

Prikaz slučaja

CHURG STRAUSS SINDROM KOD ŠESNAESTOGODIŠNJE DJEVOJČICE

Barbara Stanimirović, Olivera Ljuboja

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banjaluka
Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Uvod: Churg Strauss-ov sindrom je sistemski vaskulitis koji karakterišu eozinofilija, ekstrasvaskularne nekrotizirajuće granulacije i eozinofilna infiltracija više organa osobito pluća, probavnog trakta, bubrega, kože i srca. Bolest je vrlo rijetka kod djece.

Cilj: opisati kliničke i laboratorijske manifestacije, terapijski pristup i ishod bolesti kod šesnaestogodišnje djevojčice sa Churg-Strauss sindromom.

Metode: šesnaestogodišnja djevojčica sa anamnestičkim podatkom o astmi, alergijskom rinitisu i gastrointestinalnim tegobama u posljednje dvije godine, hospitalizovana je na našem odjelu. Predhodno je liječena je od strane pedijatra pulmologa i gastroenterologa. Mjesec dana pred hospitalizaciju kod bolesnice su se pojavili: povišena tjelesna temperatura, gubitak tjelesne mase, kožne promjene (ulceracije sa nekrozom)-(slika 1) i artritis. Simptomi astme su se pogoršali.

Rezultati: laboratorijske analize su pokazale povišene parametre inflamacije, eozinofiliju (27%), anemiju hronične bolesti te trombocitozu. Vrijednosti serumskih imunoglobulina su bile: IgA 3,42, IgM 1,49 IgG 17,52 g /l; IgE 2800 IU/ml. Skrining autoantitijela (ANA, p ANCA, c ANCA) je bio negativan. Serumski ACE i kalprotektin u stolici su bili u referentnim granicama. Radiografija PNS-a pokazala je znake hroničnog pansinusitisa (slika 2). Urađena je biopsija kože, patohistološki nalaz pokazao je perivaskularne eozinofilne infiltrate. Elektromijeloneurografija (EMNG) potvrdila je postojanje periferne senzorne polineuropatije. Virusološke, bakteriološke i parazitološke pretrage, ostali biohemijski parametri, nalaz urina, oftalmološki pregled, ehokardiografija, CT sken pluća i mijelogram su bili uredni. Remisija bolesti je postignuta tri sedmice nakon započinjanja liječenja kortikosteroidima.

Zaključak: iako rijedak u dječijoj dobi, važno je naglasiti da se Churge Strauss sy može javiti i kod djece. Samo rano prepoznavanje bolesti i blagovremeno započinjanje imunosupresivne terapije može uticati na bolju prognozu bolesti.

Ključne riječi: vaskulitis, astma, pansinusitis.

CHURG STRAUSS SYNDROME IN A SIXTEEN YEAR OLD GIRL

Barbara Stanimirović, Olivera Ljuboja

*University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska
Bosnia i Hercegovina*

Abstract

Introduction: Churg Strauss syndrome is systemic vasculitis characterized by eosinophilia, extravascular necrotizing granuloma and eosinophilic infiltration of multiple organs particularly lungs, gastrointestinal tract, kidneys, skin and heart. Disease is very rare in children.

Objectives: to describe the clinical and laboratory manifestations, treatment and disease outcome in a 16 year old girl with Churg Strauss syndrome.

Methods: A sixteen year old girl has been admitted to our department with preceding history of allergic sinusitis, asthma and gastrointestinal involvement in the past two years. She was treated by pediatric pulmonologist and gastroenterologist. Patient developed fever, skin lesions (ulcerations with necrosis) and arthritis accompanied with weight loss one month before admission. Symptoms of asthma aggravated as well.

Results: Laboratory analysis have shown increased parameters of inflammation, eosinophilia (27%), anaemia of chronic disease, thrombocytosis. Serum immunoglobulins were IgA 3,42, IgM 1,49, IgG 17,52 g/l; IgE 2800 IU/ml. Autoantibody screening (ANA, p ANCA, c ANCA) was negative. Serum ACE and stool calprotectin was normal. Radiography of PNS found signs of chronic pansinusitis. Histopathologic evaluation of skin lesions has shown eosinophilic perivascular infiltrates. Electromyeloneurography showed referred to peripheral sensory neuropathy. All viral, bacterial and parasitological investigations, other biochemical parameters, full urin exam, eye exam, echocardiography, pulmonary CT scan, bone marrow evaluation were normal. The remission was accomplished within three weeks subsequent to initiation of the corticosteroid treatment.

Conclusion: Even though, this syndrome is rare in children, it is important to emphasize that this serious systemic vasculitis may affect the pediatric population. Early diagnosis and therapeutic approach with immunosuppressive drugs are the critical points in this vasculitis management and the ones capable of modifying patient's outcome.

Key words: vasculitis, asthma, pansinusitis

Uvod

Churg-Strauss sindrom (CSS) ili alergijski granulomatozni angiitis, spada u grupu sistemskih vaskulitisa koji pogađa male i srednje arterije i vene (1). Churg-Strauss sindrom, Wegenerova granulomatoza i mikroskopski poliangeitis su tri usko povezane bolesti iz grupe sistemskih vaskulitisa kojima je zajedničko da su zapaljenjem zahvaćeni srednji i mali krvni sudovi i udruženost sa antitijelima na citoplazmu neutrofila (pANCA) (1, 2, 3, 4).

1951. godine, Churg i Strauss su prvi put opisali sindrom kod 13 pacijenata koji su imali astmu, eozinofiliju, granulomatoznu inflamaciju, nekrotizirajući vaskulitis i nekrotizirajući glomerulonephritis (2). 1990. godine Američki kolegijum reumatologa (ACR) predložio je sljedećih šest kriterija za dijagnozu Churg-Strauss sindroma (5,6): 1. Astma. 2. Eozinofilija (više od 10% u perifernoj krvi). 3. Paranasalni sinusitis. 4. Plućni infiltrati (koji mogu biti tranzitorni). 5. Patohistološki dokazani perivaskularni eozinofilni infiltrati. 6. Mononeuritis multiplex ili polineuropatija. Prisutnost četiri ili više kriterija daje osjetljivost od 85% i specifičnost od 99,7%. Etiologija ovog sindroma je još uvijek nepoznata (7). Prevalenca je 2,5/100 000 adultnih bolesnika godišnje. Nešto češće se javlja kod muškog pola. Kod djece je opisano svega nekoliko stotina slučajeva u cjelom svijetu. Bolest ima 3 faze: 1. alergijski rinitis i astma. 2. Bolest eozinofilnih infiltrata (eozinofilna pneumonija i gastroenteritis). 3. vaskulitis srednjih i malih krvnih sudova sa granulomatoznom inflamacijom (8). Vaskulitisna faza obično se razvije unutar 3 godine od početka astme, mada može odloženo nastati i nakon više decenija. Najvažniji simptomi i znaci su pulmonalni, srčani, dermatološki, bubrežni te znaci zahvaćenosti perifernog nervnog sistema. Konstitucionalne simptome u vidu slabosti, malaksalosti, umora, gubitka težine ima 70% bolesnika. Mijalgije ima 50% bolesnika. Napadi astme se najvažnije obilježje Churg Strauss sindroma i javljaju se kod 97% oboljelih (8,9,10,11,12). Astma može da predhodi vaskulitisu i više od 10 godina (13). Paranasalni sinusitis se javlja kod 61% bolesnika. Ostale manifestacije su artralgijske, kožne promjene u vidu čvorica, ulceracija ili nekroza, gastrointestinalne manifestacije, kašalj, hemoptizije, miokarditis, perikarditis, srčana insuficijencija, mononeuritis multiplex (13,14,15). Kod bolesnika sa Churg-Strauss sindromom u krvnoj slici javlja se eozinofilija, najčešće preko 10% u perifernoj krvi i anemija. Parametri inflamacije (SE, CRP) su obično povišeni. Kod bolesnika sa renalnim manifestacijama može se javiti proteinurija, hematurija, te povišene vrijednosti ureje i kreatinina. Antineutrofilna citoplazmatska antitijela (pANCA) su prisutna kod oko 40% bolesnika (11,12). Ostali imunološki testovi pokazuju: povišen nivo serumskog IgE, hipergamaglobulinemiju, te povišen nivo eozinofilnog katijonskog proteina. U bronhoalveolarnom lavatu (BAL) eozinofilija se može naći u 33% slučajeva. U tretmanu Churg-Strauss sindroma se uglavnom koriste kortikosteroidi koji su u većini slučajeva dovoljna terapija (16). U manje od 20% slučajeva potrebni su citotoksični lijekovi kao što su mikofenolat mofetil, ciklofosamid, azatioprim i drugi (16,17). Najvažniji uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa Churg-Strauss sindromom je miokarditis i infarkt miokarda nastali kao posljedica koronarnog arteritisa. Sa liječenjem jednogodišnje preživljavanje je 90%, dok je petogodišnje preživljavanje svega 62%.

Prikaz slučaja

Prikazujemo šesnaestogodišnju djevojčicu kod koje je bolest počela u dobi od 13 godina (decembar 2011. godine) sa pojavom učestalih prolivastih stolica sa primjesom sluzi, povišenom tjelesnom temperaturom, bolom u abdomenu i gubitkom na tjelesnoj masi. U januaru 2012. godine prvi put je hospitalizovana na Klinici za dječije bolesti Univerzitetske bolnice Republike Srpske Banja Luka-Odjel gastroenterologije. U laboratorijskim analizama: povišeni parametri inflamacije (SE 60/85 mm/h, CRP 56 mg/l, leukocitoza-L 14,25x10⁹), anemija (Hgb 98 g/l), biohemijski nalazi u referentnim granicama, stolica na parazite negativne, koprokulture negativne, stolica na viruse: negativna, stolica na okultno krvarenje pozitivna, antitijela na tkivnu transglutaminazu: negativna, fekalni kalprotektin: 200 ng/ml, ACE u referentnim granicama. Autoantitijela: ANA, pANCA, cANCA, ASCA: negativna. Urađena kolonoskopija, patohistološka analiza: nespecifični kolitis. Započeta terapija Sulfasalazinom (2 g/dnevno). U naredne 2 godine bolesnica je u više navrata hospitalizovana na Odjelu gastroenterologije zbog pogoršanja znakova kolitisa, uvijek praćeno sa lošim opštim stanjem i povišenom tjelesnom temperaturom. U oktobru 2012. godine prvi put je dobila težak astma napad koji je zahtijevao primjenu Aminofilina, sistemskih kortikosteroda i inhalatornu terapiju beta-2 agonistima. Liječena u Jedinici intenzivne medicine. U daljem toku bolesti najmanje 1 mjesечно je hospitalizovana na Odjelu pulmologije zbog astma napada srednjeg do teškog stepena. Započeta profilaktička terapija za astmu. Od juna 2013. godine povremeno se javljaju bolovi u zglobovima, ali bez jasnih artritisa. Pregledana od strane reumatologa, shvaćena da se radi o artropatiji u sklopu inflamatorne bolesti crijeva. Preporučena terapija antireumaticima iz grupe COX-2 inhibitori. U augustu 2014. godine dolazi do pojave vaskulitisa kožnih promjena u vidu ulceracija na koži donjih ekstremiteta sa centralnom nekrozom (slika 2). Istovremeno se javljaju i artritisi oba skočna zgloba i oba koljena. Ponovo se javlja febrilnost uz gubitak na tjelesnoj masi. Pogoršavaju se simptomi astme. U laboratorijskim analizama: povišeni parametri inflamacije, eozinofilija (27%), anemija hronične bolesti, trombocitoza, hipergamaglobulinemija. Ukupni IgE 2800 IU/ml. Ponovljena autoantitijela: ANA, pANCA, cANCA negativna. Na radiografiji paranasalnih sinusa prisutni znaci za pansinuzitis. Biopsija kože: eozinofilni perivaskularni infiltrat. EMNG: periferna senzitivna neuropatija. Biopsija koštane srži: bez odstupanja. CT scan pluća: nisu nađeni tipični infiltrati (slika 3). MR CNS-a: znaci pansinuzitisa. Postavljena dijagnoza: Eozinofilna granulomatoza sa poliarteritisom (Churg-Strauss sindrom). Ordinirana terapija methylprednisolon u pulsnom dozama (30 mg/kg) i.v. 3 konsektivna dana. Nakon pulsne terapije započeto sa prednizonom u dozi od 1,5 mg/kg. Tri nedjelje nakon inicijacije terapije dolazi do poboljšanja kliničkog stanja, normalizacije auskultatornog nalaza nad plućima, sanacije kožnih promjena

i artritisa. Dolazi do pada parametara inflamacije i normalizacije broja eozinofilnih leukocita u perifernoj krvnoj slici. U daljem toku postepeno je smanjivana doza kortikosteroida sa dobrim kliničkim odgovorom, te je nakon 9 mjeseci terapija kortikosteroidima u potpunosti ukinuta. U nekoliko navrata dolazilo je do pojave astma napada, najčešće u toku akutnih virusnih respiratornih infekcija što je zahtijevalo kraći kurs niskim dozama kortikosteroida. Gastrointestinalne tegobe, kožne promjene i artritisi se nisu javljali, kao ni eozinofilija u krvnoj slici. Došlo je do značajnog poboljšanje kvaliteta života s obzirom na mnogobrojne hospitalizacije u predhodnom periodu.

Diskusija

Eozinofilna granulomatoza sa poliarteritisom (Churg-Strauss sy) je vaskulitis koji je vrlo rijedak u odrasloj dobi, a u dječijoj dobi je opisan kod nekoliko stotina djece u svijetu. Iako se bolest vrlo rijetko javlja u dječijoj dobi, u svim slučajevima nejasnog zahvatanja više organa i organskih sistema praćeni eozinofilijom treba misliti i na ovaj vrlo ozbiljan vaskulitis.

Zaključak

Iako rijedak u dječijoj dobi, važno je naglasiti da se ovaj ozbiljni sistemski vaskulitis može javiti i kod djece. Samo rano prepoznavanje bolesti i blagovremeno započinjanje imunosupresivne terapije može uticati na bolju prognozu bolesti

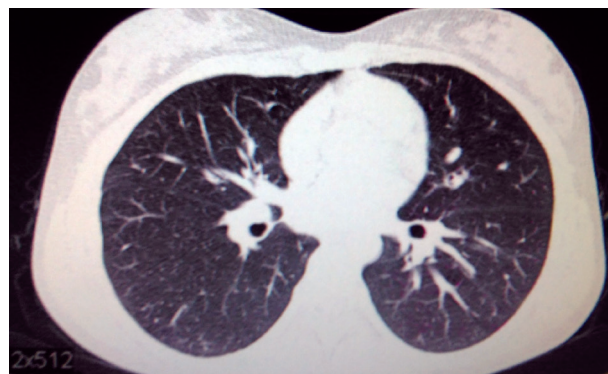
Slika 1. RTG PNS-a, Pansinusitis



Slika 2. Vaskulitisne promjene na stopalu



Slika 3. CT pluća



Literatura

1. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):26-37.
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277-301.
3. Churg A. Pulmonary angiitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol*. 1983;14(10):868-83.
4. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003;115(4):284-90.
5. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP 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):1094-100.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-92.
7. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;1(32):69-77.
8. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23(1):3-12.
9. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Weiland DA, Polito AJ, Klinek MM et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*. 1998; 279(6):455-7.
10. Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *Am Heart J*. 1990;120(4):996-9.
11. Sokolowska BM, Szczeklik WK, Wludarczyk AA, Kuczia PP, Jakiela BA, Gasior JA, et al. ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(82):41-7.
12. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005;143(9):632-8.
13. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 2000;117(1):117-24.
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-10.
15. Espinoza LR. Combination therapy to treat Churg-Strauss syndrome: corticosteroids with short or long term cyclophosphamide pulses. *Curr Rheumatol Rep*. 2008; 10(6):427-9.
16. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arčne JP, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):586-94.
17. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003 Feb 15. 361(9357):587-94.