

# Eozynofilia w zespole Churga-Strauss

## *Eosinophilia in Churg-Strauss syndrome*

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych<sup>1,2</sup>, Valentyna Chopyak<sup>2</sup>, Halyna Potomkina<sup>2</sup>, Mariia Synenka<sup>1</sup>, Omelyan Synenkyi<sup>1</sup>, Roman Pukalyak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii Szpitala Wojewódzkiego we Lwowie, kierownik Oddziału dr Mariia Synenka

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Lwowie,

kierownik Katedry i Zakładu prof. dr Valentyna Chopyak

**Słowa kluczowe:** zespół Churga-Strauss, eozynofilia.

**Key words:** Churg-Strauss syndrome, eosinophilia.

### Streszczenie

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. Wśród 59 obserwowanych przez autorów niniejszej pracy chorób na układowe choroby tkanki łącznej z towarzyszącą eozynofilią zespół Churga-Strauss rozpoznano w 30 przypadkach. Podwyższona liczba komórek kwasochtonnych w niejasnych diagnostycznie zespołach chorobowych powinna być dla każdego praktykującego reumatologa sygnałem prawdopodobieństwa zespołu Churga-Strauss. Przy współczesnych możliwościach leczniczych wczesne rozpoznanie jest kluczowe dla dalszych losów chorego.

Zapalenia naczyń, chociaż stanowią grupę stosunkowo rzadkich jednostek chorobowych, są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. Zbyt późno rozpoznane i niewłaściwie leczone stwarzają zagrożenie dla zdrowia i życia chorego [1–3]. Zespół Churga-Strauss, czyli alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń, określane również jako ziarniniakowość alergiczna, jest układowym zapaleniem naczyń o nieznannej etiologii i immunopatogenezie, w której komórka kwasochtonna odgrywa ważną rolę [4, 5].

Za eozynofilię uważamy liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej przewyższającą 500/ $\mu$ l lub 5% białych krwinek w rozmazie, utrzymujące się przez co najmniej

### Summary

The main symptoms of Churg-Strauss syndrome (CSS) are asthma, eosinophilia and systemic small and medium-sized vasculitis. Among 59 of our patients with systemic connective tissue diseases and eosinophilia Churg-Strauss syndrome was diagnosed in 30. Increased level of eosinophils in patients with uncertain diagnosis should be a signal of possible Churg-Strauss syndrome for every rheumatologist. The importance of eosinophilia in diagnosis and early treatment of Churg-Strauss syndrome is stressed.

6 tyg. Liczba krążących we krwi eozynofiliów jest zwykle w tych przypadkach kilkanaście razy niższa od liczby eozynofiliów tkankowych [6–8].

Klasyfikacja eozynofilii wg stopnia zaawansowania [9]:

- lekka – 500–1500/ $\mu$ l eozynofiliów we krwi obwodowej,
- średnia – 1500–5000/ $\mu$ l eozynofiliów we krwi obwodowej,
- ciężka – > 5000/ $\mu$ l eozynofiliów we krwi obwodowej.

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

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

### Adres do korespondencji:

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

Do przyczyn eozynofilii należą [7, 9]:

- 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 eozynofiliów we krwi obwodowej powyżej 50 000–100 000/ $\mu$ l).

W immunopatogenezie wyróżnia się cztery mechanizmy prowadzące do eozynofilii [8, 10]:

- wzrost różnicowania i przeżywalności eozynofiliów mediowany cytokinami I (IL-3, IL-4, IL-5 i IL-13);
- aktywacja interakcji eozynofiliów i komórek endotelialnych,
- zwiększenie stężenia chemokin,
- zaburzenia aktywacji i destrukcji dojrzałych eozynofiliów [6, 11, 12].

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 [6, 9, 13]. Wyróżniają eozynofilię mediowaną przez cytokiny oraz mediowaną przez mutację multi- lub pluripotentnej hematopoetycznej komórki macierzystej pnia [12, 14].

W warunkach fizjologicznych najwięcej komórek kwasochłonnych znajduje się w jelitach, mniej jest w drogach oddechowych, a w skórze osób zdrowych nie ma ich wcale [10, 15]. 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 [8, 13, 16]. Fizjologicznym mechanizmem pozbywania się eozynofiliów 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 [12, 17].

W chorobach autoimmunologicznych człowieka aktywowana komórka kwasochłonna uwalnia białka zasadowe (ECP, MBP, EDN/EPX, EPO), enzymy (takie jak 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- $\alpha$ 1), LTC4, LTB4, PAF oraz reaktywne produkty oksydacji tlenowej (nadtlenek

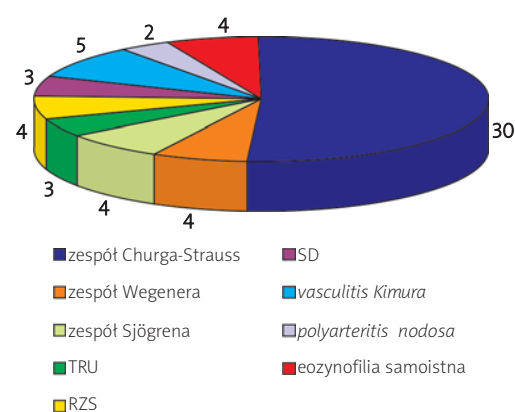
wodoru, anion nadtlenu) [8, 10, 16]. Białka te mają działanie destrukcyjne zarówno w procesach alergicznych (np. uszkodzają nabłonek oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej), jak i w zapaleniach naczyń (np. w zespole Churga-Strauss uszkodzają nabłonek naczyń) [8, 15].

## Badania własne

Przez 8 lat (od 2001 do 2009 r.) autorzy niniejszej pracy obserwowali 59 pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, u których stwierdzono eozynofilię. Strukturę tej grupy przedstawiono na rycinie 1. U 30 chorych rozpoznano zespół Churga-Strauss.

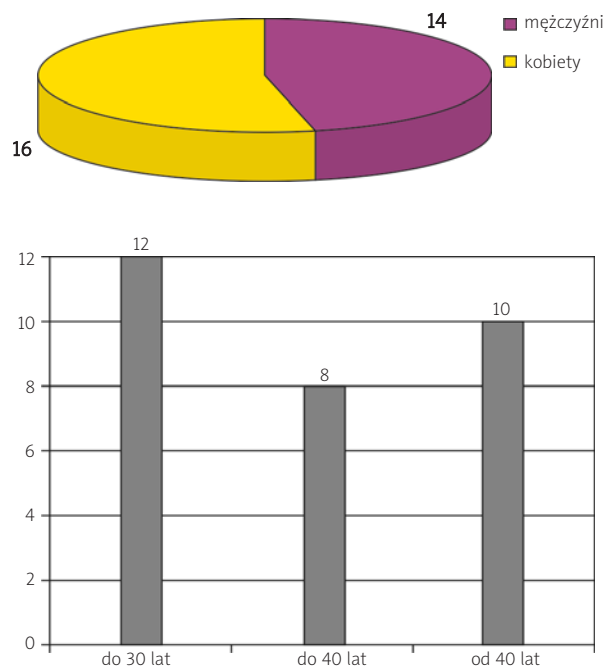
Zespół Churga-Strauss przejawia się dychawicą oskrzelową, hipereozynofilią i objawami zapalenia naczyń, które może dotyczyć wielu narządów. Po raz pierwszy został on opisany w 1951 r. przez patologów Jacoba Churga i Lotte Strauss. Ustalili oni trzy główne histologiczne kryteria diagnostyczne: 1) martwicze zapalenie naczyń, 2) nacieki eozynofilowe w tkankach oraz 3) ziarniniaki wewnątrznaczyniowe [19]. Zespół ten występuje stosunkowo rzadko. Zapadalność określa się na 2,4–4 przypadków na 1 mln ludzi, 64,4 na 1 mln chorych na dychawicę oskrzelową [17, 18]. Chorują przede wszystkim ludzie młodzi, między 20. a 40. rokiem życia, nieco częściej mężczyźni [17].

Choroba ma zwykle przebieg trójfazowy. Pierwsza, prodromalna faza choroby często rozpoczyna się alergicznym nieżytem nosa przechodzącym w dychawicę oskrzelową. Faza druga charakteryzuje się eozynofilią we krwi obwodowej i naciekami eozynofilowymi w tkankach. W fazie trzeciej ujawnia się alergiczne zapalenie naczyń [11, 15, 19].



**Ryc. 1.** Występowanie eozynofilii w układowych chorobach tkanki łącznej (liczba chorych, badania własne).

**Fig. 1.** Incidence of hypereosinophilia in patients with generalized connective tissue diseases (number of patients, personal observations).



**Ryc. 2.** Zespół Churga-Strauss wg płci i wieku (badania własne).

**Fig. 2.** Sex and age of Churg-Strauss syndrome (personal observations).

Obecnie do kryteriów rozpoznania zespołu Churga-Strauss należą:

- 1) dychawica oskrzelowa,
- 2) eozynofilia we krwi obwodowej (> 10%),
- 3) mononeuropatia lub polineuropatia,
- 4) zmiany zapalne w zatokach przynosowych,
- 5) zwienne nacieki zapalne w płucach,
- 6) wewnątrznaczyniowe nacieki eozynofilowe stwierdzone w badaniu histopatologicznym wycinków z tkanek.

Spełnienie co najmniej 4 kryteriów pozwala ustalić rozpoznanie zespołu Churga-Strauss z czułością 85% i swoistością 99,7% [19].

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 30 przypadkach (16 kobiet i 14 mężczyzn) rozpoznano zespół Churga-Strauss, 12 chorych nie przekroczyło 30. roku życia (ryc. 2). Dla 16 chorych (53,3%) charakterystyczna była eozynofilia średniego stopnia (tab. I).

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, metylo-

**Tabela 1.** Eozynofilia u chorych z zespołem Churga-Strauss

**Table 1.** Eosinophilic syndrome in patients with Churg-Strauss syndrome

Eozynofilia	n	%
lekka	12	40
średnia	16	53,3
ciężka	2	6,7

prednizon), cyklofosfamid, azatiopryna, przeciwciała anti-IL-5 i interferon  $\alpha$  [1, 20]. W trakcie leczenia wskazane jest stałe monitorowanie stanu chorego: określanie bezwzględnej liczby krążących eozynofiliów, ważniejszych wskaźników procesu immunologicznego, w tym stężenia IgE, i ocena obecności przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie oraz stężeń IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) [20].

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 przeprowadzono by szczegółową analizę wszystkich czynników mających wpływ na przebieg choroby.

#### Piśmiennictwo

1. Guillevin L, Pagnoux C. Treatment of ANCA-associated vasculitides. *Presse Med* 2007; 36: 922-927.
2. Guillevin L, Pagnoux C, Guilpain P, et al. Indications for biotherapy in systemic vasculitides. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 85-96.
3. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology* 2008; 47: 1104-1105.
4. Garcia G. Allergy-related hypereosinophilia. *Presse Med* 2006; 35: 135-143.
5. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051: 121-131.
6. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 651-663.
7. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1291-300.
8. Czarnobilska E, Olejarz P, Obtulowicz K. Rola eozynofila w chorobach alergicznych i niealergicznych. *Alergologia/Immunologia* 2007; 4: P53-57.
9. Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 37-42.

10. Lotfi R, Lotze MT. Eosinophils induce DC maturation, regulating immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 3: 456-460.
11. Polzer K, Karonitsch T, Zwerina J. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome – a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 804-808.
12. Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 521-526.
13. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 535-569.
14. Osei-Kumah A, Smith R, Clifton VL. Maternal and cord plasma cytokine and chemokine profile in pregnancies complicated by asthma. *Cytokine* 2008; 43: 187-193.
15. Fisher K, Smith S, Skinner R. Cutaneous Churg-Strauss granuloma in a child. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 910-912.
16. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1303-1310.
17. Lhote F. Churg-Strauss syndrome. *Presse Med* 2007; 36: 875-889.
18. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 28-34.
19. 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.
20. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007; 93: P63-119.