

Churg-Strauss sindromas

CHURG-STRAUSS SYNDROME

KRISTINA BIEKŠIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Churg-Strauss sindromas, kitaip vadinamas eozinofiline granuliomatoze su poliangitu, yra reta patologija, tačiau gali pažeisti bet kurią organų sistemą. Straipsnyje pateikiami pagrindiniai šio sindromo patologijos, diagnostikos ir gydymo aspektai.

Reikšminiai žodžiai: Churg-Strauss sindromas, eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu, eozinofilai, vaskulitas.

Summary. Churg-Strauss syndrome, otherwise known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, is a rare pathology, but it can affect any organ system. The article presents the main aspects of the pathology, diagnosis, and treatment of this syndrome.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophils, vasculitis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1015>

IVADAS

Patologai Jacob Churg ir Lotte Strauss 1951 m. aprašė klinikinę sindromą, apimančią sunkią astmą, karščiavimą ir hipereozinofiliją kartu su „kraujagyslių pokyčių įvairiose organų sistemose“ požymiais devynioms moterims ir keturiems vyrams [1]. Jie šiuos patologinius pokyčius įvardijo kaip alerginį angitą su granuliomatoze, o dabar įvardijama kaip 2 tipo eozinofilinis uždegimas ir vaskulitas. Netrukus šis sindromas pradėtas vadinti Churg-Strauss sindromu. Per pastaruosius daugiau nei 70 metų didėjo šio unikalaus kaprizingo sindromo pažinimas, pagėrėjo išgyvenimo ir baigčių rezultatai. Norint geriau išreikšti šio sindromo patologinius pokyčius, pradėtas vartoti terminas eozinofilinė granuliomatozė su poliangitu (EGPA) [2].

APIBRĖŽIMAS

2012 m. tarptautinėje Chapel Hill Consensus konferencijoje peržiūrėta vaskulitų nomenklatūra. EGPA apibrėžiama kaip eozinofilinis granuliomatozinis uždegimas, dažnai apimantis kvėpavimo sistemą, kartu su vidutinių ir smulkiųjų kraujagyslių nekrotizuojančiu vaskulitu, astma ir eozinofilija. EGPA yra klasifikuojama kaip smulkių ir vidutinių kraujagyslių vaskulitas, kurio dažnai nebūna pradinėse ligos stadijose. Dažniausiai pažeidžiami organai yra plaučiai ir oda, tačiau sergant EGPA gali būti pažeista bet kuri organų sistema, įskaitant širdies ir kraujagyslių, gastrointestininę, inkstų ir centrinę nervų sistemas [3].

EPIDEMIOLOGIJA

EGPA epidemiologija išlieka neaiški dėl su EGPA susijusių diagnozių. EGPA yra reta liga, kuria serga apie 6–20 asmenų iš 1 000 000 suaugusiųjų. Europoje sergamumas svyruoja nuo 10,7 iki 14,0 atvejų/milijonui gyventojų. Jungtinėse Amerikos Valstijose – vidutiniškai 18,0 atvejų/milijonui gyventojų. Didžiausias sergamumas skelbiamas Australijoje – 22,3 atvejai/milijonui gyventojų. Iš trijų su antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) susijusių vaskulitų – EGPA nustatomas rečiausiai. Pirmųjų EGPA simptomų atsiradimas svyruoja nuo 15 iki 70 metų amžiaus. Tačiau vidutinis amžius, kuomet nustatoma diagnozė, yra apie 55 (± 14) metai. Laikas nuo simptomų pradžios iki diagnozės nustatymo yra apie 49,7 mėn. EGPA retai pasireiškia vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims, vaikams ir paaugliams. Jei ši liga diagnozuojama šiose amžiaus grupėse, jos eiga būna agresyvesnė, dažnai pažeidžiami plaučiai ir širdis. Vyrai ir moterys šia patologija serga vienodai dažnai, taip pat nėra etninių skirtumų [4–14].

PATOGENEZĖ

Tiksli EGPA patogenezė nežinoma. ANCA sergant EGPA nustatomas 40–60 proc. pacientų, nors EGPA klasifikuojamas kaip ANCA teigiamas vaskulitas. Tačiau nežinoma, ar ANCA turi patogeninį vaidmenį EGPA, ar jie tik atspindi EGPA išraiškos spektrą.

EGPA charakterizuojamas kai kuriais imuninės sistemos pokyčiais:

- Alergija (alerginis rinitas, astma, teigiami odos dūrio mėginiai (ODM)) nurodo išreikštą Th2 imuninį atsaką.
- Plaučių angiocentrinė granuliomatozė nurodo padidėjusį Th1 atsaką.
- Kraujyje CD4 + CD25 + T ląstelės (Treg) gamina interleukiną (IL) 10, turintį įtakos, kuriam sergančiajam astma ir lėtine eozinofiline pneumonija išsivystys aktyvi EGPA.
- Sutrikusi eozinofilų funkcija dėl padidėjusio eozinofilų įtraukimo dėl Th2 citokinų ir sumažėjusios eozinofilų apoptozės.

- Humoralinio imuniteto sutrikimas hipergamaglobulinemija E.

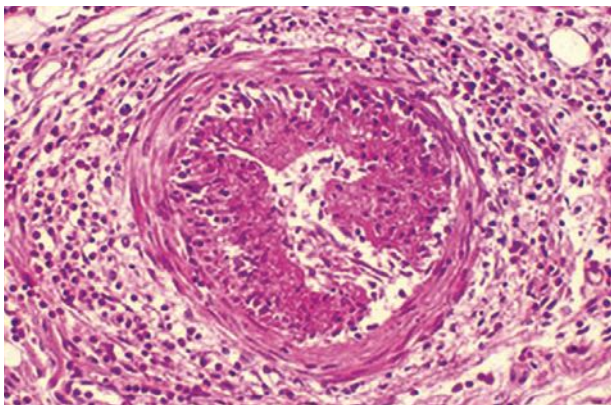
Genetiniai veiksniai HLA-DRB1*07 ir HLA-DRB4 buvo dažnesni sergantiesiems EGPA, o HLA-DRB4 koreliavo su vaskulito pasireiškimu [15–18].

ETIOLOGIJA

Etiologija nežinoma. Kai kurių vaistų vartojimas siejamas su EGPA atsiradimu. Tai leukotrienų receptorių antagonistai, įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK), omalizumabas. Tačiau panašu, kad jie labiau slepia ligą, nei būna EGPA priežastis [19–21]. Retas, į EGPA panašus vaskulitas siejamas su kokaino vartojimu. EGPA diagnozė pacientams, kurie vartoja kokainą, yra komplikauta, nes ūmi arba lėtinė eozinofilinė pneumonija gali pasireikšti ir dėl kokaino toksiškumo. ANCA nustatoma daugumai pacientų, kuriems dėl kokaino vartojimo pasireiškia nosies pertvaros pažeidimai [22, 23].

PATOLOGIJA

Pagrindiniai histopatologiniai EGPA pokyčiai, matomi bet kuriame pažeistame organe, yra: eozinofiliniai infiltratai, nekrozės plotai, intersticinės ir perivaskulinės granulomos, eozinofilinis didelių ląstelių vaskulitas (1 pav.). Pažeistuose organuose būna ne visi požymiai, ypač jei taikytas gydymas. Taip pat histopatologiniai požymiai gali skirtis priklausomai nuo ligos stadijos. Esant prevaskulitinei stadijai, gali būti audinių infiltracija eozinofilais be vaskulito. Vaskulito fazėje – nedestrukcinė kraujagyslių sienelių infiltracija nustatoma dažniau nei nekrotizuojantis vaskulitas. Povaskulitinės fazės laikotarpiu sugiję kraujagyslių pažeidimai panašūs į organizuotus trombus, tačiau yra susiję su dideliu elastinės dalies sunaikinimu. Šioje fazėje eozinofilinės infiltracijos gali ir nebūti [24, 25].



1 pav. EGPA histologiniai pokyčiai [adaptuota pagal 26]

KLINIKINIAI POŽYMIAI IR LIGOS SAVITUMAI

Dažniausiai pažeidžiami organai yra plaučiai ir oda. EGPA gali paveikti bet kurių organų sistemą. Ekstrapulmoninis vaskulitas yra sergamumo ir mirtingumo

predikacinis veiksnys. EGPA klinicinei eigai būdingos trys fazės, kurias ne visada lengva atskirti (1 lentelė).

1 lentelė. EGPA klinikinės eigos fazės [27]

Prodrominė fazė	Pasireiškia 20–30 gyvenimo metais Būdinga astma, alerginis rinitas, lėtinis rinosinusitas su arba be nosies polipozės
Eozinofilinė fazė	Kraujo eozinofilija, eozinofiliniai infiltratai su arba be granulomų, daugelyje organų, o ypač viršutiniuose kvėpavimo takuose, plaučiuose ir virškinamajame trakte
Vaskulito fazė	Gyvybei pavojingas sisteminis vidutinių ir smulkių kraujagyslių vaskulitas ir ekstravaskulinė granulomatozė, kliniškai pasireiškiantys periferiniuose nervuose (dauginis mononeuritas arba polineuropatija), inkstuose (nekrotizuojantis glomerulonefritas) ir odoje (purpura)

Simptomai atsiranda nebūtinai tokiu eiliškumu, kaip nurodyta lentelėje. Jie gali persidengti, nors astma ir sinusitas arba rinitas labai retai atsiranda po vaskulito pasireiškimo. EGPA yra sisteminė liga, bet, nors ir labai retai, gali pasireikšti tik vieno organo pažeidimu.

> 90 proc. pacientų iš pradžių serga astma, kuri atideda EGPA diagnozę 8–12 metų. Astma dažnai būna sunki ir sunkiai gydoma. EGPA įtariamas pacientams, kurių astma sunkiai kontroliuojama, dažnai reikia ilgų geriamųjų gliukokortikoidų (GGK) kursų astmos kontrolei pasiekti. Ilgas astmos gydymas GGK iš dalies arba visiškai nuslopina EGPA klinikinius simptomus. Klasikiniu atveju astma tampa sunki prieš eozinofilinės audinių infiltracijos ir vaskulito išsivystymą. Prasidėjus vaskulito fazei astma sunkėja, dažnėja paūmėjimai. Kiti ankstyvieji požymiai yra karščiavimas, svorio kritimas, nuovargis, mialgija.

Gali būti nustatomi ir kiti plaučių pažeidimai: 50–70 proc. pacientų nustatomi eozinofiliniai infiltratai plaučiuose, eozinofilinis skystis pleuroje, židiniai su kavitacija. Kraujavimas į alveoles būna retai ir susijęs su ANCA teigiamu (ANCA+) EGPA. Venų trombinė embolija nustatoma apie 8 proc. atvejų.

Ausų, nosies, gerklės pažeidimo požymiai gana dažni. 50–80 proc. pacientų būna alerginis rinitas, lėtinis sinusitas ir polipozė, ašarų ir seilių liaukų pažeidimas, vidurinis otitas ir, retai, galvos nervų pažeidimas [27].

Širdies pažeidimas

Širdies pažeidimas nustatomas apie 28 proc. pacientų. Tai viena sunkiausių EGPA formų. Širdies pažeidimas sąlygoja apie pusę su EGPA susijusių mirčių ir dažniau pasitaiko esant dideliame eozinofilų skaičiui kraujyje. Subklinikinis širdies pažeidimas gali būti nedideliu, bet tai yra labai svarbu, nes širdies pažeidimas yra nepriklausomas sergamumo ir mirtingumo žymuo. Eiga gali būti variabili – nuo besimptomės formos iki žaibinio širdies nepakankamumo, kardiomiopatijos, miokardito, perikardito. Troponinas ir širdies ma-

Pulmonologija ir alergologija

gnetinio rezonanso tyrimas yra naudingi atrankai, kai elektrokardiograma (EKG) arba echokardiografija būna be pokyčių. Kiti širdies pažeidimo požymiai gali būti vožtuvų nepakankamumas, intraskilveliniai trombai, endomiokarditas, aritmijos dėl miokardo fibrozės. Tai pat sergantieji EGPA turi padidėjusią riziką greitesniam aterosklerozės vystymuisi dėl sisteminio uždegimo ir gydymo gliukokortikoidais [27].

Nervų sistemos pažeidimas

Žymus vaskulito fazės požymis yra neuropatija, kuria serga 50–75 proc. EGPA pacientų.

Pradžioje jutimo sutrikimai pasireiškia periferine neuropatija, kai pažeidžiamos bent dvi atskiros nervų sritys (daugybinė mononeuropatija, angl. *mononeuritis multiplex*) ir pasireiškia skausmu, sustingimu, silpnumu, parastezija. Elektrofiziologiniai tyrimai parodė, kad dėl neuropatijos pažeidžiami aksonai, peronealiniai, blauzdikaulio, alkūnkaulio ir medialiniai nervai. Negydant pažeidimas gali progresuoti į simetrinę arba asimetrinę polineuropatiją, atsirasti raumenų atrofija. Sveikimas ilgas, jei iš vis pavyksta pasveikti, sukelia didelį diskomfortą ir ligotumą. Centrinės nervų sistemos pažeidimas gali sąlygoti subarachnoidinį kraujavimą, kraujavimą į smegenis, insultą, galvos nervų paralyžių, kortikalinį aklumą.

Širdies ir nervų sistemos pažeidimas dažniau pasireiškia pacientams, kurių ANCA neigiamas [26].

Inkstų pažeidimas

Daugeliui pacientų su inkstų funkcijos nepakankamumu nustatomi teigiami MPO (mieloperoksidazė) ANCA, o histologiškai matomas nekrotizuojantis psmėnulinis glomerulonefritas. Inkstų pažeidimas, apibūrinamas kaip proteinurija ≥ 1 g/d., mikroskopinė hematurija ir (arba) vaskulitas inkstų biopsijoje, skirtingų šaltinių duomenimis nustatomas nuo 26 iki 43 proc. EGPA atvejų. Retais atvejais gali būti viepusė arba abipusė obstrukcinė uropatija. Inkstų pažeidimas paprastai dažniau pasireiškia ANCA teigiamiems pacientams. ANCA neigiamiems pacientams histologinis membraninės nefropatijos ir membranoproliferacinio glomerulonefrito vaizdas gali būti skirtingas [27].

Odos pažeidimas

Odos pažeidimas yra vienas dažniausių vaskulito fazės požymių. Dažnai EGPA diagnozė nustatoma, kai pasireiškia odos pažeidimo požymiai. Nustatoma maždaug 50–70 proc. pacientų.

Odos pažeidimas pasireiškia purpura ir petechijomis (išsiplečiančiomis iki ekchimozės), mazgeliais tiesiamuosiuose rankų paviršiuose, kojose, bet gali būti ir urtikarija, išopėjimai, rausvai mėlyna oda (lot. *livedo reticularis*).

Odos biopsijose matomos ekstravaskulinės granulomos su nekroze ir eozinofilais [27].

Kitų sistemų pažeidimas

Akių pažeidimas gali komplikuotis į centrinės tinklainės arterijos arba venos okliuziją, išeminę optinę neuropatiją, junginės mazgus ir orbitalinį miozitą. Pacientams gali pasireikšti virškinamojo trakto eozinofilinė infiltracija su eozinofiliniu gastroenteritu ir pilvo skausmais (59 proc.), diarėja (33 proc.), kraujavimu (18 proc.). Kolitas gali būti prieš arba sutapti su vaskulito faze. Kaulų-raumenų sistemos pažeidimas pasireiškia mialgija, migruojančia poliartralgija, artritu, miozitu. 40–50 proc. EGPA atvejų pasireiškia vaskulito fazėje.

2 lentelė. EGPA klinikinių požymių pasireiškimo dažnis [27]

Klinikinis požymis	Dažnis (proc.)
Astma	91–100
Plaučių infiltratai	65–91
Neuropatija	55–72
Ausys, nosis, gerklė	48–75
Oda	40–52
Širdis	27–35
Inkstai	27
Virškinamasis traktas	23–32
Centrinė nervų sistema	5–9

3 lentelė. Klinikiniai ir genetiniai EGPA savitumai, priklausomai nuo ANCA [27]

	ANCA- EGPA	ANCA+ EGPA
Bendrieji klinikiniai simptomai	Svorio kritimas, karščiavimas, artralgija, mialgija	
Genetiniai pokyčiai	IL-5 / IRF1, GPA33 (IL-10)	HLA-DQ, HLA-DR
Organų sistemų pažeidimas	Centrinės nervų sistemos	Centrinės nervų sistemos
	Astma, nosies-sinusų	Kraujavimas į alveoles
	Širdies	Astma, nosies-sinusų
	Virškinamojo trakto	Inkstų
	Purpura	Virškinamojo trakto
Periferinė neuropatija	Biopsinėje medžiagoje – vaskulito požymiai	

ANCA – antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus; EGPA – eozinofilinė granulomatozė su poliangitu; GPA33 (IL-10) – glikoproteinas A33 (interleukinas 10); HLA-DQ – žmogaus leukocitų antigenas – DQ; HLA-DR – žmogaus leukocitų antigenas – DR; IL-5 / IRF1 interleukinas 5 / interferoną reguliuojamasis veiksnys 1.

4 lentelė. EGPA diferencinė diagnostika [26]

Eozinofilinė pneumonija
Eozinofilinė astma
Hipereozinofilinis sindromas
Idiopatinė lėtinė eozinofilinė pneumonija
Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė
Vaistų sukelta eozinofilija
Infekcija (parazitai, grybai, virusai, tuberkuliozė)
Paraneoplastinė eozinofilija

Limfmazgių pažeidimas pasireiškia eozinofiline limfadenopatija ir nustatomas 30–40 proc. EGPA pacientų, dažniausiai kaklo, pažastų srityse [27]. EGPA klinikinių požymių pasireiškimo dažnis pateikiamas 2 lentelėje.

ANCA+ ir ANCA neigiamo (ANCA–) EGPA dichotomija, eozinofilinė infiltracija arba sisteminis vaskulitas keičia klinikinį vaizdą, diagnozę, stebėseną ir gydymą bei jo rezultatus. Klinikiniai ir genetiniai ANCA– ir ANCA+ EGPA savitumai pateikiami 3 lentelėje. EGPA diferencinė diagnostika pateikiama 4 lentelėje.

DIAGNOSTIKA

Nustatant EGPA diagnozę, pirmiausia reikėtų atmesti infekcinius susirgimus ir galimus naujai pradėtų vartoti vaistų sukeltus pažeidimus (4 lentelė). Vėliau rekomenduojama atlikti kraujo tyrimus: bendrąjį kraujo tyrimą, ANCA, triptazę, vitamino B12 kiekį, eritrocitų nusėdimo greitį, C reaktyvinį baltymą, reumatoidinį veiksnių, antinuklearinius antikūnus (ANA), imunoglobuliną E (IgE). Plaučių pažeidimui įvertinti atliekama plaučių rentgenograma ir kompiuterinė tomograma, ištiriama plaučių funkcija. Biopsijos vieta ir reikalingumas nustatomi individualiai kiekvienu atveju. Dažniausiai atliekama odos, nervų, raumenų biopsija, bet galima atlikti ir endomiokardo, inkstų, virškinamojo trakto audinių biopsiją. Atskirų organų sistemų pažeidimui įvertinti atliekama EKG, širdies echoskopija, smegenų natriuretino peptido koncentracija (BNP) arba NT-prosmegenų natriuretino peptido koncentracija (NT-proBNP) kraujyje, troponino I koncentracija kraujyje, virškinamojo trakto radiologiniai ir endoskopiniai tyrimai, inkstų funkcijos ir šlapimo tyrimai. Papildomai gali būti atlikta elektromiografija ir nervų laidumo tyrimai [26, 27].

5 lentelėje pateikiami skirtingų draugijų – Amerikos Reumatologijos koledžo (angl. *American College of Rheumatology*, ACR) ir Lanham – EGPA diagnostiniai kriterijai.

5 lentelė. EGPA diagnostiniai kriterijai [28]

Amerikos Reumatologijos koledžo (angl. <i>American College of Rheumatology</i> , ACR) kriterijai	Lanham kriterijai
1. Astma 2. Eozinofilų > 10 proc. leukocitų 3. Mononeuropatija (įskaitant ir daugybę) arba polineuropatija 4. Migruojantys arba išnykstantys radiologiškai nustatomi plaučių infiltratai 5. Prienosinių ančių patologija 6. Biopsinėje medžiagoje ekstravaskulinis eozinofilų susikaupimas	1. Astma 2. Eozinofilija > 1 500 ląst./μl 3. Sisteminis vaskulitas, apimantis 2 arba daugiau ekstrapulmoninius organus
Esant ≥ 4 kriterijams, EGPA diagnozės jautrumas 85 proc., specifiskumas – 99,7 proc.	Visi trys kriterijai

Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) EGPA diagnostiniai kriterijai [29]: Astma plius eozinofilija (> 1,0 × 10⁹/l ir (arba) > 10 proc. leukocitų) ir bent du kriterijai iš žemiau pateiktų EGPA požymių:

1. Biopsinėje medžiagoje matomas eozinofilinis vaskulitas arba perivaskulinė eozinofilinė infiltracija, arba eozinofilų gausus granulomatozinis uždegimas.
2. Neuropatija (mononeuropatija arba polineuropatija; motorinis deficitas arba nervo laidumo sutrikimas).
3. Plaučių migruojantys infiltratai.
4. Sinusų-nosies patologija.
5. Kardiomiopatija (echokardiografija arba magnetinio rezonanso tomografija).
6. Glomerulonefritas (hematurija, proteinurija).
7. Kraujavimas į alveoles (bronchoalevolinis lavžas).
8. Palpuojama purpura.
9. Teigiami MPO ANCA arba PR3 (proteinazė 3) ANCA.

EGPA 2022 ACR / Europos reumatologų draugijų aljanso klasifikacijos kriterijai. Šie kriterijai taikomi EGPA diagnozei patvirtinti, kuomet yra nustatytas vidutinių-smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas ir paneigtos vaskulitą imituojančios alternatyvios diagnozės.

Klinikiniai kriterijai:

1. Obstrukcinė kvėpavimo takų liga +3.
2. Nosies polipai +3.
3. Dauginis mononeuritas +1.

Labaratoriniai kriterijai:

1. Kraujo eozinofilų kiekis > 1 × 10⁹/l +5.
2. Biopsijoje ekstravaskulinis eozinofilinis uždegimas +2.
3. Teigiami c-ANCA arba antiproteinazės-3 (anti-PR3) antikūnai –3.
4. Hematurija –1.

EGPA diagnozė nustatoma, kai balų skaičius yra ≥ 6 [30].

GYDYMAS

EGPA pasižymi įvairiomis klinikinėmis savybėmis, apimančiomis astmą, alerginį rinitą, periferinę ir audinių eozinofiliją, vaskulitą. Kiekvienos patologijos atsakas į gydymą gali būti skirtingas, todėl ir gydymas yra paremtas paciento ligos požymiais ir sunkumu. Žemiau pateikiamos imunosupresinio gydymo rekomendacijos. Astmos, alerginio rinito gydymas taip pat yra svarbūs [31].

Aktyvi sunki EGPA. Remisijos indukcija

Sergantiesiems aktyvia sunkia EGPA, remisijos indukcijai gali būti skiriama pulsterapija intraveniniais gliukokortikoidais arba didelėmis GGK dozėmis, ci-

Pulmonologija ir alergologija

klofosfamidū arba rituksimabu. Nepakanka duomenų, kas yra geriau – pulsterapija ar didelės GGK dozės. Bet kuriuo atveju, gliukokortikoidai turėtų būti derinami su negliukokortikoidiniais imunosupresiniais preparatais, pvz., ciklofosfamidū arba rituksimabu. Ciklofosfamidus EGPA remisijos indukcijai dažniau naudojamas pacientams su širdies pažeidimu ir esant ANCA– EGPA ir sergantiems sunkiu neurologiniu, gastrointestinaliniu pažeidimu. Rituksimabas gali būti svarstomas pacientams, kuriems yra ANCA+ EGPA, aktyvus glomerulonefritas, anksčiau gydyti ciklofosfamidū, arba tiems, kuriems yra lytinių liaukų pažeidimo rizika dėl ciklofosfamido toksiškumo [31].

Remisijos indukcija, esant aktyviai nesunkiai EGPA

Klinikinė aktyvios, nesunkios EGPA

išraiška apima astmą, sinusitą ir nesunkų vaskulitą. Gausybė imunosupresinių vaistų kartu su gliukokortikoidais gali būti skiriami šiai formai gydyti. Tačiau ekspertai rekomenduoja aktyvios nesunkios EGPA gydymą pradėti nuo mepolizumabo ir gliukokortikoidų derinio, o ne nuo metotreksato, azatioprino arba mofetilio mikofenolato ir gliukokortikoidų derinio. Mepolizumabas rekomenduojamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas, nes jo veiksmingumas įrodytas atsitiktinės atrankos klinikiniuose tyrimuose, gydant nesunkią EGPA. Nepakanka duomenų, kad būtų galima pasirinkti vieną iš šių vaistų (metotreksatas, azatioprinas arba mikofenolato mofetilis) prieš kitus, todėl pasirinkimą turėtų lemti individualūs paciento veiksniai.

Taip pat ekspertai rekomenduoja, kad metotreksatas, azatioprinas arba mikofenolato mofetilis būtų skiriami kartu su gliukokortikoidais, tam, kad būtų sumažintas gliukokortikoidų toksiškumas. Gydymas monoterapija gliukokortikoidais gali būti svarstomas esant lengvai astmai, alergijos simptomams, nėštumui arba kitose individualiose situacijose [31].

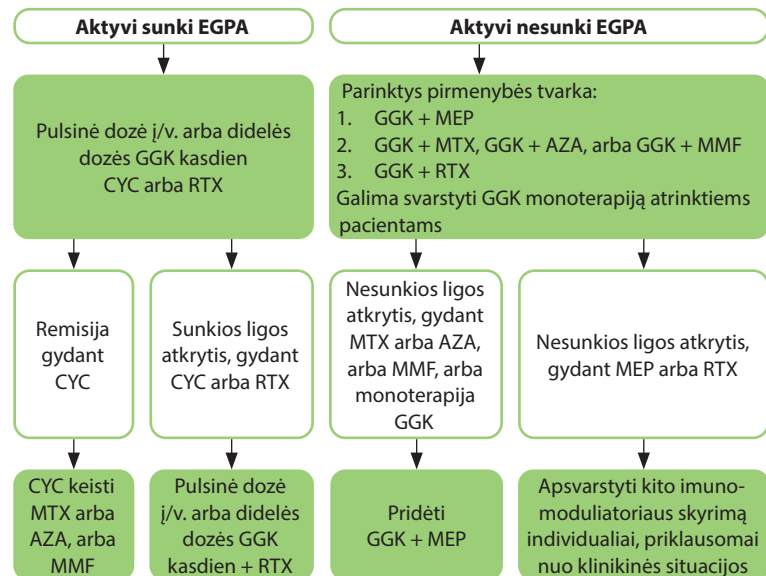
Remisijos palaikymas

Kai sergantieji sunkia EGPA pasiekia remisiją, remisijai palaikyti ekspertų rekomenduojama skirti metotreksatą, azatiopriną arba mikofenolato mofetilį, bet ne rituksimabą arba mepolizumabą. Gydymo gliukokortikoidais trukmė sprendžiama pagal paciento klinikinę būklę individualiai [31].

Ligos atkryčio gydymas

Pacientams, patyrusiems sunkios EGPA atkrytį, tolesnis rekomenduojamas gydymas yra:

1. Jei remisija sėkmingai pasiekta ciklofosfamidū,



2 pav. EGPA gydymo algoritmas [31]

AZA – azatioprinas; CYC – ciklofosfamidus; GGK – geriamieji gliukokortikoidai; i/v. – į veną; MEP – mepolizumabas; MMF – mofetilio mikofenolatas; RTX – rituksimabas.

atkryčiui gydyti rekomenduojamas rituksimabas, o ne pakartotinas ciklofosfamido skyrimas.

2. Jei remisija sėkmingai pasiekta rituksimabu, atkryčiui gydyti rekomenduojamas rituksimabas, o ne ciklofosfamidus.

Pacientams, kurie patyrė nesunkios EGPA atkrytį gydant metotreksatu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu arba mažomis gliukokortikoidų dozėmis, rekomenduojama pridėti mepolizumabą, o ne keisti į kitą vaistą [31].

EGPA gydymo algoritmas pateikiamas 2 paveiksle.

APIBENDRINIMAS

Churg-Strauss sindromas – tai reta ir nevienalytė patologija, galinti pažeisti bet kurią organų sistemą, susijusi su dideliu sergamumu. Vertinant genetinę predispoziciją, imuninius žymenis ir atsaką į imunoterapiją, išskiriami bent du EGPA tipai. Dar ne visiškai aišku, kas slypi už hipereozinofilijos, toksinės eozinofilinės audinių infiltracijos ir vaskulito. Diagnozuojant EGPA vis dar naudojami nespecifiniai biožymenys. Nors gliukokortikoidai ir kiti imunosupresantai paprastai yra veiksmingi remisijai sukelti, jie yra susiję su reikšmingais nepageidaujama poveikiais. Į IL-5 nukreipta biologinė terapija yra veiksminga ir daug žadanti. Būsiami moksliniai, klinikiniai tyrimai praplės žinias apie anti-IL-5 terapijos skyrimą ir individualizuotą gydymą, atsižvelgiant į numanomus EGPA tipus.

LITERATŪRA

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277–301.
2. de Campos FPE, Geller SA. Churg-Strauss Syndrome: a syndrome described on clinical observation and autopsy findings. *Autops Case Rep.* 2013; 3(2):1–4.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario

- F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1):1–11.
4. **Eustace JA, Nadasdy T, Choi M.** Disease of the month. The Churg Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:2048–55.
 5. **Fina A, Dubus JC, Tran A, Derelle J, Reix P, Fayon M, et al.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(12):1640–50.
 6. **Moosig F, Bremer JB, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al.** A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6):1011–7.
 7. **Piram M, Maldini C, Mahr A.** Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 193–200.
 8. **Conron M, Beynon HL.** Churg-Strauss syndrome. *Thorax.* 2000; 55:870.
 9. **Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, Gayraud M, Casasus P, Guillevin L.** Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81(1):27–40.
 10. **Abril A, Calamia KT, Cohen MD.** The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum.* 2003; 33:106.
 11. **Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G.** Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39(2):108–15.
 12. **Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ.** Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort. *J Rheumatol.* 2013; 40:929.
 13. **Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al.** Brief Report: Childhood-onset systemic necrotizing vasculitides: long-term data from the french vasculitis study group registry. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(7):1959–65.
 14. **Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al.** Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol.* 2005; 32(6):1076–80.
 15. **Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL.** Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21:S69.
 16. **Zwerina J, Axmann R, Jatzwauk M, Sahinbegovic E, Polzer K, Schett G.** Pathogenesis of Churg-Strauss syndrome: recent insights. *Autoimmunity.* 2009; 42(4):376–9.
 17. **Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, Klinkenborg A, Reinhold-Keller E, Gross WL.** Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(3):445–52.
 18. **Hellmich B, Csernok E, Gross WL.** Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1051:121.
 19. **Specks U.** Pulmonary vasculitis. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th, Schwarz, MI, King, TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House, Shelton, CT, USA 2011; 765.
 20. **Keogh KA.** Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf* 2007; 30:837.
 21. **Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R.** Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65(2):132–8.
 22. **Orriols R, Muñoz X, Ferrer J, Huget P, Morell F.** Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis. *Eur Respir J.* 1996; 9(1):175–7.
 23. **Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(9):2954–65.
 24. **Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J.** Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108:320.
 25. **Hueto-Perez-de-Heredia JJ, Dominguez-del-Valle FJ, Garcia E, Gomez ML, Gallego J.** Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J.* 1994; 7(5):1006–8.
 26. **Talmadge E, King Jr.** Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). UpToDate 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss>. Last updated: Mar 22, 2022.
 27. **Nanzer AM, Wechsler ME.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In: Jackson DJ, Wechsler ME, eds. *Eosinophilic lung diseases (ERS monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 177–192.
 28. **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2):160–72.
 29. **Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(7):545–53.
 30. **Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.** 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81(3):309–14.
 31. **Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(8):1366–83.