejscowienie. Zazwyczaj występują one obustronnie i symetrycznie, a towarzyszyć im może wysięk w jamach opłucnowych lub guzki. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych stwierdza się eozynofilię [11].

U opisywanego chorego dolegliwości ze strony układu oddechowego rozpoczęły się ponad 2 lata przed rozpoznaniem ZCS. Pół roku przed dramatycznym zaostrzeniem się choroby rozpoznano astmę oskrzelową i rozpoczęto terapię lekami przeciwastmatycznymi (sterydy, leki przeciwleukotrienowe). Od ponad 4 lat mężczyzna był pod opieką laryngologiczną z powodu polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok szczękowych. W chwili przyjęcia do szpitala w RTG klatki piersiowej stwierdzono obecność drobno-plamistych zagęszczeń w obu płucach, z towarzyszącym odczynem opłucnowym. Należy zwrócić uwagę, iż chory od kilku miesięcy przyjmował lek przeciwleukotrienowy. Montelukast włączony został w trakcie pierwszej hospitalizacji równocześnie z glikokortykosteroidami. Konieczność podawania w tym czasie dużych dawek glikokortykosteroidów wynikała z trudności w opanowaniu obturacji oskrzeli wywołanej aerozoloterapią. Dawka sterydów była stopniowo zmniejszana i stosunkowo szybko, bo już po 11 dniach, leki te odstawiono. Objawy ZCS pojawiły się po 4 miesiącach od odstawienia glikokortykosteroidów i rozpoczęcia terapii montelukastem. Od chwili zarejestrowania tej grupy leków pojawiły się liczne doniesienia o możliwości występowania ZCS u chorych na astmę oskrzelową otrzymujących leki przeciwleukotrienowe. Można zatem przypuszczać, iż w tym przypadku właśnie lek z tej grupy był czynnikiem indukującym alergiczną ziarniniakowość. Z drugiej jednak strony, analizując dokładnie wcześniejszy przebieg choroby, można zauważyć, że już w trakcie pierwszej hospitalizacji spełnione były kryteria rozpoznania ZCS (eozynofilia, astma oskrzelowa, zmiany w zatokach obocznych nosa i nacieki w płucach). Krótkotrwała, intensywna sterydoterapia mająca na celu opanowanie zaostrzenia astmy oskrzelowej mogła równocześnie wystarczyć do wytłumienia procesu układowego na pewien okres, nie zapewniła jednak długotrwałej remisji. Być może wczesne odstawienie glikokortykosteroidów było odpowiedzialne w tym przypadku za kolejny ciężki rzut choroby z poważnymi powikłaniami narządowymi. Do dziś nie wiadomo bowiem, czy ZCS jest wynikiem bezpośredniego działania leków przeciwleukotrienowych, czy też jest efektem zmniejszenia dawki lub odstawienia stosowanych równocześnie kortykosteroidów [12].

Pojawienie się zmian w układzie sercowo-naczyniowym jest wskazaniem do podejmowania wczesnego intensywnego leczenia, gdyż zmiany te rzadko są odwracalne. Przyjmuje się, że są one zasadniczą przyczyną powikłań i zgonów u chorych z rozpoznaniem ZCS. Do objawów wskazujących na objęcie procesem chorobowym serca należą: nagłe zatrzymanie krążenia, zawał serca, zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego, wady zastawkowe, niewydolność serca, wysięk w osierdziu, ostre lub przewlekłe zaskakujące zapalenie osierdzia. Już w pierwszym opisie badań sekcyjnych 10 przypadków alergicznego ziarniniakowego zapalenia naczyń, w 6 stwierdzono zmiany o charakterze zapalenia w obrębie naczyń wieńcowych [1]. Eozynofilowe zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego może prowadzić do ich włóknienia, tworzenia skrzeplin w komorach oraz do kardiomiopatii zaporowej i restrykcyjnej [13]. Wyniki badań angiograficznych tętnic wieńcowych zazwyczaj nie wykazują zmian. Mogą jednak występować naprzemiennie poszerzenia i zwężenia tętnic wieńcowych, mikrotętniaki lub nagle urywające się naczynia [14, 15]. W prezentowanym przypadku już w trakcie pierwszej hospitalizacji stwierdzono wykładniki zapalenia osierdzia. Można więc sądzić, że ciężki stan chorego przy kolejnym pobycie w szpitalu był konsekwencją niedokrwienia mięśnia sercowego (badanie EKG, troponina I) oraz niewydolności serca (RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne) w przebiegu eozynofilowego zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia.

Wczesne rozpoznanie alergicznego ziarniniakowego zapalenia naczyń umożliwia bezwzględne podjęcie właściwej interwencji farmakologicznej i/lub chirurgicznej zapobiegającej rozwojowi zagrażających życiu powikłań. Dramatyczny przebieg kliniczny choroby w grupie chorych z powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego wskazuje na potrzebę przeprowadzenia jak najwcześniejszej diagnostyki kardiologicznej. Szczególnie podkreśla się znaczenie badania echokardiograficznego umożliwiającego zarówno wczesne wykrycie, jak i ocenę rozległości zmian w sercu.

Na rozpoznanie ZCS w prezentowanym przypadku wskazywała również obecność charakterystycznych zmian skórnych. Z doniesień z literatury wiadomo, że pojawiają się one u ok. 70% chorych, a zlokalizowane są przede wszystkim na wyprostnej i zgięciowej powierzchni kończyn [16]. Zmiany te mają charakter guzków, grudek, pęcherzyków lub plamicy. Mogą też przybierać postać obrzęku twarzy, pokrzywki, rumienia plamkowego i owrzodzeń [17]. Zazwyczaj najdłużej utrzymują się guzki, które ustępują po ok. 2–3 miesiącach, często pozostawiając blizny. U opisywanego chorego wystąpiły ciemne guzki skórne i podskórne oraz pęcherzyki zlokalizowane w okolicy obu uszu, łokci i kolan. Zmiany te były niebolesne, a w trakcie leczenia ich liczba i intensywność wyraźnie się zmniejszyła.

W leczeniu ZCS główną rolę odgrywają glikokortykosteroidy. U chorych w ciężkim stanie, z powikłaniami wielonarządowymi zaleca się duże dawki metyloprednizolonu

(do 1 g/dobę) w dożylnych iniekcjach przez pierwsze 3 dni. Następnie, w zależności od stanu chorego, dawkę zmniejsza się stopniowo, utrzymując terapię z zastosowaniem preparatów doustnych. Leczenie kontynuuje się aż do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Taki sposób terapii pozwala na uzyskanie remisji klinicznej i zapobiega nawrotom choroby. W ciężkich postaciach do standardów należy zastosowanie immunoglobuliny. Niekiedy zaleca się nawet leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A) [18]. Rokowanie u większości chorych z ZCS jest dość dobre. Pięć lat przeżywa 62–79% chorych [19]. Główną przyczyną zgonów są powikłania narządowe będące wynikiem eozynofilowego zapalenia naczyń.

### Piśmiennictwo

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
2. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 28-34.
3. Lanham JG, Churg J. Churg-Strauss syndrome. In: Churg A, Churg J (eds.). *Systemic vasculitides. Igaku-Shoin Medical Publishers, New York* 1991; 101-20.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
5. Sutcliffe N, Morris V, Gomperts B, et al. Relationship between the development of blindness in Churg-Staruss syndrome and antimyeloperoxidase antibodies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 273-5.
6. Shiota Y, Matsumoto H, Kanehisa Y, et al. Serum interleukin-5 levels in case with allergic granulomatous angiitis. *Intern MED* 1997; 36: 709-11.
7. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Staruss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
8. Guillevin L, Amouroux J, Arbeille B, et al. Churg-Strauss angiitis. Arguments favoring the responsibility of inhaled antigens. *Chest* 1991; 100: 1472-3.
9. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-7.
10. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-84.
11. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
12. Kinoshita M, Shiraiishi T, Koga T, et al. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 534-5.
13. Lanham JG, Cooke S, Davies J, et al. Endomyocardial complications of the Churg-Strauss syndrome. *Postgrad Med J* 1985; 61: 341-4.
14. Hellems S, Dens J, Knockaert D. Coronary involvement in the Churg-Straus syndrome. *Heart* 1997; 77: 576-8.
15. Kozak M, Gill EA, Green LS. The Churg-Strauss syndrome. A case report with angiographically documented coronary involvement and a review of the literature. *Chest* 1995; 107: 578-80.

16. Gibson LE. Granulomatous vasculitides and the skin. *Dermatol Clin* 1990; 8: 335-45.
17. Crotty CP, DeRemee RA, Winkelmann RK. Cutaneous clinicopathologic correlation of allergic granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 571-81.
18. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18: 567-74.
19. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.