

Nevrologisk presentasjon av Churg-Strauss' syndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Churg-Strauss' syndrom er en sjelden systemisk, nekrotiserende vaskulitt med affeksjon av flere organsystemer. Ca. 60 % av pasientene har nevrologiske utfall som også kan være tidlig manifestasjon av syndromet.

Materiale og metode. Vi beskriver to pasienter som begge ble innlagt i nevrologisk avdeling på grunn av subakutt kraftsvekkelse og sensibilitetsutfall som følge av multippel mononevropati og polynevropati.

Resultater og fortolkning. Begge pasientene hadde astma og eosinofili som er nødvendige kriterier for å stille diagnosen Churg-Strauss' syndrom. Morbiditet og mortalitet ved ubehandlet Churg-Strauss' syndrom er høy, som ved andre systemiske vaskulitter. Det er derfor viktig med tidlig immun-suppressiv behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Jan Magnus Fredheim

jmfredheim@hotmail.com

Christian A. Vedeler

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Churg-Strauss' syndrom ble først beskrevet av J. Churg og L. Strauss i 1951 (1). Astma, allergisk rhinitt, pulmonal og systemisk vaskulitt som affiserer små og middels store kar, samt ekstravaskulære granulomer var felles for pasientene. Churg & Strauss baserte seg hovedsakelig på obduksjonsrapporter og fant hos pasienter med dette syndromet en distinkt histopatologi som de kalte allergisk granulom. Tidligere hadde slike pasienter ofte fått diagnosen polyarteritis nodosa.

Klassifikasjon av vaskulitt kan basere seg på størrelse og lokalisasjon av blodkar som er involvert eller om vaskulitten er primær eller sekundær, dvs. assosiert med andre sykdommer. På Chapel Hill Consensus Conference i 1994 (2) ble vaskulitt inndelt

etter patologiske forandringer og størrelse av blodkar som er affisert (tab 1). Churg-Strauss' syndrom er rapportert i Tidsskriftet som mulig bivirkning til leukotrienantagonisten montelukast (Singulair) (3).

I en epidemiologisk undersøkelse utført i 1995 ble det funnet en årlig insidens av Churg-Strauss' syndrom på 2,4 tilfeller per million (4). Dette kan imidlertid representere en underdiagnostisering fordi man har holdt seg for strengt til Churg & Strauss' opprinnelige kriterier. Syndromet kan oppetre i alle aldre, men finnes muligens ikke hos spedbarn. Gjennomsnittsalder ved sykdomsstart er 44 år, og menn rammes litt oftere enn kvinner, med en ratio på 1,3 : 1. Ved en gjennomgang av 576 tilfeller med vaskulittindusert nevropati har man funnet en relativ prevalens av Churg-Strauss' syndrom på 7 % (5).

Pasient 1. 69 år gammel kvinne som har vært plaget med residiverende sinusitt. Hun har også hatt asthma bronchiale og brukt antikoagulerende og adrenerge inhalasjonspreparater samt inhalasjonssteroider, foruten hyppige kurer med antibiotika og prednisolon. To dager før innleggelsen fikk hun generell sykdomsfølelse, samt hevelse, rødme og smerter i venstre ankel. Hun fikk også økende sinusittplager og fikk penicillinbehandling. Dagen før innleggelsen fikk hun raskt innsettende pareser i beina slik at hun i løpet av samme dag ikke var i stand til å stå eller gå. Ved innleggelsen hadde hun noe redusert allmenntilstand, forlenget ekspirium ved auskultasjon, normalt blodtrykk, men lett takykardi (puls 100, regelmessig) og temperatur på 38 °C. Det var rubor i venstre ankel, men ingen andre hudforandringer, og hun hadde smerter ved palpasjon og bevegelse i ankelen. Det var uttalt kraftreduksjon bilateralt i hofter og knær samt noe mindre uttalt kraftreduksjon i hender og føtter. Det var også nedsatt tempo og sensorisk ataksi i beina. Videre var det redusert sensibilitet for stikk, berøring og vibrasjon distalt for knærne, men normal sensibilitet i armene. Refleksene var utslukket i beina og såvidt utløsbare i armene. Ved innkomst var det økte inflammasjonsparametere (LPK $22 \cdot 10^9/l$, CRP 76 mg/l, SR 24). cANCA (antinøytrifilt cytoplasmatiske antigen)-test var positiv. Spinalvæsken var normal. Man mistenkte initialt Guillain-Barrés syndrom, og hun fikk behandling med plasmaferease. Nevrografi og elektromyografi tre dager etter innleggelsen viste generell polynevropati med kombinert demyeliniserende

Fakta

- Churg-Strauss' syndrom er en nekrotiserende vaskulitt som affiserer flere organsystemer
- Diagnosen er assosiert med astma og eosinofili
- 60 % av pasientene har nevrologiske utfall
- Med adekvat behandling er femårs-overlevelsen 60–80 %

og aksonal affeksjon. Ny blodprøve tre dager senere viste LPK $55 \cdot 10^9/l$ med 74 % eosinofile granulocytter. Diagnosen Churg-Strauss' syndrom ble stilt på grunnlag av eosinofili, polyradikulonevropati, astma og residiverende sinusitt. Det tilkom en viss bedring av paresene i forbindelse med plasmaferease. Det ble så startet behandling med 60 mg prednisolon daglig, og ca. 14 dager etter innkomst kunne hun gå med rullator. LPK var da $12 \cdot 10^9/l$, med 7 % eosinofile granulocytter. Ved kontroll ca. åtte måneder senere brukte hun prednisolon 30 mg annenhver dag. Det var da funn forenlig med høyresidig n. medianus- og venstresidig n. radialisaffeksjon, i tillegg til lette pareser proksimalt i beina samt polynevritiform sensibilitetsvekkelse distalt i beina. Hun gikk uten støtte. Ca. 1 1/2 år etter utskrivning var det tilkommet ytterligere bedring, men hun hadde fortsatt lett redusert kraft i beina. Hun brukte da prednisolon 10 mg annenhver dag pga. astma, og denne tilstanden var stabil.

Pasient 2. 55 år gammel kvinne som har hatt moderat asthma bronchiale og brukt adrenerge inhalasjonspreparater og inhalasjonssteroider mot dette. Ca. 1 1/2 måned før innleggelsen fikk hun først parestesier radiallyt i høyre hånd, og noe senere på forsiden av venstre legg og fot. Et par uker før innleggelsen merket hun pareser spesielt i høyre hånd og venstre fot. Ved innleggelsen var allmenntilstanden god, og det var ingen hudforandringer. Det var motorisk og sensorisk affeksjon av n. medianus dexter, men også lett tilsvarende affeksjon på venstre side. I beina var det bilateral affeksjon av n. peroneus communis, men mest uttalt på venstre side. Ved sensibilitetsundersøkelsen fant man også en polynevritiform reduksjon av overflatiske og dype sansekaliteter dis-

talt i beina. Dype senereflekser var utslukket bortsett fra tricepsrefleksene som var svakt til stede. Paresene forverret seg de første dagene etter innleggelsen, og det tilkom også parese svarende til begge nn. radiales. Ved innkomst var det økte inflammasjonsparametere (LPK $18 \cdot 10^9/l$, CRP 80 mg/l og SR 80). Spinalvæsken var normal. Røntgen thorax var normalt. ANCA-test var negativ. Nevrografi og elektromyografi var forenlig med en hovedsakelig aksonal asymmetrisk nevropati. Dagen etter innkomst var LPK $16 \cdot 10^9/l$ og differensialtelling viste 50 % eosinofile granulocytter. Diagnosen Churg-Strauss' syndrom ble stilt på grunn av astma, subakutt multipel mononevropati og eosinofili. Det ble startet behandling med prednisolon 75 mg daglig. Ved kontroll ca. to måneder etter utskrivningen brukte hun prednisolon 60 mg/10 mg alternerende annenhver dag. Paresene var mindre uttalte, men fortsatt var hun svak, spesielt svarende til n. medianus sinister og n. peroneus communis bilateralt. LPK var $14 \cdot 10^9/l$ med 0 % eosinofile granulocytter og CRP var 2 mg/ml. Ved kontroll ca. fire måneder senere brukte hun prednisolon 15 mg annenhver dag. Hun var betydelig bedre, men hadde fortsatt lette pareser i venstre hånd og venstre ankel. Ca. ett år senere var det ytterligere bedring av nevropatien, men forbigående forverring av astmaen. Ved kontroll ca. 2 1/2 år etter innleggelsen var nevropatien gått tilnærmet helt tilbake, men hun brukte fortsatt en liten dose prednisolon pga. astmaen som da var stabil.

Diskusjon

Lanham og medarbeidere (6) utarbeidet i 1984 følgende forslag til diagnostiske kriterier av Churg-Strauss' syndrom:

- Prodromalstadium med allergi, gjerne allergisk rhinitt som utvikler seg til astma
- Eosinofili i blod, samt vevsinfiltrasjon av eosinofile granulocytter, og
- Vaskulitt.

American College of Rheumatology utarbeidet i 1990 et nytt klassifiseringssystem for Churg-Strauss' syndrom (7) (tab 2). Dersom man oppfyller minst fire av seks kriterier, oppnår man en sensitivitet på 85 % og en spesifisitet på minst 99 %. Det ble samtidig laget en liste over tre kriterier som, når alle er oppfylt, gir en sensitivitet på 95 % og en spesifisitet på 99 %. Disse er:

- Astma bronchiale
- Eosinofili $> 10\%$ ved differensialtelling av leukocytter, og
- Allergi annet enn astma eller overfølsomhet for medikamenter.

Pasient 1 oppfylte fire av de seks kravene satt av American College of Rheumatology, nemlig astma, sinusitt, eosinofili og nevropati. Pasient 2 fikk også diagnosen Churg-Strauss' syndrom, men hun oppfylte kun tre av kriteriene i dette klassifiseringssystemet,

Tabell 1 Klassifikasjon av vaskulitter utarbeidet av The Chapel Hill Consensus Conference (2)

Vaskulitt som affiserer store kar
Temporaliseritt
Takayasu arteritt
Vaskulitt som affiserer middels store kar
Polyarteritis nodosa
Kawasakis sykdom
Vaskulitt som affiserer små kar
Wegeners granulomatose
Churg-Strauss' syndrom
Mikroskopisk polyangitt
Henoch-Schönleins purpura
Vaskulitt ved essensiell kryoglobulinemi
Kutan leukocytoklastisk angitt

nemlig astma, eosinofili og nevropati. Røntgen av bihuler ble ikke utført og kunne eventuelt gitt et tilleggskriterium. Pasienten tilfredsstilte likevel Lanhams kriterier for Churg-Strauss' syndrom. På grunn av de kliniske funn og eosinofili, ble det ikke funnet indikasjon for nervebiopsi.

En stor del av pasientene med Churg-Strauss' syndrom har også allmennsymptomer som feber, kvalme, anoreksi og vektapp (8). Pasient 1 hadde redusert allmenntilstand og lett feber.

Nevrologiske manifestasjoner finnes hos ca. 60 % av pasientene. Det vanligste er perifer nevropati (9, 10). Multipel mononevropati kan påvises hos ca. 66 % av disse, mens polynevropati er til stede hos ca. 15 % (11). Pasient 2 hadde subakutt multipel mononevropati, men klinisk var det også lett sensorisk polynevropati. Pasient 1 hadde akutt, symmetrisk polynevropati som initialt ble oppfattet som Guillain-Barrés syndrom. Ved senere undersøkelser fant man også holddepunkt for multipel mononevropati. Klinisk og nevrofysiologisk foreligger det ofte en overlapping mellom disse to tilstandene. Mindre vanlig er ren radikulopati (12) og affeksjon av hjernenerver (10). Den hyppigste hjernenerveaffeksjonen er iskemisk optikusnevritt (11). Ca. 25 % av pasientene har affeksjon av sentralnervesystemet (13).

Et karakteristisk histopatologisk trekk

Tabell 2 Kriterier for klassifisering av Churg-Strauss' syndrom utarbeidet av American College of Rheumatology (7)

Kriterium	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Astma bronchiale	100	96
Eosinofili i blod $> 10\%$	95	97
Nevropati	75	80
Lungeinfiltrater	40	92
Affeksjon av sinus paranasales	86	80
Ekstravaskulær eosinofili	81	84

ved Churg-Strauss' syndrom er de granulomatøse, eosinofilrike forandringene man finner i karveggen. I tillegg til små og mellomstore arterier, kan også kapillarer, vener og venoler bli affisert. Forandringene kan oppstå i alle organer. Lunger og bihuler er predileksjonssteder, men nerver, hud, hjerte, nyrer og gastrointestinaltractus er også ofte affisert. Pasient 1 og 2 hadde begge affeksjon av lunger og det perifere nervesystem, og pasient 1 hadde affeksjon av bihuler. Pasient 1 hadde dessuten sannsynlig artritt i venstre ankel. Polyartralgia og artritt er til stede hos 28–51 % av pasienter med syndromet, særlig i første fase av sykdommen (14).

Patogenesen ved Churg-Strauss' syndrom er fortsatt ikke klarlagt, men det er sannsynlig at det skjer nedslag av immunkomplekser i karveggen og en T-lymfocytavhengig cytotoxisk reaksjon. Immunhistokjemiske undersøkelser av nervebiopsi viser infiltrasjon av eosinofile granulocytter samt CD4- og til dels CD8-lymfocytter i de epinevralkar (9, 15). Vaskulitt i vasa nervorum fører til iskemi og eventuelt nekrose av nervefibrer.

ANCA er en gruppe autoantistoffer som er assosiert med vaskulitt. Disse antistoffene kan forårsake frigjøring av toksiske substanser og oksygenradikaler fra nøytrofile granulocytter, samt øke adhesjonsevnen til endotelcellene. pANCA kan påvises hos ca. 60 % av pasientene med Churg-Strauss' syndrom, og det er funnet sammenheng mellom mengde ANCA i serum og aktiviteten av sykdommen (16). Pasient 1 var cANCA-positiv og pANCA-negativ. cANCA ble ikke nærmere analysert for antistoffspesifisitet mot proteinase 3 eller myeloperoksidase. cANCA med slik spesifisitet er en sensitiv markør for Wegeners granulomatose, men eosinofili er ikke forenlig med denne diagnosen.

Det er vanlig å behandle Churg-Strauss' syndrom med kortikosteroider, for eksempel prednisolon 1 mg/kg/dag i ca. 2–4 uker. Nedtrappingen bør så gå gradvis over 9–12 måneder. Klinisk forløp, nivået av eosinofile granulocytter i blod og SR følges underveis. Ofte vil pasientene fortsette med steroider i lengre tid på grunn av ledsagende astma, slik som våre pasienter. Hos noen pasienter er det nødvendig å gi cyklofosfamid eller azatioprin i tillegg til steroider (9). Azatioprin brukes ofte som steroidsparende medikament. Det er viktig å være oppmerksom på steroidbivirkninger, og osteoporoseprofylakse må vurderes. Dersom forløpet er akutt med multiorganaffeksjon, bør man starte med høydose metylprednisolon, dvs. 1 g intravenøst i 3–5 dager (17). I en randomisert studie av 78 pasienter med polyarteritis nodosa eller Churg-Strauss' syndrom, med henblikk på effekt av plasmaferese i tillegg til steroidbehandling, var det ingen forskjell i overlevelse eller sykdomsaktivitet i gruppen som fikk både plasmaferese og steroider, sammenliknet med dem som kun fikk steroider (18). Pa-

sient 1 fikk imidlertid initialt plasmaferese med en viss bedring.

Ubehandlet gir Churg-Strauss' syndrom høy morbiditet og mortalitet, som ved andre vaskulitter. Immunsuppressiv behandling fører til en femårsoverlevelse på 60–80 %. Hvis det er affeksjon av myokard og/eller gastrointestinaltraktus, er prognosen ofte dårligere (8). Hos 48 % av pasientene er dødsårsaken hjertesvikt. Intracerebral blødning som følge av vaskulitt har vært påvist som dødsårsak hos 16 % (6).

Konklusjon

Churg-Strauss' syndrom er en sjelden vaskulitt med astma, eosinofili i blod, nevropati, lungeinfiltrater, affeksjon av sinus paranasales og ekstravaskulær eosinofili som kjennetegn. Nevrologiske utfall sees hos ca. 60 % av pasientene, særlig multipel mononevropati. Det er viktig med rask diagnostisering og immunsuppressiv behandling. Femårsoverlevelsen er da 60–80 %.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277–301.
2. Jennette JC, Falk AJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–92.
3. Hammer HB, Aukrust P, Frøland SS. Utvikling av Churg-Strauss' syndrom etter bruk av Singulair (montelukast). *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 484–6.
4. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 28–34.
5. Collins MP. Vasculitic neuropathy: Focus on therapy. I: Bromberg MB, red. *Peripheral neuropathy, Education Program Syllabus*. St. Paul, MN: American Academy of Neurology, 2002: 69–131.
7. 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: 1094–100.
9. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999; 54: 535–51.
11. Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 603–13.
15. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122: 427–39.
17. Lanham JG. Churg-Strauss syndrome. *Br J Hosp Med* 1992; 47: 667–73.

24 utgaver i året

Kommer ut annenhver torsdag

Tidsskrift for
Den norske lægeforening

THE JOURNAL OF THE NORWEGIAN MEDICAL ASSOCIATION

NR. 1 / 8. JANUAR 2003

Søvn og barns utvikling ■