

3. Σύνδρομο Churg - Strauss που Εκδηλώνεται 30 Χρόνια μετά την έναρξη Ελκώδους Κολίτιδας

Κ.Κατσίφα, Δ.Βενετούλης, Σ.Ανδρίτσος, Ν.Πατσουράκος, Κ.Σακελλαρίδης
Σ.Παπακωστόπουλος, Α.Γραμματρικοπούλου, Π.Τσελιώτη, Μ.Παπαποστόλου,
Αθ.Πρεκατές

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Churg-Strauss είναι μια σπάνια συστηματική αγγειίτιδα που σε επίπεδο πνευμόνων σχετίζεται με άσθμα και περιφερική ηωσινοφιλία. Αναφέρουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 53 ετών, που εισήχθη στο νοσοκομείο μας, σε κωματώδη κατάσταση λόγω εκτεταμένης εγκεφαλικής αιμορραγίας, και συνοδό πνευμονία. Η ασθενής είχε ιστορικό ελκώδους κολίτιδας επί 30 έτη και βρογχικού άσθματος επί 27 έτη.

Παρά την θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης, η ασθενής παρέμεινε σε κωματώδη κατάσταση με εμμένουσα ηωσινοφιλία στο αίμα ενώ διαπιστώθηκε και οξεία παραρρινοκολπίτιδα.

Το σύνολο των εργαστηριακών εξετάσεων, με καθοριστική εξέταση την βιοψία μυός, οδήγησε στο συμπέρασμα της ηωσινοφιλικής αγγειίτιδας.

Ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου Churg-Strauss και η ασθενής βελτιώθηκε μετά από θεραπεία με prednisone και cyclophosphamide.

Το περιστατικό αυτό αποτελεί μια σπάνια περίπτωση όψιμης εμφάνισης του συνδρόμου Churg-Strauss σε ασθενή με μακρό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας και βρογχικού άσθματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Churg-Strauss είναι μια σπάνια συστηματική νόσος που αφορά στο 2,2% των συνολικών περιπτώσεων αγγειίτιδας [1]. Χαρακτηρίζεται από βρογχικό άσθμα, περιφερική ηωσινοφιλία του αίματος και/ή των ιστών καθώς και συστηματική αγγειίτιδα [1,2]. Εμφανίζεται σε άλλοτε άλλο χρόνο μετά την εκδήλωση του άσθματος [2,3] και σπάνια σχετίζεται με ελκώδη κολίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου [4-6].

Παρουσιάζουμε την περίπτωση γυναίκας 53 ετών με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας, άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, η οποία προσήλθε με προσβολή του ΚΝΣ αιμορραγικής αιτιολογίας, οξεία ιγμορίτιδα, ηωσινοφιλία του αίματος (>1500 κ-ρα/ml), και ηωσινοφιλική αγγειίτιδα στη βιοψία μυός, στην οποία τελικά διαγνώσθηκε σύνδρομο Churg-Strauss, 30 έτη μετά την πρώτη εμφάνιση της φλεγμονώδους εντερικής νόσου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η ασθενής (θήλυ, 53 ετών), με την είσοδό της στο

νοσοκομείο μας, εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας σε κωματώδη κατάσταση και κυάνωση οπότε διασωληνώθηκε και τέθηκε σε μηχανικό αερισμό.

Το ατομικό της αναμνηστικό περιελάμβανε ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδος επί 35 έτη και βρογχικού άσθματος επί 27 έτη, για το οποίο ελάμβανε εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (σαλμετερόλη) και στεροειδή, καθώς και από του στόματος θεοφυλλίνη. Ενώ είχε λάβει επίσης θεραπεία per os με κορτικοστεροειδή τα οποία είχε διακόψει δυο χρόνια πριν την εισαγωγή της. Δεν είχε λάβει ποτέ θεραπεία με τροποποιητές των λευκοτριενίων.

Τριάντα χρόνια πριν την εισαγωγή της, διεγνώσθη ελκώδης κολίτιδα βάση των κλινικών συμπτωμάτων και των ευρημάτων από δυο βιοψίες παχέως εντέρου που έγιναν σε νοσοκομείο του εξωτερικού. Τα τελευταία τρία έτη η νόσος ήταν σε ύφεση λόγω θεραπείας με Μεσαλαζίνη. Ένα χρόνο πριν την εισαγωγή παρουσίασε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, χωρίς να

πραγματοποιηθεί στεφανιογραφικός έλεγχος, ενώ δέκα μήνες πριν εκδήλωσε μυαλγίες, αδυναμία και μέτρια κόπωση, οπότε και ελέγχθηκε σε εξωτερική βάση. Η γενική αίματος που πραγματοποιήθηκε, ανέδειξε ηωσινοφιλία (14%-1572κ-ρα/ml). Έλαβε θεραπεία με ακεταμινοφαίνη, τα συμπτώματα βελτιώθηκαν, και δεν έγινε επανάληψη των αιματολογικών εξετάσεων. Τέλος, επτά μήνες πριν την παρούσα εισαγωγή, διεκομίσθει επείγοντως σε νοσοκομείο λόγω κωματώδους κατάστασης και δεξιάς ημιπάρεσης, η οποία οφειλόταν σε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο από το οποίο ανένηψε πλήρως μετά την πάροδο δύο μηνών. Η ασθενής δεν ελέγχθηκε ποτέ για την πιθανότητα συστηματικής νόσου.

Κατά την εισαγωγή της στην ΜΕΘ η φυσική εξέταση ανέδειξε: ΑΠ 100/60mmHg, καρδιακή συχνότητα 120/min, θ 39ο C, αριστερή ημιπάρεση και ακροαστικώς υγρούς ρόγχους άμφω. Δεν υπήρχε ένδειξη κακοήθους νόσου. Εργαστηριακά ευρήματα: Αιματοκρίτης: 33%, Λευκά αιμοσφαίρια: 23.000 (43% Eos.), Αιμοπετάλια: 313.000, ενώ όλα τα άλλα εργαστηριακά τέστ ήταν φυσιολογικά. Η γενική ούρων δεν έδειξε πρωτεϊνουρία, αιματουρία ή κυλίνδρους.

Στην απλή ακτινογραφία θώρακος υπήρχαν διάχυτα διάμεσα και κυψελιδικά διηθήματα σε αμφοτερόπλευρα τα πνευμονικά πεδία. Το (BAL) βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έδειξε >105 αποικίες Ψευδομονάδας Aerguginosa, η οποία επίσης εμφανίστηκε και στην καλλιέργεια αίματος. Η CT εγκεφάλου ανέδειξε πρόσφατη ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία στον δεξιό κροταφικό λοβό, με μέτριο οίδημα στα βασικά γάγγλια συστοίχως και εικόνα παλαιού εμφράκτου στα βασικά γάγγλια αριστερά ενώ συνυπήρχαν στοιχεία οξείας φλεγμονής στους παραρίνιους κόλπους. Η ασθενής ετέθη σε αγωγή με ceftazidime και amikacin ενώ η Μεσαλαζίνη διακόπηκε. Η κλινική της κατάσταση βαθμιαία βελτιώθηκε και τα ακτινολογικά ευρήματα υποχώρησαν. Σταδιακά αποδεσμεύτηκε από τον αναπνευστήρα και αποσωληνώθηκε την 24η ημέρα, παραμένοντας ωστόσο σε κωματώδη κατάσταση με σοβαρή ηωσινοφιλία αίματος (4000-20000 ηωσινόφιλα). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν 17mg/dl (ΦΤ:<0.5mg/dl) και ο ρευματοειδής παράγοντας 280U/ml (ΦΤ<20U/ml). Σε κανέναν από τους ελέγχους δεν ανευρέθη ιογενής, παρασιτική, ή μυκητιασική νόσος. Τα περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα και τα κυτταροπλασματικά αντιουδετεροφιλικά αντισώματα ήταν

αρνητικά. Η βιοψία του μυελού των οστών έδειξε αυξημένη κυτταροπλήθεια και έντονη αύξηση των μεγακαρυοκυττάρων που σποραδικά σχημάτιζε «rolls». Τα ερυθροκύτταρα ήταν σπάνια, ενώ αντιθέτως τα ηωσινόφιλα ήταν σημαντικά αυξημένα με ολίγα μυελοκύτταρα. Δεν παρατηρήθηκαν βλάστες. Συνολικά, τα ευρήματα του μυελού, ήταν συμβατά με πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Στην βιοψία του τραπεζοειδούς μυός που ακολούθησε, διαπιστώθηκε πάχυνση των μικρών αγγείων με στένωση του αυλού και κυρίως ηωσινόφιλο φλεγμονώδη διήθηση των τοιχωμάτων τους, ενδεικτικά προχωρημένης ηωσινόφιλου αγγειίτιδας.

Το σύνολο των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, σε συνδυασμό με το ιστορικό της ασθενούς, οδήγησε στη διάγνωση του συνδρόμου Churg-Strauss οπότε και ετέθη σε ενδοφλέβια θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη (1mg/Kg/day) και ανά μήνα ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη (0.6g/m²). Η ασθενής εξήλθε από την ΜΕΘ την 45η ημέρα με υπολειμματικές βλάβες μόνο από το ΚΝΣ (λήθαργο και αριστερή ημιπάρεση).

Στον τελευταίο έλεγχο, τρεις μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, το ποσό των ηωσινοφίλων της έχει περιοριστεί στα 700 /ml ενώ παραμένουν τα νευρολογικά ευρήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Churg-Strauss αποτελεί μια σπάνια διαταραχή με ετήσια επίπτωση 2.4 περιστατικά /εκατομμύριο[7]. Χαρακτηρίζεται από περιφερική ηωσινοφιλία και αγγειίτιδα, κυρίως, των μικρού μεγέθους αγγείων (επηρεάζει τις αρτηρίες ωστόσο δείχνει προτίμηση στα μικρότερα αγγεία) [8]. Διαπιστώνεται σε άτομα με βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα [1,2], ενώ σπάνια σχετίζεται με ελκώδη κολίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου [4-6].

Στην ασθενή μας η διάγνωση βασίστηκε στην παρουσία 4 από τα κριτήρια του συνδρόμου (σύμφωνα με την ταξινόμηση του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας)[9]: βρογχικό άσθμα από ετών, σοβαρή ηωσινοφιλία (>1500κ-ρα/ml) για 6 μήνες τουλάχιστον, ακτινογραφική θολερότητα των ιγμορείων άντρων και αγγειίτιδα με ένδο- και εξωαγγειακά ηωσινόφιλα στην βιοψία του τραπεζοειδούς μυός. Η έλλειψη των εξωαγγειακών κοκκιωμάτων στην ασθενή δεν είναι ασυνήθης, αφού το σύνολο των παθολογοανατομικών

διαταραχών στο σύνδρομο Churg-Strauss συνυπάρχει ταυτόχρονα μόνο σε ελάχιστο αριθμό ασθενών [10].

Παράλληλα, ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ειδικά ελκώδη κολίτιδα, μπορούν να αναπτύξουν μια ποικιλία από αναπνευστικά προβλήματα όπως πνευμονικά διηθήματα με ηωσινοφιλία [5], υποδόρια [5] και πνευμονική αγγειίτιδα [4] και τοξικότητα σχετιζόμενη με φάρμακα (μεσαλαζίνη, σουλφασαλαζίνη) [5] που αφορά τους πνεύμονες ή συστηματικότερα.

Αν και δεν υπάρχει τρόπος να αποδειχθεί η σχέση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και συνδρόμου Churg-Strauss στην συγκεκριμένη ασθενή, η αναφορά, στη βιβλιογραφία, περιπτώσεων στις οποίες η ελκώδη κολίτιδα προηγήθηκε της εκδήλωσης συνδρόμου Churg-Strauss, ενισχύουν την υπόθεσή μας [4-6].

Θα μπορούσε η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου να ήταν ηωσινοφιλικής αιτιολογίας; Η διάγνωση της ελκώδους κολίτιδας στην ασθενή μας έγινε προ τριακονταετίας σε νοσοκομείο του εξωτερικού μετά από 2 εντερικές βιοψίες. Σε καμία από τις δύο δεν αναφέρονται ωστόσο ευρήματα ηωσινοφιλικής εντερίτιδας οπότε η πιθανότητα να προϋπήρχε θα πρέπει να αποκλειστεί.

Η καθυστέρηση μεταξύ της πρώτης εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας και του συνδρόμου Churg-Strauss στην ασθενή είναι πιθανώς η μεγαλύτερη στη βιβλιογραφία και μπορεί να εξηγηθεί από :

1) Το σύνδρομο Churg-Strauss χαρακτηρίζεται από 3 φάσεις : πρόδρομη, δευτεροπαθή και απειλητική για τη ζωή αγγειακή φάση [11]. Η ασθενής μπορεί να είχε διανύσει την 1η ή την 2η φάση για όλα αυτά τα χρόνια και η εγκατάσταση του συνδρόμου πιθανώς έγινε εξαιτίας της προόδου της νόσου παρά τις χορηγηθείσες θεραπείες.

2) Η ασθενής ελάμβανε από του στόματος κορτικοστεροειδή για αρκετό χρόνο και η διακοπή τους 2 χρόνια πριν την εισαγωγή της στη ΜΕΘ μπορεί να συνέβαλε στην όψιμη εμφάνιση της ηωσινοφιλίας και του συνδρόμου.

Η χορήγηση της μεσαλαζίνης δεν φαίνεται να είναι η αιτία του συνδρόμου αφού προκαλεί ηωσινοφιλική πνευμονική νόσο, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ηπατίτιδα και νεφρίτιδα αλλά όχι αγγειίτιδα [5]. Επιπλέον η διακοπή του φαρμάκου δεν μείωσε την ηωσινοφιλία , οπότε η διάγνωση της τοξικότητας από μεσαλαζίνη θεωρήθηκε απίθανη.

Αν και το άσθμα είναι μια χαρακτηριστική εκδήλωση του συνδρόμου Churg-Strauss (>90%) ο Lanham και συν. έχουν αναφέρει ότι υπάρχει σπάνιας υποχώρηση του άσθματος με την εμφάνιση της αγγειίτιδας ενώ 58% των ασθενών δεν είχαν άσθμα στα πρώτα στάδια της αγγειίτιδας , όπως συνέβει και με την συγκεκριμένη ασθενή[11]. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο στην περίπτωση που παρουσιάζουμε ήταν η μεγάλη καθυστέρηση του συνδρόμου σε σχέση με την εμφάνιση του άσθματος. Από όσο βιβλιογραφικά διαπιστώθηκε, αυτή η εικοσιεπτάχρονη καθυστέρηση αποτελεί το μακρότερο μεσοδιάστημα που έχει αναφερθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις που έχουν παρουσιασθεί, η συστηματική αγγειίτιδα εμφανίζεται με μια μέση καθυστέρηση τριών χρόνων στους ασθενείς που κατόπιν αποβιώνουν και με μια μέση καθυστέρηση δεκατριών ετών στους ασθενείς που επιβιώνουν [2-3]. Η ηωσινοφιλία συνήθως συνυπάρχει με την εμφάνιση της αγγειίτιδας ή μπορεί να προϋπάρχει, όπως στη δική μας περίπτωση [11].

Οι πνευμονικές λοιμώξεις δεν είναι ασυνήθιστες στους ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο Churg-Strauss[11]. Στο νοσοκομείο Hammersmith ο Lanham και συν. έχουν αναφέρει μια επίπτωση περισσότερο από 40% επαναλαμβανόμενων πνευμονικών λοιμώξεων σε σύνδρομο Churg-Strauss [11]. Εν τούτοις σοβαρές πνευμονικές λοιμώξεις που απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ [11] όπως στη δική μας περίπτωση είναι σπάνιες και θάνατος που οφείλεται σε αναπνευστική ανεπάρκεια αναφέρεται μόνο σε 2% των περιπτώσεων. Στην ασθενή μας τα διηθήματα στον πνεύμονα μπορεί να ήταν ηωσινοφιλικά ωστόσο υπεχώρησαν μετά από θεραπεία με αντιβίωση προ της χορήγησης στεροειδών, οπότε και αποδόθηκαν σε πνευμονική λοίμωξη. Το παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου και το επεισόδιο της εγκεφαλικής αιμορραγίας στην ασθενή μπορεί να οφείλεται σε αγγειίτιδα των στεφανιαίων [10] και εγκεφαλικών αγγείων [12], αντίστοιχα, που θα μπορούσε να σχετισθεί με το σύνδρομο Churg-Strauss, παρ'όλο που δεν πραγματοποιήθηκε στεφανιογραφία. Στην παρούσα ασθενή ωστόσο συνυπάρχουν πέντε νοσολογίες (ελκώδης κολίτιδα, άσθμα, OEM, εγκεφαλικό (stroke) και σύνδρομο Churg-Strauss) που θα μπορούσαν όλες να αποδοθούν σε μια οντότητα, αν και η αιτιολογική συσχέτιση παραμένει αβέβαιη. Σε θεραπευτικό επίπεδο, στο σύνδρομο Churg-Strauss η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

μόνο ή σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή π्लाσμαφαίρεση, φαίνεται αποτελεσματική, με μια επτάχρονη επιβίωση της τάξης 72-83% [13]. Ωστόσο όταν στους ασθενείς συνυπάρχει και μία ή περισσότερες από τις παρακάτω παθολογίες: πρωτεϊνουρία (>1gr/dl), νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη>1.58mg/dl), προσβολή του ΓΕΣ, καρδιομυοπάθεια, ή/και προσβολή του ΚΝΣ, η πρόγνωση γίνεται πτωχότερη [14]. Αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να λάβουν πιο εντατική αγωγή με κυτταροστατικά φάρμακα [14]. Επειδή και η ασθενής μας ανέπτυξε νόσο του ΚΝΣ, κρίθηκε απαραίτητη η ταυτόχρονη θεραπεία της με υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης (bolus 0.6gr/m² ανά μήνα) και πρεδνιζόνη (1mg/Kg/d) [14].

ABSTRACT

Churg-Strauss syndrome (CSS) is a rare pulmonary and systemic vasculitis associated with asthma, with peripheral blood and/or tissue eosinophilia. We report the case of a 53-year-old woman who was admitted to the hospital with pneumonia and coma secondary to right hemisphere intracerebral hemorrhage. Although she recovered from the pneumonia, she remained comatose and had sinusitis and persisting blood eosinophilia. A muscle biopsy revealed eosinophilic vasculitis. The diagnosis of CSS was made and the patient recovered after being treated with prednisone and cyclophosphamide. This case reports the very rare appearance of CSS 30 years after the first appearance of ulcerative colitis and 27 years after the onset of asthma.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1074-1087.
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
3. Chumbley LC, Harrison EG, Deremee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg – Strauss syndrome), report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52(8):477-484.
4. Forrest JAH, Shearmen DJC. Pulmonary vasculitis and ulcerative colitis. *Am j Dig Dis* 1975;20(5):482-486
5. Camus P, Piard F, Ashcroft et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993;72(3):151-183.
6. Neef B, Hoving E, von Gaisberg U et al. [Ulcerative colitis as the primary manifestation of the Churg – Strauss Syndrome.] *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(12):396-402. [Article in German]
7. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(1):28-34
8. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N.Engl J Med* 1997;337(21):1512-1523.
9. Masi AT , Hunter GG, Lie JJ 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
10. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, and microscopic polyangiitis, and Churg – Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. *Rheum Dis CLIN north Am* 1995;21(4):911-947.
11. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63(2):65-81.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συστηματική αγγειίτιδα έχει αναφερθεί ότι συνυπάρχει με άσθμα και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τα χαρακτηριστικά του περιστατικού που αναφέρθηκε περιλαμβάνουν:

1. Την πολύ σπάνια καθυστερημένη εμφάνιση του συνδρόμου Churg-Strauss μετά την πρώτη εμφάνιση της ελκώδους κολίτιδας και
2. Την συνύπαρξη ελκώδους κολίτιδας, άσθματος, συνδρόμου Churg-Strauss, οξέος εμφράγματος, και εγκεφαλικού επεισοδίου, που θα μπορούσαν όλες να είναι μέρος μίας μόνο νοσολογικής οντότητας.

12. Carmona MA, Jaume Anselrui, Ramirez-Rivera J. Cerebral Thrombosis and vasculitis: an uncommon complication of ulcerative colitis. *Bol Asoc Med p r* 2000;92(1-3):9-11.
13. Calabrese LH, Hofman GS, Guillevin L. Therapy of resistant systemic necrotizing vasculitis. Polyarteritis, Churg-Strauss syndrome Wegener's granulomatosis, and hypersensitivity vasculitis group disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(1):41-57.
14. Guillevin L, Lhote F, Gayrand. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75(1):17-28.