

Ασυνήθης εκδήλωση συνδρόμου Churg-Strauss

Α. Μιχαήλ,¹ Σ.Π. Ντουράκης,¹
Α. Ανδριανάκος,¹ Κ. Παπαγεωργίου,¹
Α. Κιρούδη-Βούληγερη,² Σ.Ι. Χατζηγιάννης¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
²Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Πανεπιστήμιο
Αθηνών

An unusual case of Churg-Strauss syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αλλεργική κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα,
Μυοκαρδίτιδα, Σύνδρομο Churg-Strauss,
Υπερνωσινόφιλο σύνδρομο

Η αλλεργική κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα (σύνδρομο Churg-Strauss) περιγράφηκε το 1951 από τους Churg και Strauss και χαρακτηρίζεται από συνδυασμό βρογχικού άσθματος ή και αλλεργικής ρινίτιδας, νωσινόφιλης και πολυσυστηματικών εκδηλώσεων αγγειίτιδας.¹ Στις τελευταίες περιλαμβάνονται πνευμονικά διηθήματα, περιφερική νευροπάθεια, διάφορα δερματικά εξανθήματα, αρθρίτιδα και προσβολή της καρδιάς, των νεφρών ή και του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν. Η προσβολή της καρδιάς είναι συχνή αλλά όψιμη εκδήλωση του συνδρόμου.^{2,3}

Παρουσιάζεται ασθενής με σύνδρομο Churg-Strauss, που εκδηλώθηκε ασυνήθως, με πρώιμη και αιφνίδια καρδιακή προσβολή, η οποία δημιούργησε προβλήματα

διαφορικής διαγνώσεως και θεραπευτικής αντιμετώπισεως.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα, 53 ετών, εκπαιδευτικός, από την Αθήνα, εισήχθη στην Κλινική μας λόγω πυρετού έως 38,2 °C από διημέρου, συνοδευόμενου από ρίγος, αδυναμία και διάχυτες αρθραλγίες. Η ασθενής προ διμήνου είχε εισαχθεί σε άλλο νοσοκομείο λόγω αδυναμίας, καταβολής, νυκτερινών επιδρώσεων και τυχαίας ανευρέσεως νωσινόφιλης (λευκά αιμοσφαίρια 15.550/μL με νωσινόφιλα 28%). Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της παρουσίασε αιφνιδίως έκπτωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και οξύ πνευμονικό οίδημα. Εξήλθε από το νοσοκομείο με ασαφή διάγνωση υπό φαρμακευτική αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 16 mg ημερησίως. Ακολούθως, υποβλήθηκε σε καρδιακό καθετηριασμό και στεφανιογραφία, όπου διαπιστώθηκε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξωθήσεως 25%, ενώ οι στεφανιαίες αρτηρίες ήταν φυσιολογικές. Παράλληλα, πιθανολογήθηκε αιτιολογική συσχέτιση με ιογενή λοίμωξη, αφού διαπιστώθηκαν αντισώματα έναντι του ιού Coxsackie B5 σε τίτλο 1/512. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας και η μεθυλπρεδνιζολόνη διακόπηκε προοδευτικά εντός 8 ημερών. Μία ημέρα μετά τη διακοπή της μεθυλπρεδνιζολόνης παρουσίασε τα συμπτώματα, για τα οποία εισήχθη στην Κλινική μας.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα από το 1993, ρινικοί πολύποδες και παραρρινοκολπίτιδα από το 1997, αλλεργία στην οικιακή σκόνη και πολυοζώδης τοξική βρογχοκίλη από το 1994.

Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν τα εξής: αρτηριακή πίεση 90/55 mmHg, σφύξεις 104/min, θερμοκρασία 38,4 °C, εξανθήματα (-), ήπαρ μόλις ψηλαφητό στη βαθιά εισπνοή, φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, σφυγμός ταχύς, βύθιος, άρρυθμος, διατεταμένες σφαγίτιδες.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: Ht 32,3%, Hb 10,5 g/dL, MCV 80,5 fL, MCH 26,2 pg, MCHC 33%, λευκά 13.910/μL (πολυμορφοπύρρηνα 75%, λεμφοκύτταρα 14%, μεγάλα μονοπύρρηνα 8%, νωσινόφιλα 3%), αιμοπετάλια 253.000/μL, ΔΕΚ 1,7%, ΤΚΕ 120 mm/1h ώρα, σάκχαρο 85 mg/dL, ουρία 16 mg/dL, κρεατινίνη 0,8 mg/dL, LDH 158 IU/L, CPK 36 IU/L, SGOT 17 IU/L, SGPT 21 IU/L, αλκαλική φωσφατάση 57 IU/L, γGT 31 IU/L, αμυλάση 33 IU/L, ολική χοληρυθρίνη 0,8 mg/dL, άμεση χοληρυθρίνη 0,44 mg/dL, ολικά λευκώματα 6,8 g/dL, λευκωματίνη 3,7 g/dL, χοληστερόλη 177 mg/dL, τριγλυκερίδια 95 mg/dL, ουρικό οξύ 2,2 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4,8 mEq/L, Ca 9,1 mg/dL, PT 13,3 sec (INR 1,27), aPTT 30 sec, ινωδογόνο 441 mg/dL, FS (-), DD 4, CRP 14,5 mg/dL, Ra-test (-). Ηλεκτροφόρηση

λευκωμάτων: λευκοματίνη 47,5%, α_1 -σφαιρίνη 10,5%, α_2 16,5%, β 13,9%, γ 11,5%. Fe 50 μ g/dL, φερρίνη 178,98 ng/mL, σιδηροφυλλίνη 173 mg/dL, B₁₂ 292 pg/mL, φυλλικό 8,6 ng/mL. ANA (-), AMA (-), ASMA (-), αντι-dsDNA (-), c-ANCA (-), p-ANCA (-), C3 194 U/mL, C4 42,8 U/mL, CH50 53 U/mL, αντι-HIV (-), IgG 821 mg/dL, IgA 232 mg/dL, IgM 113 mg/dL, κ 785 mg/dL, λ 444 mg/dL, α_2 m 260 mg/dL, IgE 187,80 IU/mL (φυσιολογικές τιμές <120 IU/mL). Αντισώματα έναντι ιού Coxsackie B5 θετικά σε τίτλο 1/512.

Η γενική ούρων δεν αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα. Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες. Η μικροσκοπική, παρασιτολογική και καλλιέργεια κοπράνων ήταν αρνητικές.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποκάλυψε φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ενώ στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκε μεγαλοκαρδία. Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, εκτός από μία κύστη στον αριστερό λοβό του ήπατος, ήταν φυσιολογικό.

Στο υπερηχοκαρδιογράφημα, η αριστερή κοιλία ήταν ελαφρά διατεταμένη, με υποκινησία πλάγιου και προσθίου τοιχώματος και κλάσμα εξωθήσεως 35–40%. Ο αριστερός κόλπος ήταν ελαφρά διατεταμένος, οι δεξιές κοιλότητες είχαν φυσιολογικές διαστάσεις, ενώ οι βαλβίδες δεν παρουσίαζαν οργανικές αλλοιώσεις.

Στο μυελόγραμμα, η κυτταρικότητα ήταν ικανοποιητική, η ερυθρά σειρά ελαφρώς μεγαλοβλαστοειδής, η κοκκίωδης σειρά αντιπροσωπευόταν σε όλα τα στάδια, με αύξηση των μυελο-μεταμυελοκυττάρων, κυρίως της ηωσινοφιλικής σειράς, ενώ τα μεγακαρυοκύτταρα ήταν αρκετά.

Η ασθενής, τις πρώτες 15 ημέρες της νοσηλείας της, είχε πυρετό έως 39 °C. Την 5η ημέρα της νοσηλείας παρουσίασε ηωσινοφιλία (απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων 1464/ μ L), η οποία αυξανόταν προοδευτικά τις επόμενες ημέρες και έφθασε σε απόλυτο αριθμό ηωσινοφίλων 3180/ μ L τη 17η ημέρα. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μεταβολή της ακτινολογικής εικόνας του θώρακα, με παρουσία δεξιάς πλευριτικής συλλογής και θολερότητας του σύστοικου πνευμονικού παρεγχύματος (εικ. 1). Η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε υπεζωκοτική συλλογή δεξιά και πνευμονικό διήθημα συστοίχως (εικ. 2). Η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία ενδοκαρδίου-μυοκαρδίου, η οποία έδειξε διήθηση του μυοκαρδίου από ηωσινόφιλα, χωρίς παρουσία γιγαντοκυττάρων. Δεν παρατηρήθηκε αγγειίτιδα ούτε ίνωση.

Με βάση το ιστορικό του βρογχικού άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και της παραρρινοκολπίτιδας, της ηωσινοφιλίας, των πνευμονικών διηθήσεων και της παρουσίας ηωσινοφίλων σε εξωαγγειακές θέσεις στην ιστολογική εξέταση του μυοκαρδίου, τέθηκε η διάγνωση του συνδρόμου Churg-Strauss. Η ασθενής έλαβε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη 16 mg τρεις φορές ημερησίως από του στόματος. Ακολούθησε ταχεία μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων στα φυσιολογικά επίπεδα, πτώση της ΤΚΕ, άνοδος του αιματοκρίτη και θεαματική βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας του θώρακα. Ήδη, δώδεκα μήνες μετά την έξοδό της από την Κλινική μας, η ασθενής λαμβάνει 4 mg μεθυλπρεδνιζολόνης και είναι ασυμπτωματική.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρατηρείται υπεζωκοτική συλλογή δεξιά (βέλος μικρό) και πνευμονικό διήθημα συστοίχως (βέλος μεγάλο).



Εικόνα 2. Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος. Υπεζωκοτική συλλογή δεξιά και πνευμονικό διήθημα συστοίχως (βέλος).

ΣΧΟΛΙΟ

Το σύνδρομο Churg-Strauss εντάσσεται στις συστηματικές αγγειίτιδες. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 40 έτη.¹ Ως προδιαθεσικοί παράγοντες εκδηλώσεως του συνδρόμου έχουν ενοχοποιηθεί εισπνεόμενα αντιγόνα, φάρμακα και εμβόλια.²⁻⁶ Με βάση την απόφαση του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας, η παρουσία τουλάχιστον 4 από 6 κριτήρια (βρογχικό άσθμα, ηωσινοφιλία, μονονευροπάθεια ή πολυνευροπάθεια, πνευμονικές διηθήσεις, προσβολή των παραρρινίων κόλπων, εξωαγγειακή διήθηση από ηωσινόφιλα) θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου Churg-S-

trauss με ευαισθησία 85% και ειδικότητα 99,7%.⁷ Έχουν αναγνωρισθεί 3 κλινικές φάσεις του συνδρόμου. Η πρόδρομη φάση, η οποία μπορεί να διαρκεί μέχρι και 30 χρόνια (μέσος όρος 3), χαρακτηρίζεται από την παρουσία άσθματος, που εμφανίζεται συνήθως σε μεγάλη ηλικία, αλλεργικής ρινίτιδας και ρινικών πολυπόδων. Η δεύτερη φάση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ηωσινοφιλίας και διηθήσεως των ιστών από ηωσινόφιλα. Η νόσος μπορεί να υποτροπιάζει για αρκετά χρόνια πριν καταλήξει στην τρίτη φάση, της αγγειίτιδας.⁸ Εργαστηριακά, οι ασθενείς με σύνδρομο Churg-Strauss παρουσιάζουν αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ και ηωσινοφιλία. Στο 85% των περιπτώσεων ανευρίσκεται αύξηση της IgE, ενώ τα p-ANCA είναι θετικά στα 2/3 των περιπτώσεων.² Η εμφάνιση μυοκαρδίτιδας είναι συχνή, αφού το 50% των ατόμων παρουσιάζουν διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και το 25% αναπτύσσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.^{2,9} Προγνωστικοί δείκτες του συνδρόμου Churg-Strauss θεωρούνται η πρωτεϊνουρία >1 g/ημέρα, η μυοκαρδιοπάθεια (ευθύνεται για το 50% των θανάτων), η προσβολή του γαστρεντερικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος και η νεφρική ανεπάρκεια. Επί απουσίας των ανωτέρω δεικτών, η πενταετής θνητότητα είναι 12%, ενώ επί παρουσίας ενός δείκτη είναι 26% και άνω των δύο δεικτών ανέρχεται σε 46%.¹⁰ Η θεραπεία του συνδρόμου συνίσταται στη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κυρίως κυκλοφωσφαμίδης, ενώ σε ανθεκτικές μορφές έχει χρησιμοποιηθεί και η πλασμαφαίρεση.² Η διάκριση μεταξύ της απλής διηθήσεως των ιστών από ηωσινόφιλα και της παρουσίας αγγειίτιδας είναι σημαντική, αφού στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται ικανοποιητική ανταπόκριση σε μέτριες δόσεις γλυκοκορτικοειδών, ενώ στη δεύτερη περίπτωση απαιτούνται μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών και συχνά προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης.¹¹

Η ασθενής μας πληρούσε τα 5 από τα 6 κριτήρια του συνδρόμου Churg-Strauss (ιστορικό βρογχικού άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας, παραρρινοκολπίτιδα, πνευμονικά διηθήματα, ηωσινοφιλία, ηωσινοφιλική μυοκαρδιοπάθεια). Όμως, η κλινική εικόνα ήταν άτυπη λόγω της αιφνίδιας και πρώιμης προσβολής του μυοκαρδίου πριν από την εμφάνιση εκδηλώσεων αγγειίτιδας από άλλα συστήματα. Η ατυπία αυτή είχε ως αποτέλεσμα να μην γίνει βιοψία μυοκαρδίου κατά τον πρώτο καρδιακό καθετηριασμό και η ασθενής να υποβληθεί εκ νέου σ' αυτόν. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδήγησε σε ταχεία βελτίωση της κλινικής και

εργαστηριακής εικόνας, ενώ δεν απαιτήθηκε προσθήκη άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Η αλλεργική κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τη χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, όπου δεν υπάρχει ούτε προσβολή εξωπνευμονικών οργάνων ούτε αγγειίτιδα, και από το ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο.¹¹ Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα με αριθμό ηωσινοφίλων >1500/μL, από συμπτώματα και σημεία προσβολής οργάνων και από αδυναμία ανευρέσεως άλλης αιτίας ηωσινοφιλίας. Στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο δεν υπάρχουν ιστορικό άσθματος, αγγειίτιδα ή κοκκιώματα, ενώ σε βιοψία ενδοκαρδίου-μυοκαρδίου, σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, ανευρίσκεται ενδομυοκαρδιακή ίνωση.

Συμπερασματικά, το κλινικό φάσμα του συνδρόμου Churg-Strauss είναι ευρύ και οι αρχικές εκδηλώσεις του ποικίλλουν. Η καρδιακή προσβολή μπορεί να είναι αιφνίδια και πρώιμη και να θέσει προβλήματα διαφορικής διαγνώσεως και θεραπευτικής αντιμετώπισεως.

ABSTRACT

An unusual case of Churg-Strauss syndrome

A. MICHAEL,¹ S.P. DOURAKIS,¹ A. ANDRIANAKOS,¹
C. PAPAGEORGIOU,¹ A. KIROUDI-VOULGARI,²
S.J. HADZIYANNIS¹

¹Academic Department of Medicine, Hippokraton
General Hospital, Athens

²Department of Histology-Embryology, University of
Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(2):192-195

Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome) is a multisystem disorder characterized by angiitis of medium and small vessels, extravascular granulomas and eosinophilia. Cardiac involvement (cardiac insufficiency, pericarditis and coronary vessel vasculitis) is a common late complication and represents the major cause of mortality. We describe a case of a 53 year-old woman, with a history of asthma, allergic rhinitis, nasal polyps and paranasal sinusitis who presented with a sudden onset of acute cardiac insufficiency with pulmonary infiltrates and eosinophilia but without skin rash. Biopsy of the endocardium-myocardium showed eosinophilic infiltration of the myocardium without vasculitis. Treatment with methylprednisolone was associated with improve-

ment of clinical and laboratory features. The clinical spectrum of the Churg-Strauss syndrome is broad. Cardiac involvement can be acute and early, causing problems in differential diagnosis and treatment.

Key words: Allergic granulomatosis and angiitis, Churg-Strauss syndrome, Hypereosinophilic syndrome, Myocarditis

Βιβλιογραφία

1. FAUCI A. The vasculitis syndromes. In: Fauci A, Brauwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 1998:1914
2. LHOTE F, GUILLEVIN L. Churg-Strauss syndrome. In: Klipper J, Dieppe P (eds) *Rheumatology*. Mosby, Baltimore, 1998, 2:7.24-1-7.24.4
3. LANHAM JG, ELKON KB, PUSEY CD, HUGHES GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984, 63:65-81
4. GUILLEVIN L, GUITTARD T, BLETRY O, GODEAU P, ROSENTHAL P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung* 1987, 165:165-172
5. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ, ΤΖΕΜΑΝΑΚΗΣ Ε, ΑΝΔΡΙΑΝΑΚΟΣ Α, ΑΡΩΝΗ Κ, ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Περίπτωση συνδρόμου Churg-Strauss. Ο πιθανός ρόλος των μακρολιδίων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1988, 15:586-589
6. WESHSLER M, GARPESTAD E, FLIER S, KOCHER O, WEILAND D, POLITO A ET AL. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlucast. *JAMA* 1998, 279:455-457
7. MASI A, HUNDER G, LIE L, MICHEL B, BLOCH D, AREND W ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1999, 33: 1094-1100
8. LANHAM J, ELKON K, PUSEY C, HUGHES G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia; a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984, 63:65-81
9. DAVISON A, THOMPSON P, DAVIES J, CORRIN B, TURNER-WARWICK M. Prominent pericardiac and myocardiac lesions in the Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Thorax* 1983, 38:793-795
10. CHURG A, BRALLS M, CRONIN S, CHURG J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995, 108:320-323
11. WELLER P, BUDLEY G. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994, 83:2759-2779
12. GUILLEVIN L, LHOTE F, COHEN P, JARROUSSE B, LORTHOLARY O, THIBULT N ET AL. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996, 75:17-28

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaïas street, GR-115 23 Athens, Greece