

Objawy patologii przełyku w przebiegu zespołu Churga i Strauss – opis przypadku

Oesophageal manifestations of Churg-Strauss syndrome – case report

Valentyna Chopyak, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Halyna Potomkina, Mariya Synenka, Omelyan Synenky, Roman Pukalyak

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Lwowie, Oddział Reumatologii, Szpital Wojewódzki we Lwowie, Klinika Uniwersytetu Medycznego we Lwowie

Słowa kluczowe: zespół Churga i Strauss, eozynofilia, zapalenie naczyń, eozynofilowe zapalenie przełyku.

Key words: Churg-Strauss syndrome, eosinophilia, vasculitis, eosinophilic esophagitis.

Streszczenie

Zespół Churga i Strauss, nazywany także alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń, charakteryzuje się zajęciem układu oddechowego (astma oskrzelowa), hipereozynofilią, objawami zapalenia naczyń i obecnością zewnątrznaczyniowych ziarniniaków w różnych narządach. W pracy przedstawiono przypadek 34-letniego pacjenta z astmą oskrzelową w wywiadzie, bólami w nadbrzuchu, pieczeniem za mostkiem, gorączką, dusznością, wykwitami skórnymi na obu gołeniach, męczącym kaszlem, osłabieniem. Stwierdzono nacieki w mięszu płucnym (w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej). W badaniu histopatologicznym materiału po biopsji nacieków zapalnych w ścianie przełyku stwierdzono komórki tuczne, limfocyty, eozynofile >22 eoz./1 pole hpf. Obecna była eozynofilia (4,8 G/l) we krwi obwodowej, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IgE, IL-4, IL-5, TNF- α w surowicy krwi. Stwierdzono przeciwciała pANCA przeciw cytoplazmie neutrofilii. Rozpoznano zespół Churga i Strauss z zajęciem przełyku.

Zespół Churga i Strauss, nazywany także alergicznym ziarniniakowym zapaleniem naczyń, jest rzadko występującą chorobą, klasyfikowaną jako pierwotny zespół zapalenia małych oraz średnich naczyń. Wyodrębniony został w 1951 r. przez patologów Jacoba Churga i Lotte Strauss, którzy określili 3 kryteria histopatologiczne zespołu:

- 1) martwicze zapalenie naczyń,
- 2) nacieki eozynofilowe w tkankach,
- 3) ziarniniaki zewnątrznaczyniowe [1].

Summary

Churg-Strauss syndrome (CSS) is characterized by asthma, eosinophilia and systemic small and medium-sized vasculitis. We have observed a 34-year old man with a history of asthma suffering from fever, dyspnoea, cough, epigastric burning, epigastric pain and confluent eruption on the skin of the shanks. We diagnosed pulmonary infiltrates (X-ray film of chest). There were found in histological examination of material after oesophageal biopsy mastocytes, lymphocytes and eosinophils (>22 eos/1 high power field). We observed eosinophilia (4.8 G/L), increased serum C-reactive protein and IgE, IL-4, IL-5 and TNF- α concentration in the patient. pANCA were found in the serum of the patient. We diagnosed CSS with oesophageal involvement.

Objawy kliniczne pojawiają się między 20.–40. rokiem życia [2, 3].

Przyczyny nie są znane, ale za czynniki inicjujące chorobę uważa się infekcje, wpływy toksyczne i leki. W ostatnich latach podkreśla się, że istotą patogenezы jest uszkodzenie śródbłonek naczyń, do czego mogą przyczyniać się eozynofile zawierające w ziarnistościach komórkowych główne białko zasadowe, peroksydazę eozynochłonną, białko kationowe, neurotoksynę, LTC₄, nadtlenek wodo-

Adres do korespondencji:

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Lwowie, ul. Pekarska 69, Lwów 79010, Ukraina, e-mail: klishchukyakymovych@yahoo.com

rodu [4, 5], a także liczne cytokiny, takie jak interleukiny – IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, a w szczególności cytokiny prozapalne – IL-2, czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) [3, 6].

W 1990 r. *American College of Rheumatology* opracowało na podstawie obserwacji 20 chorych na zespół Churga i Straussa 2 systemy klasyfikacyjne, pozwalające odróżnić zespół Churga i Straussa od pozostałych układowych zapaleń naczyń. Klasyfikacja „tradycyjna”, cechująca się dużą swoistością, zawiera 6 kryteriów:

- 1) astmę,
- 2) eozynofilię we krwi obwodowej (>10% leukocytów w rozmazie),
- 3) mononeuropatię (w tym wieloogniskową) lub polineuropatię,
- 4) zmiany w zatokach przynosowych,
- 5) zwienne nacieki w płucach,
- 6) zewnątrznaczyniowe nacieki eozynofilowe w wycinkach tkanek.

Obecność co najmniej 4 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie z czułością 85% i swoistością 99,7% [5, 7]. Choroba przebiega w 3 fazach klinicznych:

- choroby alergicznej (alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa),
- eozynofilii we krwi obwodowej i nacieków eozynofilowych w tkankach,
- zapalenia naczyń [7–9].

Choroba obejmuje wiele układów i narządów, głównie sercowo-naczyniowy, pokarmowy, nerwowy i moczowy.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 34, został przyjęty do Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Lwowie w lipcu 2006 r. z powodu bólów w nadbrzuszu, pieczenia za mostkiem, gorączki, duszności, wykwitów skórnych na obu goleniach, męczącego kaszlu, osłabienia. Historia jego choroby rozpoczęła się w marcu 2000 r. Wtedy pacjent był hospitalizowany na Oddziale Pulmonologicznym, ponieważ skarżył się na napady duszności, męczący kaszel, ból stawów, ból w klatce piersiowej i ogólne osłabienie. Rozpoznano astmę oskrzelową oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Zdjęcie RTG klatki piersiowej wykazało wzmożenie rysunku naczyniowo-oskrzelowego w górnych i środkowych polach płucnych. Wykonano też bronchofiberoskopię, w której zaobserwowano znaczne pogrubienie i przekrwienie błony śluzowej drzewa oskrzelowego, z obecnością gęstej wydzieliny. Chory był leczony glikokortykosteroidami wziewnymi, β -mimetykami i mukolitykami. Od marca 2000 r. do lipca 2006 r. był 2 razy do roku hospitalizowany na

oddziałach pulmonologicznych we Lwowie z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej. W dniu hospitalizacji w lipcu 2006 r. u pacjenta obserwowano bóle w nadbrzuszu, pieczenia za mostkiem, wykwity skórne na obu goleniach – krwotoczne, od petechii do rozległych wybroczyn (ryc. 1), męczący kaszel, gorączkę, osłabienie.

W badaniach dodatkowych stwierdzono odchylenia w obrazie morfologii krwi (leukocyty 14,4 G/ μ l), eozynofile stanowiły 33% (4,8 G/l), przyspieszenie OB (44 mm/godz.), podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (20,2 mg/ml), frakcji globulin γ (24,7%). Posiewy krwi były ujemne. Antygen HBS oraz przeciwciała anty-HCV w surowicy były nieobecne. W badaniach kału oraz w oznaczeniach swoistych przeciwciał przeciw pasożytom za pomocą testów immunoenzymatycznych nie wykazano obecności pasożytów. Badanie immunologiczne krwi wskazało na obniżenie odsetka komórek CD4+ (21%), CD16+ (9%) przy podwyższeniu markerów CD25+ (28%), CD71+ (20%). Oznaczono także stężenia wybranych interleukin w surowicy: IL-5 (34 pg/ml), IL-4 (18 pg/ml), TNF- α (23,4 pg/ml), stężenie IgE w surowicy wynosiło 850 j.m./ml. W surowicy wykryto ponadto przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii p-ANCA.

W badaniu spirometrycznym obserwowano obniżenie wartości pojemności życiowej płuc. Ze względu na dolegliwości ze strony układu oddechowego wykonano również badanie RTG klatki piersiowej – stwierdzono przemijające nacieki płucne. Ze względu na bóle w nadbrzuszu, pieczenie za mostkiem wykonano badanie endoskopowe, w którym wskazano zwężenia przełyku, pierścienie śluzówkowe, nacieki zapalne. W badaniu histopatologicznym materiału z biopsji nacieków zapalnych w ścianie przełyku stwierdzono komórki tuczne, limfocyty, eozynofile >22 eoz./1 pole hpf (*high power field*, czyli 400 \times), z elementami hiperplazji całej błony śluzowej. W badaniu echokardiograficznym wykazano cechy przerostu mięśnia lewej komory. Wynik badania histologicznego wycinka skórno-mięśniowego pobranego z lewej nogi – w skórze właściwej obrzękłe naczynia krwionośne, otoczone neutrofilami, limfocytami oraz licznymi eozynofilami. Na podstawie obrazu klinicznego i badań



Ryc. 1. Rozległe wybroczyny na skórze.

Fig. 1. Large petechiae on the skin.

rozpoznano pierwotne zapalenie naczyń (alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń, zespół Churga i Strauss), o wysokiej aktywności, w fazie III, w okresie zaostrzenia z zajęciem wielu układów – skóry (zapalenie małych naczyń z naciekami eozynofilowymi), stawów (reumatoidalne zapalenie stawów), narządów wewnętrznych – płuc (przemijające nacieki w płucach), przetyku (eozynofilowe zapalenie przetyku), i eozynofilowym obrazem krwi obwodowej. W trakcie hospitalizacji w leczeniu ogólnym zastosowano leki naczyniowe (pentoksyfilinę), terapię kortykosteroidową metylprednizonem dożylnie w dużej dawce (1 g/kg m.c./dobę) przez kolejne 3 dni z następczym zmniejszeniem dawki kortykosteroidów do 60 mg/dobę i do 12,5 mg/dobę, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki antyhistaminowe oraz dożylną immunoglobulinę (IVIg) 0,2 g /kg m.c./dobę.

Wdrożone leczenie w krótkim czasie doprowadziło do znacznej poprawy stanu ogólnego i polepszenia samopoczucia pacjenta. Terapia prowadzona jest z pozytywnym efektem od roku. Od końca lipca 2006 r. chory otrzymuje prednizon w dawce 10 mg/dobę; pozostaje pod obserwacją kliniki.

Omówienie

Zespół Churga i Strauss jest stosunkowo rzadko występującą chorobą. Rozpoznanie u opisywanego pacjenta ustalono na podstawie 4 kryteriów diagnostycznych – astmy oskrzelowej, eozynofilii powyżej 10% liczby leukocytów we krwi obwodowej, przemijających nacieków płucnych, okołonaczyniowych nacieków eozynofilowych.

Ustalenie rozpoznania wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicującej z guzkowym zapaleniem naczyń, ziarniniakiem Wegenera, leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń, aspergilozą płucną, zapaleniem płuc z eozynofilią [4, 9–11].

W ocenie prognozy dla chorych na zespół Churga i Strauss przydatne jest określenie spontanicznych i stymulowanych poziomów IL-2, IL-10. Badanie poli-

morfizmu genu IL-5 w zespole Churga i Strauss ma istotne znaczenie nie tylko dla poznania patogenetycznej choroby, ale także dla możliwości immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych do IL-5.

Niezbędne jest stworzenie centralnej informacji o chorych z zespołem Churga i Strauss. Poznanie czynników ryzyka rozwoju tej choroby oraz analiza czynników wpływających na jej przebieg ma istotne znaczenie dla ustalenia postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-304.
2. Wiatr E. Patogeneza. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 23-29.
3. Obłąkowski P, Wiatr E, Decker E i wsp. Zespół Churg-Strauss nie reagujący na leczenie immunosupresyjne. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62: 98-102.
4. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-594.
5. Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 25-35.
6. Musiałowicz-Chełmińska B, Buczyłko K. Alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Strauss). *Alergia Astma Immunologia* 1998; 3: 213-217.
7. 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: 1094-1100.
8. Wiatr E. Zespół Churga-Strauss. W: Pierwotne układowe zapalenia naczyń. Wardyn KA, Życińska K. (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 290-295.
9. Pętszyńska MJ. Zespół Churga i Strauss – opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 111: 69-72.
10. Rekowska D., Kucharz E.J. Zespół Churga i Strauss. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 272–276.
11. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, et al. Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 445-452.