

Churg-Straussové syndrom s centrálním neurologickým nálezem

MUDr. Jiří Piřha, MUDr. Marta Vachová, MUDr. Jana Kotalová, MUDr. Simona Vondráčková, MUDr. Markéta Cee
MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.

Referujeme o případu mladé pacientky, u níž se manifestoval monofázický víceložiskový neurologický nález. Správná diagnóza byla stanovena až v rámci diferenciální diagnózy roztroušené sklerózy. Další průběh a klinický nález svědčil pro Churg-Straussové syndrom, přičemž byla naplněna 4 diagnostická kritéria (asthma bronchiale, nosní polypy, eozinofilie a neurologická symptomatologie). Neobvyklý byl dominující centrální neurologický nález.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, Churg-Straussové syndrom, vaskulitidy.

Churg-Strauss syndrome with a central neurological finding

We report a case of a young female patient who presented with a monophasic multifocal neurological finding. The correct diagnosis was only determined based on differential diagnosis of multiple sclerosis. The subsequent course and clinical finding were indicative of Churg-Strauss syndrome, with four diagnostic criteria (bronchial asthma, nasal polyps, eosinophilia, and neurological symptomatology) being met. A dominant central neurological finding was unusual.

Key words: clinically isolated syndrome, Churg-Strauss syndrome, vasculitides.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 216–218

Úvod

V diferenciální diagnostice roztroušené sklerózy (RS) je třeba zvažovat celou řadu onemocnění s víceložiskovou symptomatologií, s mono nebo multifázickým průběhem. Do RS center jsou někdy odesláni pacienti s podezřením na RS nebo klinicky izolovaný syndrom (CIS), u nichž jsou od počátku přítomny „red flags“, které diagnózu zpochybňují.

Velmi důležitý je podrobný rozbor anamnézy. Je třeba aktivně pátrat po výskytu varujících příznaků, které nejsou u RS obvyklé. Pozornost je třeba věnovat výsledkům paraklinických vyšetření, zejména atypickým nálezům na magnetické rezonanci. Příkladem diferenciálně diagnostického postupu již od počátku zpochybňujícího diagnózu je případ mladé pacientky, odeslané do RS centra s podezřením na CIS.

Kazuistika

Žena, 36 let, byla doporučena do RS centra pro víceložiskový centrální neurologický nález. Její matka zemřela ve 27 letech na epilepsii. Pacientka se od r. 2010 léčila na astma bronchiale, o 3 roky dříve byl registrován kontakt s TBC (otec manžela). První epizodu spastické bronchitidy měla v dubnu 2010, o 3 měsíce později byla hospitalizovaná pro levostrannou bronchopneumonii. V té době byla provedena sternální punkce s nálezem hyperplastické granulocytózy, zejména s nálezem hypereozinofilie ve dřeni i periferní krvi. Na podzim téhož roku měla akutní zhoršení dušnosti, při nové hospitalizaci

na rtg plic neshledán patologický nález. Bylo zvýšení IgE (1 217 IU/ml), nasazena antihistaminika, kortikosteroidy, v udržovací dávce prednison 5 mg denně. V krevním obraze přetrvávala eozinofilie, vysoká hladina IgE, intermitentně zvýšené protilátky proti kardiolipinu (ACLA). Definitivní diagnóza však stanovena nebyla.

V srpnu 2011 byla přijata na lůžkové neurologické oddělení s poruchou hybnosti pravé horní končetiny a obou dolních končetin s dysesteziemi, s nejistotou při chůzi a závratěmi. V objektivním nálezu byla spastická triparéza, neocerebellární syndrom více vlevo a syndrom zadních provazců míšních. Sfincterové poruchy nebyly přítomné. Dosah chůze byl maximálně 100 m. Byla léčena 5 g SoluMedrolu i. v.

Na magnetické rezonanci (MR) mozku byly patrné v pravé hemisféře mozečku 4 drobné T2W hyperintenzity do velikosti 4 × 4 mm, nejspíše charakteru čerstvé ischemie (obrázek 1A, B). Dále bylo nalezeno pruhovité ložisko v zadním sloupci míchy v úrovni obratlového těla C2-3 (obrázek 1C). O půl roku později MR ukazovalo 4 postischemické defekty v pravé mozečkové hemisféře (obrázek 1D), okrese gliózy v oblasti zadních provazců horní krční míchy s regresí. Bylo doplněno vyšetření likvoru, bez průkazu oligoklonálních pruhů. Somatosenzorické evokované potenciály (SEP) vykazovaly patologický nález na horních i dolních končetinách, kde bylo nalezeno i axonální poškození. Ostatní modalities evokovaných potenciálů byly normální. Na EMG jsou popsány

lehké známky axonálně demyelinizační polyneuropatie. Bylo provedeno transezofageální ECHO a ultrazvukové vyšetření magistralních tepen s normálním nálezem.

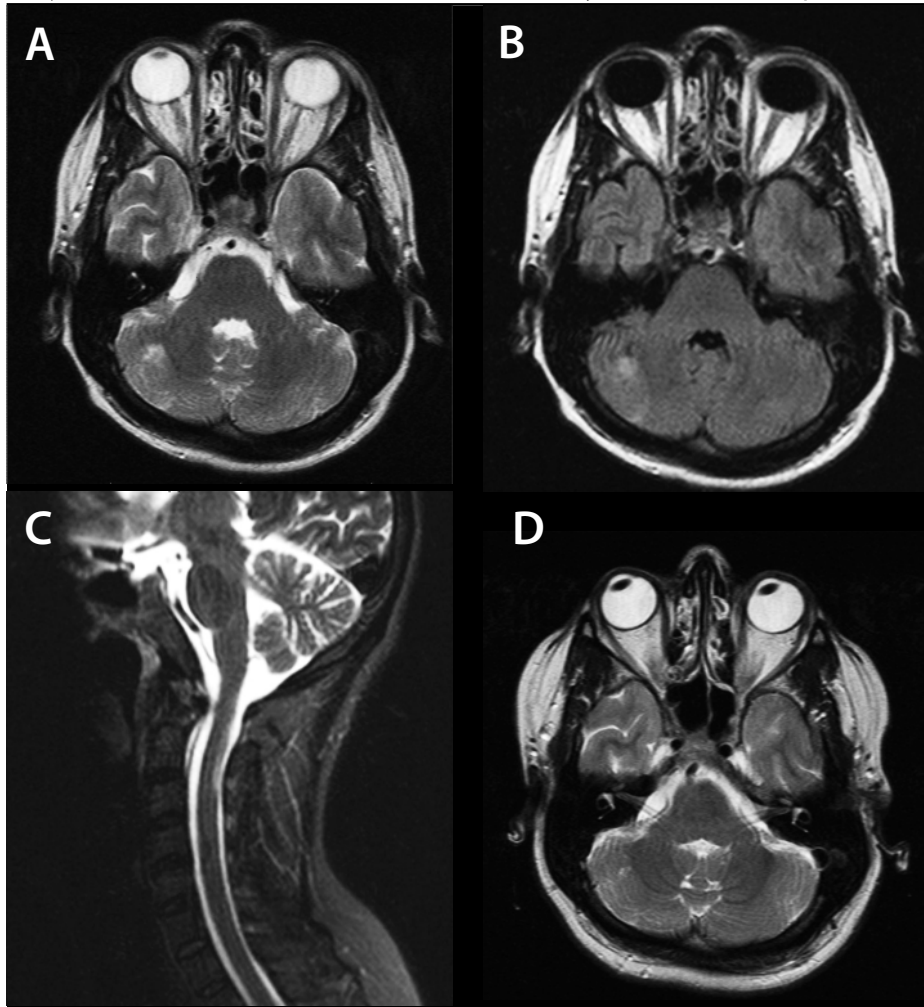
I když nález na MR svědčil spíše pro postischemické změny a v anamnéze byly údaje o plicním poškození, byla pacientka přesto odeslána do RS centra z diagnostických rozpaků s podezřením na demyelinizační onemocnění. Subjektivně při první návštěvě RS centra v lednu 2012 přetrvávaly nepříjemné dysestezie od pasu distálně, slabost v dolních končetinách, více vpravo s nejistou chůzí s dopomocí 2 francouzských holí na vzdálenost 100 m. Lhermitteův příznak pozorován nebyl, sfincterové obtíže nemocná neměla. Bylo doplněno MR vyšetření celé míchy, kde kromě známky morbus Scheuermann nebyl shledán žádný patologický nález. Protilátky proti AQ4 byly negativní. K zavedené terapii (prednison v alternativních dávkách 5/10 mg obden, omeprazol, kyselina acetylsalicylová, flutikason-propionát a salbutamol) byl přidán gabapentin v dávce 1 200 mg a azathioprin 100 mg denně. Bylo doplněno vyšetření MR angiografií, která neukázala žádný patologický nález.

Vzhledem k podezření na systémové onemocnění bylo provedeno podrobné vyšetření na plicní klinice. Z vyšetření byl podstatný nález na CT vedlejších nosních dutin, kde v obou maxilárních sinech byly patrné hyperplastické slizniční lemy až polypózního vzhledu. Byla potvrzena eozinofilie 27 %, zvýšená hodnota IgE 522 IU/ml, ale ANCA negativní. Bronchoskopie nepřinesla zásadní informace. S konečnou plat-

Tabulka 1. Diagnostická kritéria syndromu Churg-Straussové (Masi et al., 1990)

Kritérium	Senzitivita (%)	Specificita (%)
Asthma bronchiale	100	96,3
Eozinofilie více než 10 %	95	96,3
Neuropatie (monononeuritis multiplex)	75	79,8
Na rtg plicní opacity	40	92,4
Patologické nálezy v oblasti vedlejších nosních dutin	85,7	79,3
Histologicky prokázaná akumulace eozinofilů extravaskulárně	81,3	84,4

Obrázek 1. A: MR mozku: v T2W obrazech ukazuje hypodenzity v pravé mozečkové hemisféře. **B: Tatáž situace v sekvenci FLAIR.** **C: MR krční míchy v T2W obrazech:** pruhovité ložisko v zadním sloupci míchy v úrovni obratlového těla C2-3. **D: MR mozku v T2W vážených obrazech, kontrola po 6 měsících**



ností byla stanovena diagnóza syndromu Churg-Straussové (ChSS).

Diskuze

ChSS (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou nebo alergická granulomatóza) patří mezi vaskulitidy, postihující cévy malého a středního kalibru, v důsledku čehož může dojít ke tvorbě nekróz. Syndrom byl poprvé popsán Jákobem Churgem a Lotte Straussovou v nemocnici Mount Sinai Hospital v New Yorku v roce 1951.

Onemocnění není časté, prevalence se pohybuje okolo 1–3/100 000 obyvatel. Centrální postižení se vyskytuje jen v 5–20 %, zatímco ty-

pičtější periferní léze je pozorována téměř u 80 % nemocných. U postižení centrálního nervového systému (CNS) jsou patrné mozkové infarkty, nitrolební hemoragie nebo subarachnoideální krvácení (Sehgal et al., 1995).

V anamnéze pacientů s ChSS se objevuje alergická diatéza a bronchiální astma. Histologicky jsou prokazatelná extravazální eozinofilní granulomata. U 40 % pacientů jsou pozitivní p-ANCA (perinukleární cytoplazmatické protilátky v neutrofilech) (Sable-Fourtassou et al., 2005). Tito nemocní mají zvýšenou frekvenci postižení ledvin, plic a CNS (Grau, 2008). Někdy se objevuje i kožní postižení.

Z hlediska prognózy bylo stanoveno pětistupňové skóre (proteinurie nad 1 g/den, kreatinin nad 15,5 mmol/l, gastrointestinální postižení, kardiomyopatie a patologický neurologický nálezy). Při absenci těchto faktorů má pacient prognózu relativně příznivou. Přítomnost dvou a více faktorů již zvyšuje riziko mortality. Procento přežití se pohybuje mezi 60–97 % během 5 let (Lane et al., 2005; Mukhtyar et al., 2008). Americká revmatologická společnost stanovila diagnostická kritéria ChSS (tabulka 1), z nichž musí být splněna čtyři, aby mohla být diagnóza potvrzena (Masi et al., 1990).

Onemocnění má variabilní průběh. Byly popsány 3 typy choroby:

- alergický typ se projevuje bronchiálním astmatem, méně často alergickou rinitidou, či sinusitidou s nazálními polypy,
- eozinofilní typ se manifestuje hypereozinofilii s teplotami, váhovým úbytkem, únavou, abdominálními bolestmi apod.,
- vaskulitický typ, projevující se zejména ischemickými změnami v oblasti kůže, srdce, ledvin, zažívacího traktu, ale i periferních nervů a svalů.

Etiologie onemocnění je neznámá. HLA-DRB4 pozitivita může být genetickým rizikovým faktorem a zvyšovat riziko manifestace (Vaglio et al., 2007).

Diagnostickým markerem je eozinofilní granulocytóza a granulomata v postižených tkáních. Je eozinofilie, zvýšení IgE, anémie, hypergamaglobulinémie a v nízkém titru pozitivní revmatoidní faktor. Svalová biopsie v 67 % případů prokáže systémovou vaskulitidu (Hervier et al., 2011).

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu jiné typy vaskulitid, či další neurologické víceložiskové choroby. Kromě RS (RS) je nutné myslet na antifosfolipidový syndrom, autozomálně dominantní arteriopatii se subkortikální leukoencefalopatií (CADASIL), léky indukované arteriopatie, či jiné vzácné choroby např. MELAS (mitochondriální encefalomyelopatie, laktátová acidóza a „stroke-like epizody), Fabryho chorobu apod. (Sehgal et al., 1995). Diferenciální diagnostika je často obtížná, neurologické nálezy mohou být nespecifické.

Terapeuticky se využívají kortikosteroidy (KS) v kombinaci s imunosupresivy (IS), někdy i antikoagulanty. V případě nepříznivých prognostických faktorů se používají pulzní vysoké dávky kortikoidů a indukční dávky cyklofosfamidů (0,6–0,7 g/m² každé 3 týdny po dobu 6 měsíců). U refrakterních forem onemocnění se podává rituximab. Po dosažení remise se používá většinou kombinace udržovacích nízkých dávek KS v kombinaci s azathioprinem nebo methotrexatem (Guillemin et al., 1996; Bosch et al., 2007; Ribi et al., 2008).

U referované pacientky šlo o víceložiskový proces CNS s jednou klinickou epizodou bez diseminace v čase. V rámci diferenciální diagnózy byla zvažována RS, resp. klinicky izolovaný syndrom, proto se celá diagnostika realizovala v RS centru. I když radiolog od počátku hodnotil léze jako ischemické, jejich lokalizace však nebyla zcela typická. Byly patologické SEP, ale se zřejmým axonálním postižením. Nález v likvoru byl však normální a nepodporoval zánětlivou etiologii. Kontrolní MR nevykazovalo progresi velikosti a počtu lézí, po aplikaci kontrastní látky žádná z lézí neenhancovala. Nebyla tak naplněna diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy CIS podle McDonaldových kritérií z r. 2010 (Polman et al., 2011). Jako další z možných variant postižení CNS se nabízela vaskulitida.

Při podrobné analýze rozvoje onemocnění bylo zřejmé, že u nemocné došlo k naplnění 4 ze 6 kritérií pro stanovení diagnózy ChSS (Masi et al., 1990). Choroba začala respiračními příznaky, zprvu spastickou bronchitidou a pak rozvojem asthma bronchiale. Dalším dominujícím příznakem byl neurologický nález. Došlo k relativně náhlému vývoji víceložiskové neurologické symptomatologie, který vyústil do spastické triparézy s maximem postižení dolních končetin, neocerebelárního syndromu a syndromu zadních provazců. Polyneuropatie probíhala spíše subklinicky (neurčitá dysestezie v oblasti dolních končetin) s nevýrazným nálezem na EMG. Z ostatních vyšetření byl podstatný nález hypereozinofilie a postižení v oblasti ORL. K provedení kožní biopsie nebyl důvod.

Neurologická manifestace ChSS se udává mezi 62–86 %. Převážně dochází k postižení periferního nervového systému (v 80 %), převážně v podobě mononeuritis multiplex (Wolf et al., 2010). Centrální neurologické příznaky jsou popisovány mnohem vzácněji v podobě subarachnoidálního krvácení, intracerebrálních hemoragií, mozkových a mozečkových infarktů či gliózy a míšních lézí (Winek et al., 2007). Podobný případ jako náš publikoval Ghaeni, šlo však o staršího muže s kardiálním nálezem, astmatem a eozinofilií s mnohočetnými infarkty (Ghaeni et al., 2010).

Vzhledem k předpokládané imunopatologické etiologii se literární údaje shodují, že léčbou první volby jsou KS v kombinaci s IS (Lane et al., 2005). Francouzská odborná skupina pro vaskulitidy v rámci rizikové stratifikace doporučuje, že pokud má pacient více než 1 rizikový faktor, je indikován k podání vysoké dávky KS spolu s cyklofosfamidem (Gayraud et al., 1997). U naší nemocné jsme se rozhodli, vzhledem ke klinické stabilizaci, pro dlouhodobé podávání azathioprinu v kombinaci s nízkou dávkou KS. Po nasazení adekvátní terapie dosahuje remise 80–90 % (Mukhtyar et al., 2008).

Závěr

Předkládaná kazuistika manifestace ChSS s dominujícím víceložiskovým centrálním neurologickým nálezem je prvním referovaným případem v české a slovenské literatuře. Na ChSS je nutné pomýšlet u mladších pacientů nejen s příznaky postižení periferního nervového systému ale i u multifokálních postižení CNS. Typickým příznakem je plicní postižení, nález v oblasti vedlejších nosních dutin a zejména eozinofilie se zvýšením IgE, což nutí pomýšlet na systémové onemocnění.

Literatura

1. Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, Mirapeix E. JAMA. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. 2007; 298(6): 655–669.
2. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblais P, Godeau B, Ruel M, Vidal E, Piontut M, Ducroix JP, Lassoued S, Christoforov B, Babinet P. French Cooperative Study Group for Vasculitides. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. Br J Rheumatol. 1997; 36(12): 1290–1297.
3. Ghaeni L, Slebert E, Ostendorf F, Enders M, Reuter U. Multiple cerebral infarctions in patients with Churg-Strauss syndrome. J Neurol 2010; 257: 678–680.
4. Grau R.G. Churg–Strauss syndrome: 2005–2008 update. Curr Rheumatol Rep 2008; 10: 453–458.
5. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore). 1996; 75(1): 17–28.
6. Hervier B, Durant C, Masseau A, Ponge T, Hamidou M, Mussini JM. Use of muscle biopsies for diagnosis of systemic vasculitides. J Rheumatol 2011; 38(3): 470–474.
7. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. 2005; QJM 98: 97–111.
8. Masi AT, Hunder CG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP. The American College of Rheumatology criteria for classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990; 33: 1094–1100.
9. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, Gross WL, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani RA and on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS). 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: 1004–1010.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2): 292–302.
11. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, Puéchal X, Letellier P, Delaval P, Cordier JF, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. 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): 586–594.
12. Sable-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: 632–638.
13. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. Mayo Clin Proc 1995; 70: 337–341.
14. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, Garini G, Manganelli P, Bottero P, Tumati B, Sinico RA, Savi M, Buzio C, Neri TM. Secondary and Primary Vasculitis Study Group. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 3159–3166.
15. Winek J, Zych J, Wiatr E, Onosz K, Rozkowski-Sliz K. Stroke as predominant symptom at Churg-Strauss syndrome. Pneumol Alergol 2007; 75: 191–196.
16. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau ASJ. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. Eur J Neurol 2010; 17: 582–588.

Článek doručen redakci: 28. 10. 2013
Článek přijat k publikaci: 8. 12. 2013

MUDr. Jiří Pitha

MS Centrum Teplice, Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z. Duchcovská 53, 415 29 Teplice Pitha.j@seznam.cz

