SVEIKATOS MOKSLAI / HEALTH SCIENCES
ISSN 1392-6373 print/2335-867X online
2013, 23 tomas, Nr. 5, p. 70-76
doi:10.5200/sm-hs.2013.120

CHURG-STRAUSS SINDROMAS

Milda Krivickaitė[1,2], Tatjana Orlovskytė[1,2], Anželika Chomičienė[1], Jūratė Grigaitienė[1,2], Raimondas Meškauskas[3], Matilda Bylaitė-Bučinskienė[1,2]

[1]Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, [2]Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Dermatovenerologijos centras, [3]Valstybinis patologijos centras

Raktažodžiai: Churg-Strauss sindromas (CSS), vaskulitas, eozinofilai, ANCA asocijuotas vaskulitas, Churg-Strauss granulioma.

Santrauka

Churg-Strauss sindromas (CSS) – tai retas, nežinomos etiologijos, sisteminis nekrozinis smulkiųjų ir vidutinių kraujagyslių vaskulitas. Pirmą kartą aprašytas J. Churg ir L. Strauss 1951 m. Šiuo metu klasifikuojamas kaip ANCA asocijuotas vaskulitas. CSS specifiški požymiai, padedantys atskirti šį sindromą nuo kitų smulkiųjų kraujagyslių vaskulitų: astma, prasidedanti suaugusiųjų amžiuje, ekstravaskulinės nekrotinės granuliomos, kraujo ir audinių eozinofilija. Literatūros duomenimis, odos pakitimai nustatomi daugiau nei pusei pacientų ir, kai kuriais atvejais, yra pirmieji šios ligos požymiai. Odos ir kitų organų pažeidimų vertinimas bei atlikta odos biopsija gali padėti anksti diagnozuoti CSS ir skirti etiopatogenetinį gydymą. Šiame straipsnyje pristatome CSS klinikinį atvejį bei literatūros apžvalgą.

Įvadas

Churg-Strauss sindromas (CSS) – retas, sisteminis nekrozinis vaskulitas, pažeidžiantis smulkias ir vidutines įvairių organų (plaučių, periferinių nervų, odos, širdies, inkstų, virškinimo trakto) kraujagysles ir pasireiškiantis sunkia astma, kraujo ir audinių eozinofilija bei įvairių organų pažeidimo simptomais [1, 2]. Vienas pagrindinių CSS bruožų – ryšys su alerginėmis ligomis: astma, sinusitu ir rinitu [3]. 30-40 proc. ligos atvejų nustatomi antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA), todėl CSS vaskulitų klasifikacijoje priskiriamas ANCA asocijuotiems vaskulitams. Šiai grupei taip pat priklauso mikroskopinis poliangitas (MPA) bei granuliomatozė su poliangitu (Wegenerio GPA) [3-5]. Odos pakitimai nustatomi 40-81 proc. CSS pacientų, 14 proc. atvejų tai yra pirmieji šios ligos simptomai. Dažniausiai liemens ir galūnių odoje stebimos papulės ir mazgeliai, histologiškai apibūdinami kaip Churg-Strauss granuliomos, taip pat smulkiųjų kraujagyslių vaskulito sukelti purpuroziniai ir/ar nekroziniai bėrimai apatinėse galūnėse. Retesniais atvejais pasireiškia pūkšlės ir *livedo reticularis* [6].

Kadangi Lietuvos mokslinėje literatūroje nėra išsamios informacijos apie CSS, jo kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes, šiame straipsnyje aprašomas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Dermatovenerologijos centre diagnozuotas klinikinis atvejis bei pateikiama mokslinės literatūros apžvalga.

Darbo tikslas - pristatyti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Dermatovenerologijos centre diagnozuotą reto Churg-Strauss sindromo klinikinį atvejį ir pateikti išsamią mokslinės litereatūros apžvalgą, kuri padėtų gydytojams greičiau nustatyti susirgimą ir paskirti ankstyvą etiopatogenetinį gydymą taip sustabdant ligos progresavimą.

Klinikinis atvejis

Į Vilniaus universiteto Santariškių klinikų Dermatovenerologijos centro (DVC) konsultacinę polikliniką kreipėsi 32 m. amžiaus moteris, kuri skundėsi niežtinčiais rankų, kojų ir pėdų odos bėrimais. Pacientę vargino nuolatinė sloga, ausų užgulimas, epizodiškai užeinantis dusulys, švokštimas krūtinėje bei sausas kosulys. Išsiaiškinta, kad apie pusę metų pacientę vargino sąnarių skausmas bei mazgeliai alkūnių odoje. Pacientei prieš 1 m. diagnozuota sunkiai kontroliuojama bronchinė astma. Pirmieji dilgėlinės tipo bėrimai odoje atsirado prieš 5 m. Vėliau panašūs bėrimai epizodiškai kartodavosi. Pacientė konsultuota gydytojo alergologo, otorinolaringologo, diagnozuotas alerginis rinitas ir polipozinis pansinusitas. Odos alerginiai dūrio mėginiai buvo teigiami su kaštono, alksnio, lazdyno, beržo ir

Adresas susirašinėti: Milda Krivickaitė, el. p. mkrivickaite@gmail.com

kiečio žiedadulkių alergenais. 2012 m. rugsėjo mėnesį vėl pasikartojo dilgėlinės epizodas, po 3 dienų atsirado purpuros tipo raudonas bėrimas pėdose. Dėl dilgėlinės bėrimų pacientę konsultavo gydytojas alergologas, kuris įtaręs CSS, diagnozei patvirtinti nukreipė pacientę į DVC odos biopsijai, buvo paimtas kraujo tyrimas ANCA nustatyti. Būklė atvykus: rausvos pūkšlės žastų, šlaunų odoje (1A pav.), iki 0,5 cm skersmens rausvai cianozinio atspalvio mazgeliai alkūnių srityse (1B pav.), palpuojama purpura (nepranykstanti diaskopuojant) čiurnų, pėdų odoje (1C pav.), besiepitelizuojanti iki 0,3 cm skersmens erozija kairės kojos nykštyje.

Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose stebėta saikinga leukocitozė ($10,27x10^9$/l), padidėjęs eozinofilų skaičius ($1,8x10^9$/l; 17,5 proc.), eritrocitų nusėdimo greitis (31 mm/val.), C reaktyvus baltymas (8 mg/l) bei teigiami c-ANCA antikūnai. Bendrame šlapimo tyrime – mikroalbuminurija (0,2 g/l baltymų) ir ketonų pėdsakai. Skreplių pasėlis neigiamas. Skreplių tyrime eozinofilų – 100 proc. Inkstų (kreatininas, šlapalas), kepenų (AST, ALT) funkcijos rodikliai, EBV IgM antikūnai – be pakitimų. Krūtinės ląstos rentgenogramoje pokyčių nenustatyta. Plaučių funkcijos tyrimas – vidutinio/sunkaus laipsnio obstrukcijos požymiai, neigiama dinamika. Atliktos dvi 3,5 mm skersmens odos *punch* biopsijos iš alkūnės mazgelio ir purpurozinio bėrimo čiurnos srityje. Histologiniuose preparatuose stebėta gausi perivaskulinė neutrofilų, limfocitų ir eozinofilų infiltracija dermoje, fibrino ekstravazacija, leukocitoklazijos židiniai, kolageno nekrozės zona su neutrofilais centre, supama histiocitų (2 pav.).

Įvertinus klinikinius simptomus ir atliktų tyrimų duomenis, diagnozuotas Churg-Strauss sindromas. Pacientė konsultuota gydytojo reumatologo, kuris patvirtino diagnozę ir paskyrė gydymą Prednizolonu po 20 mg/d., palaipsniui mažinant iki 10 mg/d., numatyta gydymo trukmė - 6 mėn. Septintą gydymo dieną pacientei plaštakų pirštų odoje atsirado pūslelės ir erozijos. Gydymui skirtas flutikazono 0,5 mg/g kremas 1 k./d. Atvykus kontrolės po 2 savaičių, pūkšlės galūnių odoje išnyko (3A pav.), stebėti benykstantys purpuros tipo bėrimai čiurnų ir pėdų odoje (3B pav.), epitelizavosi erozijos pirštuose. Išliko mazgeliai alkūnių srityse. Taip pat sumažėjo sloga, rečiau kartojosi dusulio epizodai.

Praėjus 6 mėn. pacientė tebevartoja Prednizoloną po 10 mg/d., odos bėrimų nėra, dusulys išnyko, tačiau mėginant mažinti vaisto dozę, atsinaujina sloga, dingsta uoslė.

Literatūros apžvalga

Churg-Strauss sindromas (CSS) – kompleksinė, daugelį organų pažeidžianti liga, kuriai būdingas viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų pažeidimas, kraujo ir audinių eozinofilija bei vaskulitas [6].

1951 m. J. Churg ir L. Strauss pirmą kartą apibūdino CSS kaip sisteminį nekrozinį vaskulitą su ekstravaskulinėmis granuliomomis, atsirandančiomis pacientams, sergantiems sunkia astma ir esant audinių eozinofilijai [5]. Vėliau G. A. Rose ir H. Spencer aprašė dar 111 šio sindromo atvejų. Visų autorių pastebėta dažnesnė kraujo ir audinių eozinofilija, ekstravaskulinis nekrotinis bei granulomatozinis pažeidimas, kurie nebūdingi klasikiniam ar mazginiam poliarteriitui [7].

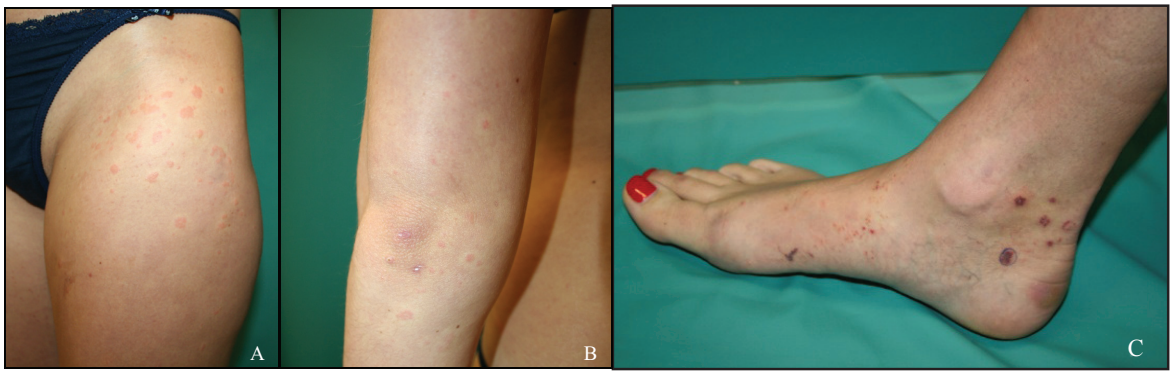
Epidemiologija. Nustatytas sergamumas – 0,11 - 2,66 naujų atvejų 1 milijonui žmonių per metus, paplitimas – 10,7 - 14/1 milijonui gyventojų [8]. Įrodyta, jog CSS dažniau pasireiškia astma sergantiems pacientams – nuo 34,6 iki 64,4 atvejų 1 milijonui pacientų per metus [2]. Literatūros duomenimis, CSS gali prasidėti bet kuriame amžiuje. Vidutinis susirgimo amžius – 30 - 60 m. [6, 9]. CSS atveju aiškios lyties predispozicijos nestebima, nors kai kurie tyrimai rodo didesnį vyriškos lyties pacientų sergamumo dažnį [7].

Etiopatogenezė. CSS – idiopatinė liga. Svarbiausi šio sindromo patogenezės faktoriai: eozinofilų infiltracija ir ANCA sukeltas endotelio pažeidimas bei genetiniai ir išoriniai veiksniai [3].

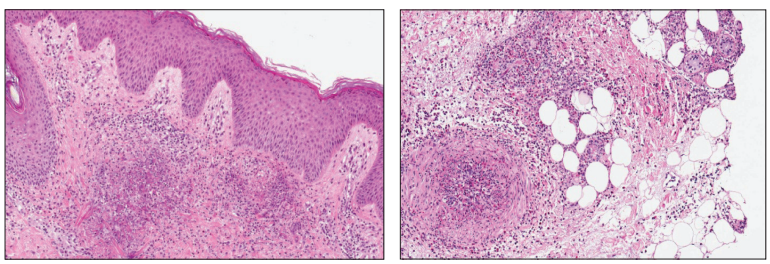
Kai kuriose studijose aprašomas tiesioginis eozinofilų infiltracijos audiniuose poveikis [10]. Eozinofilai sekretuoja: IL-1, IL-3, kraujagyslių endotelio ląstelių augimo faktorių ir transformuojantį augimo faktorių (TGF-α ir TGF-β) bei IL-5, kurie stimuliuoja fibroblastų proliferaciją ir kolageno depoziciją, taip sukeldami audinių fibrozę. IL-5 skatina eozinofilų proliferaciją kaulų čiulpuose, jų chemotaksį, stiprindamas adheziją prie endotelio ląstelių, ir stimuliuoja efektorines eozinofilų funkcijas [7, 10, 11]. Eozinofilai gali turėti įtakos CSS patogenezei indukuodami Th2 atsaką ir jų citokinų produkciją [7, 12]. Pastebėta, kad eozinofilai funkcionuoja ir kaip antigeną pristatančios ląstelės. Jie ekspresuoja MHC II klasės ir kostimuliuojančias CD-40 molekules, kurios reikalingos antigenų patekimui iš ekstraląstelinės aplinkos [13]. Nepaisant eozinofilų buvimo audiniuose ir periferiniame kraujyje, kol kas įrodymų apie tiesioginį šių ląstelių poveikį audiniams CSS atveju trūksta [10].

ANCA nustatomi vidutiniškai 40 proc. CSS atvejų, dažniausiai – perinuklearinio tipo antikūnai (p-ANCA) [14]. ANCA aktyvina neutrofilus, kurie sukelia tiesioginį endotelio pažeidimą, išskirdami lizinius fermentus, deguonies radikalus ir aktyvuodami komplementą [15].

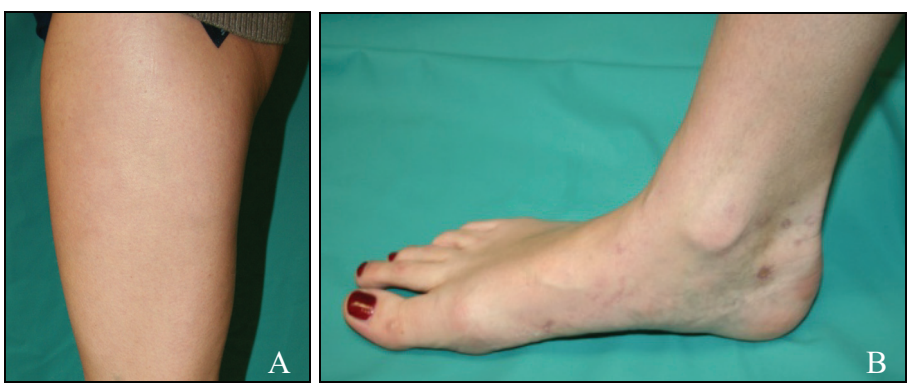
Pagal ANCA buvimą klinikiniu požiūriu išskiriami du CSS potipiai: ANCA teigiamas ir ANCA neigiamas. ANCA buvimas susijęs su dažnesniu inkstų, centrinės ar



1 pav. Churg-Strauss sindromas: A. Rausvos spalvos, įvairaus diametro pūkšlės šlaunies viršutinėje dalyje. B. Iki 0,5 cm skersmens rausvai cianozinio atspalvio mazgeliai alkūnės odoje. C. Palpuojamas hemoraginis bėrimas čiurnos ir pėdos odoje



2 pav. Churg-Strauss sindromo histologiniai pokyčiai: A. Papilinėje ir retikulinėje dermoje - gausios perivaskulinės neutrofilinės ir limfocitinės infiltracijos židiniai; aplink pavienes kraujagysles – fibrino ekstravazacija, leukocitoklazijos židiniai. HEx100. B. Dermoje stebima kolageno nekrozės zona su neutrofilais centre, supama histiocitų; aplinkinėje dermoje – vidutiniškai gausi eozinofilų infiltracija. HEx130



3 pav. Kontrolė po 2 sav. gydymo: A. Pūkšlės šlaunies odoje išnyko. B. Regresuojantys bėrimai čiurnų ir pėdų odoje

periferinės nervų sistemos pažeidimu, odos hemoraginiu bėrimu ir alveoliniu kraujavimu [14]. ANCA neigiamiems pacientams dažnesnis širdies ir plaučių pažeidimas (išskyrus alveolinį kraujavimą) [5, 16].

CSS – HLA asocijuota liga: HLA-DRB1*04 ir *07 aleliai bei HLA-DRB4 genas didina susirgimo šiuo sindromu riziką. Pastebėta HLA-DRB4 geno koreliacija su vaskulitiniais ANCA teigiamo subtipo simptomais: *mononeuritis*

multiplex, palpuojama purpura ir alveoliniu kraujavimu [7]. Tuo tarpu HLA-DRB1*13 ir HLA-DRB3 genai mažina CSS susirgimo riziką [3].

CSS išsivystymą taip pat gali skatinti ir įvairūs aplinkos faktoriai: inhaliaciniai alergenai, įvairios infekcijos, vakcinacija, kai kurie vaistai, ypač leukotrienų receptorių antagonistai (LTRA), vartojami astmos gydymui. [3, 17-19].

Klinika

Pagal klinikinius požymius CSS skirstomas į du fenotipus: „vaskulitinį“, pasireiškiantį dėl smulkiųjų kraujagyslių pažeidimo (purpura, *mononeuritis multiplex*, glomerulonefritas) ir „eozinofilinį“, kurio metu organų pažeidimą lemia eozinofilų infiltracija audiniuose (plaučių infiltratai, kardiomiopatija) [20].

Sergantiesiems CSS dažniausiai būdingos trys tarpusavyje persidengiančios klinikinės fazės. Pradinė (prodromo) fazė trunka mėnesius – metus. Šiai fazei būdingi nespecifiniai simptomai (58 proc.): bendras silpnumas, karščiavimas bei svorio kritimas. 53 proc. pacientų vargina artralgijos ir mialgijos [2, 8]. 96-100 proc. pacientų pasireiškia astma [2, 7]. Jai būdinga netradicinė eiga: prasideda suaugusiųjų amžiuje, retesnis sezoniškumas, sunki atspari gydymui eiga, neigiama šeiminė alerginių ligų anamnezė, dažniau nustatomi specifiniai plaučių parenchimos pažeidimai ir didesnė eozinofilija [3, 7, 21]. Astma gali atsirasti 3-9, retais atvejais netgi 30 metų anksčiau nei vaskulitas (galbūt dėl skiriamų gliukokortikosteroidų (GKS) poveikio, kontroliuojančio vaskulito klinikinius simptomus) [2, 8]. Dažniausiai astma tampa lengviau kontroliuojama arba pasiekiama jos remisija iškart prieš pasireiškiant vaskulito požymiams. Prodromo fazės metu daugeliui (47-93 proc.) pacientų būdingi viršutinių kvėpavimo takų pažeidimo simptomai: nosies polipai, alerginis rinitas, recidyvuojantis ar lėtinis sinusitas [20]. Taip pat nustatomas padidėjęs serumo IgE kiekis (90 proc. atvejų) [3].

Antroji fazė pasireiškia periferine eozinofilija ir kitų organų pažeidimu. Jos metu eozinofilų skaičius būna didesnis nei 10 proc. visų leukocitų skaičiaus ar didesnis nei 1500/mm^3 [22]. Būdingi plaučių ir/ar virškinimo trakto eozinofiliniai infiltratai, pasireiškiantys alveoliniu kraujavimu, rentgenologiškai matomais asimetriniais židiniais bei eozinofilinio gastroenterito simptomais: pilvo skausmu, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, kartais – kraujavimu iš virškinimo trakto [7, 8].

Trečioji ligos fazė susijusi su vaskulito klinika. Būdingas periferinės nervų sistemos pažeidimas, pasireiškiantis *mononeuritis multiplex* ar mišria sensomotorine periferine neuropatija [2, 7]. Centrinės nervų sistemos (CNS) pakitimai nustatomi 25 proc. neurologinius simptomus turinčių pacientų. Dažniausiai tai smegenų infarktai bei hemoragijos [2, 20]. Nors CNS pažeidimas nėra dažnas, kai kurių tyrimų duomenimis, tai – antroji pacientų, sergančių CSS, mirties priežastis [23].

Trečiajai ligos fazei būdingi odos pažeidimai, kurie pasireiškia 40 - 81 proc. atvejų [6, 24] ir skirstomi į tris tipus: ekstravaskulines granuliomas, leukocitoklastinį vaskulitą ir odos mazginį poliarteriitą. Tam pačiam pacientui gali pasireikšti daugiau nei vieno tipo odos pažeidimas. Ekstravaskulinės odos granuliomos vadinamos Churg-Strauss granuliomomis. Jos gali būti matomos kaip rausvai violetinės spalvos papulės, plokštelės ar mazgeliai, nuo 2 mm iki 2 cm skersmens, lokalizuoti liemens ir viršutinių galūnių tiesiamųjų paviršių odoje [2]. Anksčiau manyta, jog šios granuliomos yra patognominės CSS, tačiau jos gali būti nustatomos ir kitų vaskulitų, autoimuninių sutrikimų, hematologinių ar infekcinių ligų metu [7]. Kiti odos pažeidimai: galūnių odoje pasireiškianti palpuojama purpura (40 proc. atvejų) [24], poodiniai mazgeliai (1/3 pacientų) [2], *livedo reticularis*, išopėjimai, pūslės ir pustulės [6, 7, 24]. 12-31 proc. pacientų būdingi dilgėlinio tipo bėrimai [6]. Taip pat gali pasireikšti Reino fenomenas, nagų pažeidimai, gilus panikulitinis vaskulitas ir veido edema [2].

Su vaskulitu susijusiai trečiajai CSS fazei būdingi ir daugelio kitų organų sistemų pažeidimai. Net 62 proc. sergančiųjų diagnozuojami širdies pažeidimai, kurie yra pagrindinė šių ligonių mirties priežastis [25]. Būdinga klinikinė įvairovė: endomiokarditas, miokarditas, stazinis širdies nepakankamumas, eozinofilinis skystis perikarde, širdies tamponada, vožtuvų patologija, rečiau – koronarinis vaskulitas. Daugeliu atvejų širdies pažeidimai yra besimptomiai. Tačiau jų buvimas yra blogos prognozės ir didesnio mirtingumo rodiklis, todėl itin svarbi ankstyva jų diagnostika [2, 25]. Virškinimo trakto simptomai aiškinami dviem mechanizmais: žarnų sienelių eozinofiline infiltracija ir vaskulitu bei siejami su bloga ligos prognoze [3, 7]. Pogleivio pažeidimas gali sukelti obstrukciją, gleivinės – viduriavimą ir kraujavimą, mezenterinis vaskulitas – žarnų išemiją. Retai aprašomi žarnų perforacijos, tulžies pūslės pažeidimo ir pankreatito atvejai [2, 7]. Inkstai CSS metu pažeidžiami rečiau (iki 25 proc.) [2, 26]. Dažniausia patologija – greitai progresuojantis glomerulonefritas, susijęs su ANCA. Rečiau – eozinofilinis intersticinis nefritas, mezanginis glomerulonefritas ir židininė sklerozė [26]. Kartais CSS metu pažeidžiamos akys. Pasireiškia episkleritas, junginės mazgeliai (sudaryti iš ekstravaskulinių granuliomų), keratitas, užpakalinis uveitas, išeminė optinio nervo neuropatija [2].

Diagnostika. 1990 m. Amerikos reumatologų kolegijos vaskulitų ekspertų grupė suformulavo šešis CSS diagnos-

tikos kriterijus: astma, eozinofilija (daugiau nei 10 proc. visų leukocitų skaičiaus), mononeuropatija (įskaitant *mononeuritis multiplex*) ar polineuropatija, nefiksuoti plaučių infiltratai, paranazalinių sinusų pakitimai bei odoje histologiškai nustatyti ekstravaskuliniai eozinofilai. Diagnozės nustatymui būtini bent 4 kriterijai iš 6, jautrumas – 85 proc., specifiškumas – 99,7 proc. [7, 24].

Taip pat CSS metu pasitaiko aukštas IgE titras (75 proc.) ir teigiami p-ANCA (40 proc.). 80 proc. būdingi padidėję uždegiminiai rodikliai, 83 proc. – anemija, 50 proc. – reumatoidinis faktorius [2].

CSS diagnozės patvirtinimui svarbi odos biopsija. Pagrindiniai histologiniai požymiai: smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas (67 proc.), eozinofilų infiltracija (58 proc.) ir eozinofilinės ekstravaskulinės granuliomos (16 proc.) [3, 6].

Diferencinė diagnostika. Iki pasireiškiant vaskulitui, esant eozinofilijai, astmai bei plaučių infiltratams, pirmiausia turėtų būti atmestos įvairios helmintozės bei alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. CSS plaučių pažeidimas panašus į lėtinę eozinofilinę pneumoniją, tačiau jai nebūdingi vaskulitas ar granuliomos [2].

Taip pat CSS diferencijuotinas nuo hipereozinofilinio sindromo (HES), kuriam būdinga alergija anamnezėje, odos pažeidimai, plaučių infiltratai, eozinofilija ir miokardo pažeidimas. Tačiau HES, priešingai nei CSS, dažniausiai yra atsparus gydymui steroidais, jam nebūdingi histologiniai sisteminio vaskulito ir granuliominiai požymiai. Be to, tam tikri specifiniai HES simptomai (pvz., endomiokardo fibrozė) yra ypač reti CSS atveju [2, 7].

Kiti sisteminiai vaskulitai taip pat gali būti ANCA teigiami ir pažeisti tuos pačius organus kaip CSS, bet jų metu nepasireiškia astma ir eozinofilija. "Hiperjautrumo reakcijų sukeltas" vaskulitas, eozinofilinės granuliomos, sarkoidozė, odos eozinofilinis vaskulitas, infekciniai granuliomatoziniai procesai ir vaistų sukeltos reakcijos gali sukelti požymius, panašius į CSS. Todėl būtinas kruopštus klinikinių simptomų ištyrimas [7].

Gydymas. Prieš skiriant CSS gydymą pirmiausia turėtų būti atsižvelgta į penkių faktorių *(Five-Factors score (FFS)* prognozės indeksą (PFI), susijusį su virškinimo trakto, širdies, CNS pažeidimais, serumo kreatinino padidėjimu (> 140 mkmol/l) bei proteinurija (> 1000 mg/24 val.) [20]. Esant PFI ≥ 1, tikslingas agresyvus gydymas: gliukokortikosteroidais (GKS) kartu su imunosupresantais, tuo tarpu kai PFI = 0 (nėra blogos prognozės faktorių), dažniausiai skiriami vien tik GKS. Tačiau, daugelio autorių nuomone, gydymo taktika, kai pacientams be blogos prognozės faktorių (PFI = 0) skiriami vien tik GKS, turėtų būti peržiūrėta.

Literatūros duomenimis, standartiniam CSS gydymui taip pat skiriama: ciklofosfamidas, azatioprinas ir metotreksatas, kombinuojant su GKS [20]. Paprastai pradedamos skirti prednizolono tabletės po 1 mg/kg, esant sunkesnei klinikai – intraveniniai metilprednizolono pulsai (15 mg/kg 1-3 dienas). Pasiekus remisiją GKS skyrimas tęsiamas 12 mėnesių po 5-10 mg/d. [2]. Pacientams su blogos prognozės faktoriais (PFI ≥1) prie GKS pridedamas peroralinis ar pulsinis intraveninis ciklofosfamidas, kombinuoto gydymo trukmė: 6 - 12 mėnesių [27]. Tai „auksinis" standartas gydant sunkius CSS atvejus. Pasiekus remisiją, ciklofosfamidas pakeičiamas į palaikomajam gydymui naudojamą metotreksatą, azatiopriną ar mikofenolato mofetilį. Remisijos metu taip pat sumažinama GKS dozė [28]. Skiriant metotreksatą (0,3 mg/kg/sav.) gaunamas teigiamas gydymo efektas [2], tačiau išlieka recidyvų rizika [29].

Kitas efektyvus gydymo metodas: interferonas alfa – skiriamas esant CSS atsparumui kitiems gydymo metodams [30]. Šis preparatas stabdo eozinofilų degranuliaciją ir pasižymi imunomoduliuojančiomis savybėmis [20].

Galimas B ląsteles slopinančio monokloninio antikūno – rituksimabo – skyrimas. Įdomu tai, kad daugeliu CSS atvejų šis medikamentas lėmė ne tik simptomų remisiją, bet kartu sumažino ir eozinofilų skaičių. Taip pat gautas geras daugelio organų sistemų pažeidimų atsakas: CNS, inkstų, odos ir kvėpavimo takų [31]. Teoriškai šis preparatas gali būti naudojamas ANCA teigiamiems CSS pacientams, kuriems negauta atsako gydant ciklofosfamidu ar pasireiškus šalutiniams jo reiškiniams [7]. Ilgalaikio rituksimabo skyrimo, jo efektyvumo ir saugumo CSS atveju įvertinimui reikalingi tolimesni tyrimai [20].

Kitas medikamentas – mepolizumabas, žmogaus monokloninis antikūnas prieš IL-5, naudojamas eozinofiline astma ir HES sergančių pacientų gydymui [32]. Mepolizumabas gerai toleruojamas, jo gydymo fone pasiekiama ligos remisija, sumažėja eozinofilų skaičius, tačiau nutraukus mepolizumabą, o kartais ir jo vartojimo metu, pasitaiko ligos recidyvai [20, 33].

Pacientams, sergantiems greitai progresuojančia liga ir esant atsparumui GKS bei gydymui ciklofosfamidu taip pat gali būti taikomos plazmaferezės [34] ir intraveninio imunoglobulino terapija [7].

Prognozė. Prancūzijos vaskulitų tyrimų grupės atliktos studijos duomenimis, 5-erių metų laikotarpiu mirštamumas siekia 25,9 proc., kai PFI ≥ 1, ir net 46 proc., kai PFI = 2 [27].

Širdies pažeidimai – pagrindinė šių ligonių mirties priežastis [25]. Net 39 proc. pacientų miršta esant kardiomiopatijai [2]. CNS pažeidimai, dažniausiai smegenų infarktai ir hemoragijos – antroje vietoje pagal mirštamumą esančios priežastys [2, 20, 23]. Dažna (8,7 proc.) letali baigtis išsivysčius virškinimo trakto komplikacijoms. Kitos galimos mirties priežastys: kvėpavimo takų ligos (17,4 proc.

atvejų), dažniausiai – paskutinės stadijos kvėpavimo nepakankamumas, sunkiai kontroliuojama astma ir jatrogeninės komplikacijos [2].

Kitas svarbus ligos prognozės rodiklis – recidyvai. Pacientams, turinties blogos prognozės veiksnių, ir kuriems nebuvo skirtas palaikomasis gydymas, liga recidyvavo 73,8 proc. atvejų. Kita vertus, neturintiems blogos prognozės veiksnių ir gydytiems vien GKS, ligos recidyvai pasireiškė net 35 proc. Nors vidutinis intervalas tarp remisijos ir recidyvo – 69,3 mėnesiai, dauguma atkryčių įvyksta per pirmuosius metus. Recidyvai pirmiausia pasireiškia padidėjusiu eozinofilų skaičiumi, todėl labai svarbus jų skaičiaus monitoravimas remisijos metu [2].

Išvados

Per paskutinius 30 metų padaryta didžiulė pažanga aiškinantis CSS etiopatogenezę, išskiriant klinikinius subtipus bei taikant naujus gydymo metodus.

CSS – atskiras sindromas, turintis daug bendrų bruožų su kitais ANCA asocijuotais vaskulitais. Nors eozinofilai ir ANCA iki šiol buvo laikomi pagrindiniais patogenetiniais veiksniais, atsiranda naujų duomenų, įrodančių svarbų Th2 ląstelių vaidmenį CSS patogenezėje [5].

Pagal ANCA antikūnų buvimą išskiriami 2 CSS potipiai: pirmajam (ANCA teigiamam) būdingas glomerulonefritas ir smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas; antrajam (ANCA neigiamam) - periferinė eozinofilija, kardiomiopatija, eozinofilų sukeltas audinių pažeidimas.

Odos pakitimai nustatomi daugiau nei pusei CSS sergančių pacientų. Mūsų pristatytame klinikiniame atvejyje odos bėrimai pasireiškė kaip pirmieji šios ligos požymiai. Atlikus odos biopsiją, buvo patikslinta diagnozė ir skirtas etiopatogenetinis gydymas sisteminiais GKS, kas lėmė greitą ligos simptomų išnykimą. Įvertinus literatūros duomenis ir norint išvengti odos bei viršutinių kvėpavimo takų simptomų recidyvų, pacientei tęstas ilgalaikis gydymas nedidelėmis GKS dozėmis.

CSS gydymas – individualus, parenkamas pagal ligos sunkumą, blogos prognozės faktorių skaičių. Didelės GKS ir ciklofosfamido dozės išlieka „auksiniu“ standartu gydant sunkius CSS atvejus. Nauji biologiniai preparatai rituksimabas ir mepolizumabas gali tapti alternatyva gydant ANCA asocijuotais vaskulitais sergančius pacientus.

Literatūra

1. Alfaro TM, Duarte C. et al. Churg-Strauss syndrome: case series. Rev Port Pneumol. 2012; 18(2):86-92.
2. Guillevin L, Dunogue B, Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome. Eur Respir Mon. 2011; 54:140-151.
3. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24(1):24-30.
4. Falk RJ, Gross WL. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 2011; 63(4):863-864.
5. Sintas MR, Valle FM. Churg–Strauss syndrome: An evolving paradigm. Autoimmunity Reviews. 2012.
6. Bosco L, Peroni A. et al. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2011; 30:573-580.
7. Abril A. Churg-Strauss syndrome: An Update. Curr Rheumatol Rep. 2011; 13:489-95.
8. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. Semin Arthritis Rheum. 2003; 33(2):106-1014.
9. Mahr A. et al. Prevalences of polyarteriitis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum. 2004; 51(1):92-99.
10. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(1):16-25.
11. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. Int Immunol. 2009; 21(12):1303-1309.
12. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. Ann N YAcad Sci. 2005; 1051:121-131.
13. Akuthota P, Wang H, Weller PF. Eosinophils as antigen-presenting cells in allergic upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010; 10(1):14-19.
14. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2005; 52(9):2926-2935.
15. Chen M, Kallenberg CG. New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27(52):S108-114.
16. Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? Arthritis Rheum. 2005; 52(9):2589-2593.
17. Lane SE, Watts RA, Bentham G. et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. Arthritis Rheum. 2003; 48(3):814-823.
18. Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). Clin Rheumatol. 2007; 26(10):1769-1771.
19. Bibby S, Healy B, Steele R. et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. Thorax. 2011; 65:132-138.
20. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C. et al. Churg–Strauss syndrome. Kidney Int. 2009; 76:1006-1011.

21. Ramentol-Sintas M., Martinez-Valle F, Solans-Lague R. Churg–Strauss Syndrome: An evolving paradigm. Autoimmun Rev. 2012; 12(2):235-240.
22. 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(8):1094-1100.
23. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M. et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore). 1999; 78(1):26-37.
24. Nakahigashi K, Otsuka A, Miyachi Y. et al. A Case of Churg-Strauss syndrome: Flow Cytometric Analysis of the Surface Activation Markers of Peripheral Eosinophils. Acta Derm Venereol. 2012; 93:100-101.
25. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2010; 62(2):627-634.
26. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U. et al. Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. Am J Kidney Dis. 2006; 47:770-779.
27. Cohen P, Pagnoux Ch, Mahr A. et al. Churg-Strauss syndrome With Poor-Prognosis Factors: A Prospective Multicenter Trial Comparing Glucocorticoids and Six or Twelve Cyclophosphamide Pulses in Forty-Eight Patients. Arthritis & Rheumatism. 2007; 57(4):686-693.
28. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009; 23(3):355-366.
29. 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:S52-S61.
30. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 1998; 129(5):370-374.
31. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg–Strauss syndrome. Ann Rheum Dis. 2006; 65:1116-1117.
32. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE. et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008; 358:1215-1228.
33. Kim S. et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(6):1336-1343.
34. Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and renal limited vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23:12-17.

CHURG-STRAUSS SYNDROME

M. Krivickaitė, T. Orlovskytė, A. Chomičienė, J. Grigaitienė, R. Meškauskas, M. Bylaitė-Bučinskienė

Key words: Churg-Strauss syndrome (CSS), vasculitis, eosinophils, ANCA-associated vasculitis, Churg-Strauss granuloma.

Summary

Churg-Strauss syndrome (CSS) is a rare, systemic necrotising small and medium size vessel vasculitis of unknown origin. It was described initially by Churg and Strauss in 1951. It is now classified as an antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis. CSS specific signs, which differentiate this syndrome from other small vessel vasculites are late onset asthma, extravascular necrotising granulomas, blood and tissue eosinophilia. According to literature, skin changes are seen in more than half of CSS patients and in some cases are the first signs of the disease. Symptoms of skin or other organ damage and skin biopsy results should alert clinicians about CSS presence and may help to prescribe appropriate etiopathogenetic treatment. This article presents a case report of rare CSS and a literature review.

Correspondence to: mkrivickaite@gmail.com

Gauta 2013-09-17