

Σύνδρομο Churg-Strauss

Α. Παπαδοπούλου, Π. Μπούρα

Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας, Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Το σύνδρομο Churg-Strauss (ΣCS) αποτελεί μορφή πρωτοπαθούς συστηματικής αγγειίτιδας. Προσβάλλει κυρίως το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, το γαστρεντερικό σύστημα, το δέρμα και τους νεφρούς. Παρουσιάζει υψηλή επίπτωση σε πληθυσμούς ασθματικών και η ακριβής αιτιοπαθογένειά του παραμένει άγνωστη. Κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας προς κάποιο αντιγονικό καθοριστή. Σε ασθματικούς ασθενείς η χρήση αναστολέων των λευκοτριενίων πιθανολογείται ως εκλυτικός παράγοντας της νόσου. Η μελέτη του προφίλ κυτταροκινών υποδηλώνει ότι πρόκειται για Th2 διαμεσολαβούμενη νόσο. Βέβαια, η παθοφυσιολογία του συνδρόμου καταδεικνύει ότι στην παραγωγή της νόσου συμμετέχουν και οι τέσσερις τύποι υπερευαισθησίας κατά Coombs και Gell. Η νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, η υπερηωσινοφιλία και τα υψηλά επίπεδα IgE συνιστούν κύρια εργαστηριακά ευρήματα, ενώ τα ANCA ανευρίσκονται σε ποσοστό 50% των ασθενών και η διαγνωστική και προγνωστική τους αξία συζητείται. Τα τρέχοντα πρωτόκολλα θεραπείας προτείνουν νέους τρόπους χορήγησης κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και ιντερφερόνης- α , ενώ νεότερες μελέτες στρέφονται στην αναστολή δράσης των Th-2 κυτταροκινών, όπως της IL-5 και του TNF- α . *Ιπποκράτεια 2005, 9 (2): 65-72*

Abstract. Papadopoulou A, Boura P. *Churg-Strauss syndrome.* Churg-Strauss syndrome (CSS) is a form of primary systemic vasculitis, which mainly affects the lower respiratory tract, the nervous system, the gastrointestinal system, heart, skin and kidneys. The incidence of CSS in asthma populations is high. Its exact pathogenesis remains unknown; hyperresponsiveness to an antigenic stimulus seems to initiate disease process. In asthmatics, cysteinyl leukotriene receptor type antagonists are reported to trigger the disease. Its pathophysiology is not clearly understood. Studies concerning the cytokine profile of lymphocytes involved in CSS, suggests that it may be a Th2 mediated disease, although it seems that all types of hypersensitivity reactions take part. Leading laboratory findings are eosinophilia and normochromic normocytic anemia together with elevated IgE, while ANCA are found in approximately 50% of all patients with CSS, but their clinical significance is under research. Therapeutic protocols include corticosteroids, immunosuppressive regimens and interferon- α , while future alternative treatment protocols target to cytokine inhibition, such as IL-5 and TNF- α . *Hippokratia 2005, 9 (2): 65-72*

Λέξεις- κλειδιά: αγγειιδικά σύνδρομα, σύνδρομο Churg-Strauss, ηωσινοφιλία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Key words: vasculitic syndromes, Churg-Strauss syndrome, eosinophilia, hypersensitivity reactions.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Π. Μπούρα, Ανοσολογικό Τμήμα, Β' Παθολογική κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη, e-mail: boura@med.auth.gr

Corresponding author: Boura P, 2nd Dpt Int. Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki, Hippokratio Hospital, 49 Konstantinoupoleos, 546 42 Thessaloniki, e-mail: boura@med.auth.gr

Το 1951 οι Jacob Churg και Lotte Strauss πρώτοι περιέγραψαν μια κλινική διαταραχή σε ασθενείς που έπασχαν από σοβαρό άσθμα και ρινίτιδα με ανάπτυξη πυρετού, υπερηωσινοφιλίας, πνευμονίας, ηωσινοφιλικής αρτηρίτιδας, και κοκκιωμάτων σε πολλαπλά όργανα. Διαχώρισαν δε τους ασθενείς αυτούς με νεκρωτική αγγειίτιδα, εξωαγγειακά κοκκιώματα και ηωσινοφιλική ιστική προσβολή, από άλλους με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, βάσει του ιστορικού άσθματος και αλλεργίας που παρουσίαζαν οι πρώτοι. Το ιδιαίτερο αυτό κλινικό σύνδρομο το αποκάλεσαν «αλλεργική κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα»¹. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι η πρώτη περιγραφή είχε γίνει από τον Osler στις αρχές του 20ου αιώνα², ενώ το 1939 οι Rackenmann

και Greene³ και το 1941 ο Harkavy⁴ αναφέρουν ανάλογες περιπτώσεις ασθενών.

Σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Lanham, το ΣCS ορίζεται ως άσθμα, περιφερική ηωσινοφιλία και συστηματική αγγειίτιδα με εμπλοκή δυο ή περισσότερων οργάνων⁵. Πρόσφατα, το σύνδρομο CS καθορίστηκε βάσει ανοσολογικών κυρίως κριτηρίων (παρουσία ANCA-αυτοαντισωμάτων), διατηρώντας όμως την υποταξινόμηση βάσει μεγέθους αγγείου. Τα κριτήρια περιλαμβάνουν άσθμα και ηωσινοφιλία σε συνδυασμό με πλούσια ηωσινοφιλική και κοκκιωματώδη διήθηση του αναπνευστικού και νεκρωτική αγγειίτιδα των μικρών και μεσαίου μεγέθους αγγείων⁶. Σήμερα τα ευρέως αποδεκτά κριτήρια είναι αυτά της

Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρίας (ACR) Πίνακας 1^{7,8}. Τα κριτήρια αυτά, εκτός της απλούστευσης της ταξινόμησης που επέτυχαν και της ανοσοπαθοφυσιολογικής διάστασης που έθεσαν στην λογική των αγγειτιδικών νόσων, επιπλέον έχουν διδακτικό και ερευνητικό σκοπό. Παρόλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι μεγάλος αριθμός ασθενών δεν εμπίπτει στα εν λόγω κριτήρια⁹.

Επιδημιολογία

Αρχικά το ΣCS είχε θεωρηθεί σπάνια νόσος. Σήμερα η αύξηση των περιστατικών σε συνδυασμό με ποικίλες θεραπείες άσθματος θέτει υπό αμφισβήτηση το κατά πόσο σπάνιο είναι πραγματικά το σύνδρομο αυτό, αλλά και κατά πόσο η αυξημένη αυτή επίπτωση σε ασθενείς με άσθμα υπό θεραπεία δεν είναι πλασματική. Οι αναφορές σχετικά με την επίπτωση του συνδρόμου φαίνονται στον Πίνακα 2.

Το ΣCS είναι μια σπάνια νόσος αναφορικά με το γενικό πληθυσμό, όχι όμως και με τον πληθυσμό των πασχόντων από άσθμα. Είναι τέλος πιθανό η συχνότητα εμφάνισης να είναι ακόμη μεγαλύτερη, καθώς υπάρχουν περιπτώσεις που δεν καταγράφονται ή περιπτώσεις ασθενών όπου η χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών έχει ως αποτέλεσμα τη συγκάλυψη του συνδρόμου.

Αιτιολογία

Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου παραμένει άγνωστη. Παρατηρήσεις εκδήλωσης ΣCS σε περιστα-

Πίνακας 1. Κριτήρια ACR για τον ορισμό του συνδρόμου CS.

1. Άσθμα	• Ιστορικό συριγμού, διάχυτων εκπνευστικών ρόγχων.
2. Περιφερική ηωσινοφιλία	• >10% σε διάφορες μετρήσεις
3 Διαταραχές παραρρινίων κόλπων	• Ιστορικό οξέος ή χρόνιου πόνου και ευαισθησίας στους παραρρινίους κόλπους ή θολερότητα των ΠΚ στην ακτινογραφία ή ρινικοί πολύποδες.
4. Πνευμονικά διηθήματα	• Μεταναστευτικά, ευμετάβλητα, ακτινολογικά επιβεβαιωμένα
5. Μονονευροπάθεια πολυνευροπάθεια	• Μονονευροπάθεια, πολλαπλή μονονευροπάθεια ή πολυνευροπάθεια (τύπου γάντια - κάλτσες).
6. Εξωαγγειακά ηωσινόφιλα	• Βιοψίες αρτηριών, αρτηριολίων, φλεβιδίων με ευρήματα εξωαγγειακών αθροισμάτων ηωσινοφίλων.

Για να χαρακτηριστεί ένας ασθενής ως πάσχων πρέπει να ισχύουν τουλάχιστον 4 από τα 6 κριτήρια. Τα κριτήρια παρουσιάζουν: Ευαισθησία: 85%, Ειδικότητα: 99,7%.

[ΠΚ=παραρρινίοι κόλποι]

Πίνακας 2. Στατιστικά στοιχεία επίπτωσης του ΣCS

Πληθυσμός	Επίπτωση
Γενικός πληθυσμός	2-4/10 ⁶ κατοίκων ^{10,11}
Χρήστες αναστολέων λευκοτριενίων	60 /10 ⁶ ασθενών ¹²⁻¹⁶
Χρήστες στεροειδών	64 /10 ⁶ ασθενών ^{17,18}
Πληθυσμός ασθματικών (4-5% του γενικού πληθυσμού) ¹⁹	25-80/10 ⁶ ασθενών ²⁰
Άνδρες: Γυναίκες	1,3:1 ²¹

τικά ασθενών με παρασιτώσεις (όπως η ασκαρίαση ή η τριχίνωση) υποδεικνύουν ότι σε πολλές περιπτώσεις αντιδράσεις υπερευαισθησίας προς κάποιον αντιγονικό καθοριστή (παρασιτικό ή αλλεργιογόνο) αποτελεί αφορμή εκδήλωσης του συνδρόμου²².

Κατά καιρούς έχουν επίσης ενοχοποιηθεί και διάφορα φάρμακα ως αίτια πρόκλησης του ΣCS, όπως οι αναστολείς λευκοτριενίων¹²⁻¹⁶. Ακόμη υποστηρίζεται ότι η διακοπή της συστηματικής χορήγησης κορτικοειδών ή της χορήγησης υψηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοειδών οδηγεί στη μείωση παραγωγής ενδογενών γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την αποκάλυψη του ΣCS^{17,18}.

Μια εναλλακτική υπόθεση είναι η εκδήλωση αντίδρασης υπερευαισθησίας στους προαναφερθέντες φαρμακευτικούς παράγοντες, η οποία ερμηνεύει περιπτώσεις ασθενών που ουδέποτε έλαβαν θεραπεία με κορτικοειδή πριν την εισαγωγή των ανταγωνιστών λευκοτριενίων²³.

Ανοσοπαθογένεια

Ανοσογενετική συσχέτιση με το μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA) δεν έχει ακόμη καταδειχθεί. Το ΣCS, όπως και τα περισσότερα από τα αγγειτιδικά σύνδρομα, φαίνεται ότι διαμεσολαβείται, τουλάχιστον κατά ένα μέρος από ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς. Μολαταύτα η ανοσοπαθοφυσιολογική διάσταση της νόσου παραμένει ασαφής σε μερικά σημεία ενώ δεν αποκλείεται ορισμένες εκδηλώσεις να αντανakλούν επιφανόμενα παρά την αληθή αιτιογένεση. Τα αίτια και η ακριβής εξέλιξη των γεγονότων που οδηγούν το ανοσιακό σύστημα μέσω του καταρράκτη των κυτταροκινών στην αγγειακή φλεγμονή αποτελούν ακόμη αντικείμενο έρευνας. Εν τούτοις έχουν τεθεί τα παθογενετικά πλαίσια μέσα στα οποία παράγεται και συντηρείται η αυτοάνοση βλάβη. Κατά την εξέλιξη του συνδρόμου υπάρχει επικάλυψη των μηχανισμών βλάβης των αγγείων γεγονός που δικαιολογεί την πολυπλοκότητα και ποικιλομορφία του²⁴.

Η συσχέτιση του συνδρόμου με αλλεργικές και ατοπικές διαταραχές είναι σαφής, αφού περίπου το 70% των ασθενών έχουν ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας, συνήθως με συνύπαρξη ρινικών πολύποδων. Η παρουσία άσθματος εγκατεστημένου συχνά μετά την ενηλικίωση

αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο στις περισσότερες των περιπτώσεων. Τα παραπάνω καταδεικνύουν κατ' αρχήν την εμπλοκή τύπου I αντίδρασης υπερευαισθησίας²⁵.

Προϋπόθεση έκλυσης της υπερευαισθησίας τύπου I είναι η προηγούμενη έκθεση του ανοσιακού συστήματος στο υπεύθυνο για τη νόσο αλλεργιογόνο η οποία οδηγεί σε ευαισθητοποίηση και παραγωγή ειδικών IgE ανοσοσφαιρινών. Όταν το αλλεργιογόνο επαναδεισίδυει στον οργανισμό του αλλεργικού ατόμου «γεφυρώνει» δυο μόρια ειδικής προς αυτό IgE και πυροδοτεί μια ταχύτατα εξελισσόμενη βιοχημική διαδικασία που οδηγεί στην αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων και στην απελευθέρωση των μεσολαβητών της αλλεργικής αντίδρασης. Η επικρατέστερη σήμερα άποψη για την ερμηνεία της άμεσης υπερευαισθησίας είναι ότι η διαταραχή που οδηγεί στα αλλεργικά σύνδρομα αφορά την ρύθμιση της κυτταρικής ανοσίας (Th1/Th2) και όχι τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας που εκλύουν μεσολαβητικές ουσίες (μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα). Η παραγωγή της IgE από τα Β-λεμφοκύτταρα βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο δυο κυρίως κυτταροκινών: της IL-4 που ελάγει την σύνθεσή της και της IFN- γ που δρα ανασταλικά.

Έχουν αναγνωριστεί δυο λειτουργικοί υποπληθυσμοί CD4+T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων: τα Th1 λεμφοκυττάρων που παράγουν κυρίως IL-2 και INF- γ και τα Th2 λεμφοκυττάρων που παράγουν κυρίως IL-4 και IL-5. Το γεγονός αυτό επέτρεψε τη διατύπωση της υπόθεσης ότι η επαγωγή υπερευαισθησίας τύπου I έγκειται σε διαταραχή (υπερδραστηριοποίηση) των Th2 λεμφοκυττάρων σε σχέση με τα Th1 λεμφοκύτταρα. Η IL-4 που παράγεται από τα Th2 λεμφοκύτταρα δεν περιορίζει τη δράση της μόνο στην επαγωγή της IgE σύνθεσης, αυξάνει επίσης την έκφραση των υποδοχέων για την ανοσοσφαιρίνη αυτή, ενώ ταυτόχρονα συνεργαζόμενη με την IL-3 προάγει την ωρίμανση των σιτευτικών κυττάρων. Παράλληλα η παραγόμενη από τα Th2 λεμφοκύτταρα IL-5 ενεργοποιεί τα ηωσινόφιλα αυξάνοντας την κυτταροτοξικότητά τους και προάγει την προσκολλητικότητα και αποκοκκίωσή τους²⁶.

Τα ηωσινόφιλα διαθέτουν ιδιαίτερα τοξικές μεσολαβητικές ουσίες στα κοκκία τους, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι η Κατιονική Πρωτεΐνη των Ηωσινοφίλων (Eosinophil Cationic Protein, ECP), η Μέγιστη Βασική Πρωτεΐνη (Major Basic Protein, MBP), η Υπεροξειδάση των Ηωσινοφίλων (Eosinophil peroxidase, EPO) και η προερχόμενη από Ηωσινόφιλα Νευροτοξίνη (Eosinophil Derived Neurotoxin, EDN).

Πράγματι έχουν ανευρεθεί υψηλά επίπεδα ECP στον ορό και EDN στα ούρα ασθενών με ΣCS τα οποία και αντικατοπτρίζουν την *in vivo* διαδικασία αποκοκκίωσης των ηωσινοφίλων στην ενεργό νόσο²⁷. Οι Peep και συν. κατέδειξαν την παρουσία της MBP σε μυϊκές ίνες υπό νέκρωση σε δείγματα βιοψιών εντέρου ασθενών με ΣCS. Αντικείμενο προβληματισμού αποτελεί ο ρόλος των τοξικών μεσολαβητικών ουσιών που περιέχονται στα κοκκία των ηωσινοφίλων (ECP και EDN) στο μηχανισμό παραγωγής της νόσου²⁸.

Οι Kiene και συν. μελέτησαν το πρότυπο παραγωγής κυτταροκινών σε T-λεμφοκυτταρικές σειρές (TCL) ασθενών με ΣCS και ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener (WG) και αναφέρουν ιδιαίτερα υψηλή παραγωγή IL-4 και IL-3 στις T-κυτταρικές σειρές των ασθενών με ΣCS σε αντίθεση με εκείνες ασθενών με WG. Επίσης περιγράφεται συσχέτιση μεταξύ επιπέδων IL-4 και ηωσινοφίλων και δραστηριότητας/ενεργότητας νόσου στο ΣCS. Τέτοιες παρατηρήσεις στηρίζουν την υπόθεση ότι το σύνδρομο αυτό αποτελεί μια Th2- διαμεσολαβούμενη νόσο²⁹.

Επιπλέον καταδείχθηκε ότι τα Th2- βοηθητικά λεμφοκύτταρα δεν παρουσιάζουν κλωνικό πολυμορφισμό όπως αυτός παρατηρείται στο υπερωσινοφιλικό σύνδρομο. Αντιθέτως στους ασθενείς με ΣCS παρατηρείται ολιγοκλωνική έκφραση των T-λεμφοκυττάρων, που συνδέεται με υπερέκφραση V β 21 γονιδιακής οικογένειας, γεγονός που υπονοεί ότι στη νόσο κυριαρχούν T-λεμφοκυτταρικοί κλώνοι παρόμοιας αντιγονικής εξειδίκευσης³⁰.

Το ενδεχόμενο οι παρασιτώσεις να εμπλέκονται και να προσανατολίζουν την ανοσιακή απόκριση προς Th2 κατεύθυνση, ενισχύεται από παρατηρήσεις ότι παρασιτικά αντιγόνα όπως του *Actinomyces thermophilus* πυροδοτούν την έναρξη της ΣCS²⁹. Εξάλλου περιπτώσεις ανάπτυξης ΣCS παρουσία παρασιτικής νόσου, όπως η ασκαρίαση ή η τριχίνωση, αποδεικνύουν ότι η ανοσιακή ρύθμιση της IgE και των ηωσινοφίλων υπεισέρχεται στην παθογένεια του συνδρόμου²².

Εκτός των μηχανισμών υπερευαισθησίας τύπου I που εμπλέκονται στην παθογένεια, ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός που φαίνεται να κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη αυτής της αγγειίτιδας αφορά τη συσχέτιση του ΣCS με τα αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA). Τα ANCA είναι αυτοαντισώματα που κατευθύνονται εναντίον ορισμένων πρωτεϊνών που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων. Υπάρχουν 2 μείζονες κατηγορίες ANCA που αναγνωρίζουν διαφορετικά αντιγόνα-στόχους. Τα κυτταροπλασματικά c-ANCA συνδέονται με την πρωτεΐνωση-3 των ουδετερόφιλων (29-kDa) και τα περιπυρηνικά p-ANCA, μείζων στόχος των οποίων είναι το ένζυμο μυελοϋπεροξειδάση των αζουρόφιλων κοκκίων. Η ελασάση σπάνια αποτελεί στόχο για τα p-ANCA²¹.

Πρόσφατα περιγράφηκε η παρουσία των ANCA, σε ποσοστό 48% των ασθενών από τους οποίους οι περισσότεροι ήταν p-ANCA θετικοί με εξειδίκευση του αντισώματος έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO-ANCA)³¹.

Όταν τα ουδετερόφιλα βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας, η πρωτεΐνωση-3 υπάρχει στα αζουρόφιλα κοκκία του κυτταροπλάσματος και προφανώς είναι μη προσπελάσιμη στα αντισώματα του ορού. Όταν τα ουδετερόφιλα υποστούν την επίδραση του TNF- α ή της IL-1 (π.χ. μετά από λοίμωξη, χημικό ή μηχανικό stress), η πρωτεΐνωση-3 μετακινείται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου εκεί μπορεί να αντιδρά με τα ANCA με απο-

τέλεσμα τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα να αποδίδουν τα κοκκία τους και να παράγουν δραστικές ριζες οξυγόνου, οι οποίες προκαλούν βλάβη στους ιστούς. Επίσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μετακινούν την κυτταροπλασματική τους πρωτεΐνωση-3 στην κυτταρική μεμβράνη μετά την επίδραση του TNF-α ή της IFN-γ και με αυτό τον τρόπο καθίστανται ικανά να αντιδρούν με τα ANCA, γεγονός που επίσης οδηγεί σε ιστική βλάβη μέσω κυτταροτοξικότητας που διαμεσολαβείται από συμπλήρωμα (CDCC) ή της κυτταροτοξικότητας που εξαρτάται από αντισώματα (ADCC). Παρά το ελκυστικό αυτών των *in vitro* δεδομένων, πειστικές ενδείξεις για την άμεση, πρωτογενή ανοσοπαθολογική συσχέτιση δεν υφίσταται για τον ρόλο των ANCA στην παθογένεση της αγγειίτιδας αυτής. Οι ασθενείς δυνατόν να εκδηλώνουν αγγειίτιδα χωρίς την παρουσία των ANCA. Επίσης οι τίτλοι των αντισωμάτων δεν φαίνεται να συσχετίζονται καλά με τη δραστηριότητα της νόσου. Η συσχέτιση επομένως της παθολογίας του ΣCS με αντίδραση υπερευαισθησίας II (μέσω ANCA) είναι υπαρκτή, χωρίς να ικανοποιεί ερμηνευτικά όλο το παθολογολογικό υπόβαθρο του συνδρόμου²¹.

Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (υπερευαισθησία τύπου III) στα τοιχώματα των αγγείων αποτέλεσε τον παλαιότερο και ευρύτερα αποδεκτό παθογενετικό μηχανισμό των αγγειίτιδων συνδρόμων, αν και ο ρόλος των ανοσοσυμπλεγμάτων τελεί ακόμα υπο διερεύνηση στα περισσότερα από αυτά. Στον ορό πολλών ασθενών με ενεργό αγγειίτιδα δεν ανιχνεύονται ανοσοσυμπλέγματα, ενώ η βιοψία προσβεβλημένων ιστών δεν αποκαλύπτει εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων. Το πραγματικό αντιγόνο που περιέχεται στο ανοσοσύμπλεγμα σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις έχει ανιχνευθεί στα αγγειίτιδικά σύνδρομα. Σε βιοψίες νεφρών ασθενών με ΣCS έχουν ανιχνευθεί εναποθέσεις διαφόρων κλασμάτων Ig και C3³², ενώ οι Hattori και συν. ανακρίνοντας την παρουσία ανάλογων ανοσοαποθέσεων σε αγγεία που αιματώνουν το κνημιαίο νεύρο³³. Οι μηχανισμοί βλάβης των ιστών κατά την αγγειίτιδα που διαμεσολαβείται από ανοσοσυμπλέγματα μοιάζουν με εκείνους που περιγράφονται για την ορονοσία³⁴. Σε αυτό το μοντέλο, τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος διαμορφώνονται σε περίσσεια αντιγόνου και εναποτίθενται στα τοιχώματα των αγγείων, η διαπερατότητα των οποίων έχει αυξηθεί με την επίδραση αγγειοδραστικών αμινών, όπως είναι η ισταμίνη, η βραδυκινίνη και τα λευκοτριένια που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια ή από τα ιστιοκύτταρα, με μηχανισμούς που πυροδοτούνται από την IgE. Η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και παραγωγή C5a, το οποίο εμφανίζει ισχυρό χημειοτακτισμό προς τα ουδετερόφιλα. Στη συνέχεια, αυτά τα κύτταρα διηθούν το τοίχωμα του αγγείου, φαγοκυτταρώνουν τα ανοσοσυμπλέγματα και απελευθερώνουν τα ενδοκυτταροπλασματικά τους ένζυμα, τα οποία και προκαλούν βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα²¹.

Δεδομένου ότι τα ιδιαίτερα ιστοπαθολογικά ευρήματα του συνδρόμου CS είναι οι κοκκιωματώδεις αντιδράσεις των εμπλεκόμενων αγγείων, φαίνεται ότι και η επιβραδυνόμενη κυτταρικού τύπου IV βλάβη εμπλέκεται στην πρόκληση της αγγειίτιδας. Είναι δυνατό βέβαια αυτά τα ίδια τα ανοσοσυμπλέγματα να επάγουν κοκκιωματώδεις αντιδράσεις²¹.

Συμπερασματικά μπορεί κανείς να υποστηρίξει ότι διάφοροι ανοσοπαθογενετικοί μηχανισμοί δυνατόν να εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣCS και πιθανολογείται η συμμετοχή και των τεσσάρων τύπων υπερευαισθησίας κατά Coombs και Gell στην εξέλιξη της νόσου.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Την ιστολογική εικόνα του συνδρόμου Churg – Strauss χαρακτηρίζουν τρία κυρίως παθολογοανατομικά ευρήματα:

- α) Νεκρωτική αγγειίτιδα
- β) Ιστική ηωσινοφιλική διήθηση
- γ) Εξωαγγειακά κοκκιώματα.

Παρόλα αυτά ένα ή περισσότερα από τα προαναφερθέντα στοιχεία μπορεί να απουσιάζουν αφού η ανεύρεση τους σχετίζεται τόσο με το χρόνο λήψης του δείγματος όσο και με το σημείο του ιστού που χρησιμοποιήθηκε για τη βιοψία.

Η νεκρωτική αγγειίτιδα περιλαμβάνει ινιδοειδείς, πολυμορφοπυρηνικές φλεγμονώδεις διηθήσεις, θρομβώσεις, ρήξεις και ανευρύσματα του αρτηριακού τοιχώματος. Διαφέρει από την οζώδη πολυαρτηρίτιδα διότι α) συνήθως προσβάλλει και τους πνεύμονες, όπου συνοδεύεται από παθολογοανατομικές και κλινικές εκδηλώσεις ανάλογες με αυτές του συνδρόμου Loeffler, β) στις φλεγμονώδεις διηθήσεις συνυπάρχει συνήθως σημαντικός αριθμός ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων και στην περιφέρεια σαφής ηωσινοφιλία, γ) τόσο στο τοίχωμα των αρτηριών όσο και περιαγγειακά αναπτύσσονται επιθηλιοειδή κοκκιώματα με ή χωρίς γιγαντοκύτταρα. Μερικές φορές τα ιστιοκυτταρικά στοιχεία διατάσσονται πασσαλοειδώς γύρω από αγγειοκεντρική νεκρωτική περιοχή. Σε χρονίζουσες αλλοιώσεις είναι δυνατό να απουσιάζουν τα χαρακτηριστικά της οξείας νεκρωτικής βλάβης και να προεξάρχουν τα ινώδη ουλωτικά στοιχεία. Τα αγγεία που προσβάλλονται είναι οι μικρές και μέσου μεγέθους αρτηρίες, τα τριχοειδή, οι φλέβες και τα φλεβίδια³⁵.

Τα εξωαγγειακά κοκκιώματα στο σύνδρομο Churg – Strauss, στην πλήρως ανεπτυγμένη μορφή του, έχουν υψηλή ειδικότητα για το σύνδρομο. Χαρακτηρίζονται από ηωσινοφιλικό νεκρωτικό πυρήνα κολλαγόνου περιβαλλόμενο από επιθηλιοειδή κύτταρα με ή χωρίς γιγαντοκύτταρα τα οποία αποτελούν στοιχεία διαφορικής διάγνωσης από το βασεόφιλο κοκκίωμα. Το τελευταίο συναντάται συχνά στο ΣCS καθώς και σε άλλες διαταραχές²⁵.

Κλινική εικόνα

Η εξέλιξη του συνδρόμου αναπτύσσεται σε 3 τυπι-

κά στάδια:

A) *Πρόδρομη φάση*: που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αλλεργικής νόσου με εκδηλώσεις είτε βρογχικού άσθματος ή αλλεργικής ρινίτιδας ή παραρρινοκολπίτιδας ή ρινικών πολυπόδων.

Η πρόδρομη αυτή φάση εκδηλώνεται κυρίως στην ηλικία των 20 με 30 ετών και τυπικά επιμένει για πολλά χρόνια, μέχρι και 30 με μέσο όρο τρία χρόνια.

B) *Φάση ηωσινοφιλίας*: που χαρακτηρίζεται από περιφερική ηωσινοφιλία και ηωσινοφιλική διήθηση ιστών διαφόρων οργάνων συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων (ηωσινοφιλική πνευμονία) και του ΓΕΣ (ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα). Μπορεί να υποτροπιάζει για πολλά χρόνια πριν καταλήξει στη φάση της αγγειίτιδας.

Γ) *Αγγειιδική φάση*: που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη συστηματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας προσβάλλουσας διάφορα όργανα και συνοδευόμενης συχνά από γενικά συμπτώματα όπως πυρετός, απώλεια βάρους, κόπωση, αδυναμία.

Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση είναι τα 48 έτη με διακύμανση από 14 έως 74 έτη. Ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από τη διάγνωση του άσθματος έως την εμφάνιση της αγγειίτιδας είναι 9 έτη. Οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν πάντοτε και τα τρία στάδια που περιγράφθηκαν, αλλά μπορεί να εκδηλώσουν ένα ή δυο από αυτά^{26,36}.

Κλινικές εκδηλώσεις

Το άσθμα αποτελεί την πιο συχνή εκδήλωση του ΣCS. Παρόλα αυτά το 2% των ασθενών αναπτύσσει συμπτώματα από τις αεροφόρους οδούς μετά την εμφάνιση της αγγειίτιδας. Το άσθμα θα εκδηλωθεί στη συνέχεια, με μια μέση ηλικία εμφάνισης 35 χρόνων, και κυρίως σε ασθενείς με λευκό ιστορικό αποπίας στο οικογενειακό δέντρο³⁶.

Το άσθμα είναι συχνά σοβαρού βαθμού, απαιτείται θεραπεία με κορτικοειδή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να αναστείλουν την εκδήλωση των αγγειιδικών συμπτωμάτων. Η εξέλιξη του άσθματος δυνατόν να προχωρά ενώ σε μερικές περιπτώσεις η συμπτωματολογία του άσθματος μπορεί να υποχωρεί όταν εκδηλώνονται τα σημεία της αγγειίτιδας.

Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι ο βήχας, η δύσπνοια και η αλλεργική ρινίτιδα. Κυψελιδική αιμορραγία, αιμοπτύσεις και συλλογή πλευριτικού υγρού πλούσιου σε ηωσινόφιλα δυνατόν να εκδηλωθούν. Η πνευμονική αιμορραγία αποτελεί βαριά επιπλοκή και μπορεί να υπάρξει με ή χωρίς νεφρική συμμετοχή.

Η νευρολογική συμμετοχή είναι η δεύτερη σε σειρά συχνότητας εκδήλωση του ΣCS, απαντά στο 78% των ασθενών, και αφορά περιφερική νευροπάθεια που εκδηλώνεται ως πολλαπλή μονονευρίτιδα, κυρίως του περονιαίου αλλά και του ωλένιου νεύρου, και ως πολυνευροπάθεια συμμετρική ή όχι³⁷.

Σε ποσοστό 50% περίπου των ασθενών παρουσιάζονται εκδηλώσεις από το δέρμα. όπως ψηλαφητή πορφύρα, κνιδωτικό εξάνθημα και δερματικά οζίδια, τα



Εικόνα 1. Αγγειιδικό εξάνθημα ασθενούς με σύνδρομο Churg-Strauss

οποία ορισμένες φορές έχουν χαρακτηριστική ιστοπαθολογική εικόνα (νεκρωτική αγγειίτιδα, ηωσινοφιλική διήθηση και εξωαγγειακά κοκκιώματα), αλλά εμφανίζονται σπάνια³⁸. Οι βλάβες αφορούν κυρίως τα άκρα και ειδικότερα περιοχές που δέχονται πίεση π.χ στους αγκώνες, αν και είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος⁵.

Η συμμετοχή της καρδιάς αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη εξέλιξης της νόσου. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η ανάπτυξη κοκκιωματωδών οζιδίων που μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των κοιλιών και καρδιογενή καταπληξία³⁹. Εκδηλώνεται ως μυοκαρδιοπάθεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κυρίως, αλλά και ως οξεία περικαρδίτιδα, συμπίεστική περικαρδίτιδα, προσοβλή των στεφανιαίων και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ανάμιξη του ΓΕΣ είτε προηγείται της έναρξης της αγγειιδικής φάσης είτε συμβαίνει κατά την εξέλιξη της. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι συχνά στο ΣCS. Ανευρίσκεται ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα με επιγαστρικό άλγος, διάρροια, αιμορραγία και κολίτιδα. Ισχαμία του εντέρου, παγκρετίτιδα και χολοκυστίτιδα έχουν αναφερθεί και συνιστούν σημεία κακής πρόγνωσης.

Η νεφρική συμμετοχή είναι πιο συχνή από ότι αρχικά είχε εκτιμηθεί, σε ποσοστό 25%, το οποίο είναι μικρότερο από το αντίστοιχο ποσοστό στη μικροσκοπική αγγειίτιδα ή στην κοκκιωματώση Wegener. Όταν συμβαίνει αποτελεί αιτία θανάτου. Οι ασθενείς παρουσιάζουν άλλοτε άλλου βαθμού νεφρική βλάβη, που εκδηλώνεται ως πρωτεϊνουρία, τριχοειδική, υπερπλαστική και νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια. Πιο σπάνια είναι τα νεφρικά έμφρακτα. Συστηματική υπέρταση απαντάται συχνά. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός της τάσης για προσοβλή του κατώτερου ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένου και του προστάτη²⁵.

Αρθρίτιδα, επισκληρίτιδα, έλκη στον κερατοειδή, συνδεσμίτιδα και μυοσίτιδα δυνατόν να συνυπάρχουν.

Τα γενικά συμπτώματα είναι πολύ συχνά στο ΣCS

και περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό συνήθως άνω των 38° C, μυαλγίες και μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα.

Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν περιφερική εωσινοφιλία > 10% που μπορεί να φτάσει έως 75%. Είναι παρούσα σε 80% των ασθενών κατά την διάγνωση και απαντά γρήγορα (εντός 24 ωρών) σε θεραπεία χορήγησης κορτικοστεροειδών. Ακόμη και επί απουσίας περιφερικής ηωσινοφιλίας η ιστική ηωσινοφιλία δυνατόν να είναι παρούσα²⁵.

Νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία, αύξηση της ΤΚΕ, αυξημένα επίπεδα IgE ορού, υπεργαμμασφαιριναιμία, θετικοί ρευματοειδείς παράγοντες και αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) αποτελούν συνήθη ευρήματα. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα αποκαλύπτει ηωσινοφιλία, η οποία όμως συναντάται και σε άλλες ηωσινοφιλικές πνευμονικές παθήσεις. Στα 2/3 των ασθενών ανευρίσκονται p-ANCA, τα οποία όμως δεν είναι διαγνωστικά του συνδρόμου. Οι δοκιμασίες ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας έχουν ανάλογα ευρήματα με αυτές του άσθματος (v FEV1, v FVC%, v PEFR).

Δείκτες ορού σχετιζόμενοι με την λεμφοκυτταρική δραστηριότητα και την ενδοθηλιακή βλάβη, όπως η διαλυτή θρομβομοδουλίνη και οι διαλυτός υποδοχέας της IL-2 αυξάνουν παράλληλα με την δραστηριότητα της νόσου. Ακόμη βρέθηκε ότι οι τιμές της ECP σχετίζονται θετικά με την δραστηριότητα της νόσου⁴⁰. Οι Hurst και συν. επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση και υποστήριξαν ότι αυξημένα επίπεδα ECP ορού προδικάζουν υποτροπή του συνδρόμου⁴¹. Επίσης περιγράφηκαν αυξημένα επίπεδα IL-5 και TNF-α στον ορό και το βρογχοπνευμονικό έκπλυμα⁴². Τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος εκφράζουν αντιγόνα όπως το CD25 και το CD69, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα κύτταρα αυτά είναι ενεργοποιημένα. Οι Schoenermark και συν. διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα IL-10 στον ορό των ασθενών⁴³.

Η ακτινολογική εικόνα των πνευμόνων χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρες, διάχυτες, μη ομοιογενείς διηθήσεις που μπορεί να είναι μεταναστευτικές. Εκδηλώνονται σε όλες τις φάσεις της νόσου. Συλλογή πλούσιου σε ηωσινόφιλα πλευριτικού υγρού ανευρίσκεται σε ποσοστό 27%. Στην CT υψηλής ευκρίνειας παρατηρούνται δικτυοζώδεις ή οζώδεις σκιάσεις χωρίς σπληαιοποίηση, όπως επίσης και διόγκωση των πυλαίων λεμφαδένων. Στην μαγνητική τομογραφία τα πιο κοινά ευρήματα περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρες τύπου πνευμονοκονιάσεως από αμιάντο σκιάσεις και πυκνώσεις, οι οποίες εντοπίζονται σε περιφερικές θέσεις των πνευμόνων, υπούπεζοκοτικά⁴⁴. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, διόγκωση λεμφαδένων, πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή. Η αγγειογραφία συχνά χρησιμοποιείται στη διάγνωση και μπορεί να καταδειξει ευρήματα αγγειίτιδας στις στεφανιαίες αρτηρίες, στο ΚΝΣ και

στο περιφερικό αγγειακό δέντρο.

Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση

Διάφορα κριτήρια έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη του ΣCS. Παρόλα αυτά η διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών / ανοσολογικών, παθολογοανατομικών και ακτινολογικών δεδομένων. Γενικά η παρουσία: νεκρωτικής αγγειίτιδας, ηωσινοφιλίας, απόφραξης αναπνευστικής οδού (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα) είναι αρκετά για να θέσουν τη διάγνωση του συνδρόμου.

Αν και το καλύτερο διαγνωστικό κριτήριο αποτελεί η ανεύρεση ηωσινοφιλικής αγγειίτιδας σε βιοψία κυρίως από το δέρμα, τα νεύρα, τους μύες, αλλά και από κάθε προσβεβλημένο όργανο, χρησιμοποιούνται και άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως το ηλεκτρομυογράφημα, δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρων και η ανεύρεση p-ANCA για να στηρίξουν τη διάγνωση.

Κατά τη διάγνωση πρέπει επίσης να ισχύουν 4 από τα 6 κριτήρια όπως αυτά θεσπίστηκαν από την Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία (ACR).

Η δ/δ πρέπει να γίνει:

α) από άλλα αγγειίτιδικά σύνδρομα

β) από άλλες παθήσεις όπως ηωσινοφιλικές διηθητικές νόσοι, οξεία / χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, αλλεργική βρογχοπνευμονική πνευμονία, φαρμακευτική αλλεργία, εωσινοφιλικό κοκκίωμα / Ιστοκύτωση X, λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, παρασιτικές, μυκοβακτηριδιακές) και τέλος κακοήθειες (ηωσινοφιλική λευχαιμία)²⁵.

Θεραπεία και πρόγνωση του ΣCS

Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους διαγνώστηκε σύνδρομο CS πάσχουν ήδη από άσθμα, ρινίτιδα ή/και παραρρινοκολπίτιδα και έχουν λάβει θεραπεία με κορτικοειδή χορηγούμενα είτε από του στόματος είτε ενδοφλέβια. Για το λόγο ότι τα κορτικοειδή αποτελούν τη βασική γραμμή θεραπείας του ΣCS καθίσταται αντιληπτό ότι η χρήση τους μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση του συνδρόμου, καθώς αναστέλλουν την εκδήλωση των συμπτωμάτων της αγγειίτιδας. Η αρχική αντιμετώπιση του ΣCS περιλαμβάνει χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών per os ή υπό τη μορφή iv ώσεων⁴⁵. Με τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή τα αλλεργικά συμπτώματα και η ηωσινοφιλία υποχωρούν άμεσα και στις περισσότερες των περιπτώσεων παρατηρείται ύφεση της αγγειίτιδας^{46,47}.

Σε παρουσία δυσμενών προγνωστικών δεικτών ανάπτυξης της νόσου συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση ώσεων κυκλοφωσφαμίδης⁴⁶⁻⁴⁸. Η θεραπεία ώσεων έχει τα πλεονεκτήματα ότι από τη μια μεριά χορηγείται μικρότερη συνολικά ποσότητα φαρμάκου και από την άλλη η περίοδος έκθεσης του ασθενούς στην τοξική δράση της ουσίας είναι βραχύτερη. Γενικά η απόφαση χρησιμοποίησης κυταροτοξικών παραγόντων πρέπει να εξατομικεύεται.

Δεν υπάρχει καθολική αποδοχή στην καθιέρωση της πλασμαφαίρεσης ως θεραπεία πρώτης γραμμής μετά

τη διάγνωση του συνδρόμου ακόμη και σε ασθενείς με κακούς προγνωστικούς δείκτες νόσου. Παρόλα αυτά η πλασμαφαίρεση αποτελεί χρήσιμη μέθοδο στην αντιμετώπιση ΣCS ανθιστάμενου στη συμβατική θεραπεία. Άλλες εναλλακτικές θεραπείες είναι η χορήγηση α-ζαθειοπρίνης 2mg/Kg βάρους σώματος /ημέρα για 12 μήνες, ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη και ιντερφερόνη-α (IFN-α)⁴⁹.

Το πλεονέκτημα της χρησιμοποίησης της IFN-α αποτελεί η αποτελεσματική εφαρμογή της σε ασθενείς με ανθιστάμενη νόσο στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης⁵⁰. Το σύνδρομο CS θεωρείται μια Th2 διαμεσολαβούμενη νόσος στην οποία η ενεργοποίηση των ηωσινόφιλων εμπλέκεται στο μηχανισμό παθογένειας. Η έκφραση του υποδοχέα της IFN - α βρέθηκε στα ηωσινόφιλα και τα Τ-κύτταρα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού αναστέλλει την σύνθεση κυτταροκινών που ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα καθώς και κυτταροτοξικών διαμεσολαβητών όπως η ECP και η EDN. Στο μέλλον άλλες θεραπείες που στοχεύουν στις κυτταροκίνες, π.χ. η χρησιμοποίηση αντισωμάτων κατά της IL-5 και του TNF-α, αναμένεται να βελτιώσουν τις υπάρχουσες θεραπείες.

Οι επιπλοκές της θεραπείας με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης είναι ποικιλίες³⁶ και για αυτό απαιτείται συχνός εργαστηριακός έλεγχος.

Η πρόγνωση του ΣCS εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον βαθμό ενεργότητας της νόσου και την έκταση της νόσου (Five Faktors Score)⁵¹. Η θνητότητα σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία ανέρχεται στο 50% στους 3 πρώτους μήνες από τη διάγνωση.

Αίτια θανάτου ασθενών με ΣCS είναι η ανακοπή ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (48%), νεφρική ανεπάρκεια (18%), εγκεφαλική αιμορραγία (16%), διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος (8%), κρίση άσθματος (8%) και αναπνευστική ανεπάρκεια (2%).

Ανακεφαλαιώνοντας θα μπορούσε να λεχθεί ότι το σύνδρομο Churg-Strauss, όπως άλλωστε και το σύνολο των αγγειιτιδικών συνδρόμων, αποτελεί δυναμικό πεδίο της τρέχουσας έρευνας καθώς καιρίες πτυχές του παραμένουν αδιευκρίνιστες. Η διαλεύκανση της ανοσοπαθογένειάς του και η εφαρμογή νέων αποτελεσματικότερων θεραπευτικών σχημάτων αποτελούν σε συνδυασμό τον ακρογωνιαίο λίθο της προσπάθειας για βελτίωση της συνολικής θεώρησης του συνδρόμου.

Βιβλιογραφία

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301
- Warren P. Osler's unusual case - was it Churg-Strauss syndrome? *CMAJ* 1999 ; 161:846-847
- Rackemann FM, Greene EJ. Periarteritis nodosa and asthma. *Trans Assoc Am Physicians* 1939; 54:112
- Harkavy J. Pathogenesis of bronchial asthma with recurrent pulmonary infiltrates and eosinophilic polyserositis. *Arch Intern Med* 1941; 67:709
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63:65-81
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192
- Μπούρα Π. Σύνδρομο Churg - Strauss. Ζιάκας Γ. Εσωτερική Παθολογία (3^η έκδοση) University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004, 10:1431-1432
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33:1094-1100
- Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments, *Rheumatol* 2002;14:11-14
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:414-419
- Reid AJC, Harrison BDW, Watts RA, et al. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998; 91:219-229
- Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279:455-457
- Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, et al. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:534-535
- Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117:708-713
- Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54:558-560
- Tuggey JM, Hosker HSR. Churg - Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55:805-806
- Le Gall C, Pham S, Vignes S, et al. Inhaled corticosteroids and Churg - Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J* 2000; 15:978-981
- Bili A, Condemi JJ, Bottone SM, et al. Seven cases of complete and incomplete forms of Churg - Strauss syndrome not related to leukotriene receptor antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1060-1065
- Mc Faden ER. Άσθμα. In : Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al (eds), Harrison Εσωτερική Παθολογία (14^η έκδοση), Γρηγ. Παρισσιανός, Αθήνα 2000;252:1761-1769
- Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia, and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999; 8:179-189
- Fauci A. The vasculitis syndromes. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Kasper D (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, 1998:1914
- Lie JT. Histopathologic specificity of systematic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:883-909
- Conron M, Beynon HLC: Churg - Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55:870-877
- Μπούρα Π. Ανοσοπαθογένεια αγγειιτιδικών συνδρόμων. Ζιάκας Γ. Εσωτερική παθολογία (3^η έκδοση). University Studio press, Θεσσαλονίκη 2004, 1425-1430
- Calabrese L & Duna G . Churg -Strauss syndrome. In : Ruddy S, Harris E Jr, Sledge C(eds), Kelley's textbook of Rheumatology (6th edn),WB Saunders Company Philadelphia 2001; 78:1179-1181
- Μαργάρη Π, Γκιουλέκας Δ. Αλλεργικά νοσήματα. Παπαδημητρίου Μ. Εσωτερική παθολογία(1^η έκδοση) . University Studio Press Θεσσαλονίκη 1998, σελ. 68-72
- Kurasawa M, Nakagami R, Morioka J, et al. Interleukins in Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 2000; 55:785-787

28. Peen E, Hahn P, Lauwers G, et al. Churg – Strauss syndrome localization of eosinophil basic protein in damaged tissues. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1897-1900
29. Kiene M, Csernok E, Muller A, et al. Elevated interleukin – 4 and interleukin – 13 production by T-cell lines from patients with Churg – Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:469-473
30. Mueschen M, Warskulat U, Perniok A, et al. Involment of soluble CD95 in Churg – Strauss syndrome. *Am J. Pathol* 1999; 155:915-925
31. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. Disease of the month: the Churg – Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2048-2055
32. Gross WL, Csernok E. Immunodiagnostic pathophysiologic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:11-9
33. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathologic features of Churg – Strauss syndrome – associated neuropathy. *Brain* 1999; 122:427-439
34. Μπούρα Π. Ανοσιακό σύστημα. In: Χαροσούλης Φ., Βακάλης Δ. (eds), *Παθολογική Φυσιολογία (1^η έκδοση)*, University studio press, Θεσσαλονίκη (in press)
35. Παπαδημητρίου Κ. Σύνδρομο Churg – Strauss. *Ειδική παθολογική Ανατομική (1^η έκδοση)*, εκδόσεις Λίτσας, Θεσσαλονίκη 1990, σελ. 86-87
36. Guillerin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long term follow up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37
37. Sehgal M, Swanson JW, Deremee RA, et al: Neurologic manifestations of Churg – Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:337
38. Crotty CP, De Reme RA, Winkelmann RK. Cutaneous clinico pathologic correlation of allergic granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:571
39. Noth I, Streck M, Leff A. Churg – Strauss syndrome. *The Lancet* 2003; 361: 587-94
40. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, et al. Churg – Strauss syndrome. Serum markers of lymphocyte and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41:445-452
41. Hurst S, Chizzolini C, Dayer JM, et al: Usefulness of ECP in predicting relapse of Churg – Strauss vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:784-452
42. Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, et al: Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg – Strauss syndrome. *Allergy asthma Proc* 1999; 20:39-44
43. Schoenermarck U, Csernok E, Trabandt A, et al. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin Expo Rheumatol* 2000; 18:457-463
44. Choi VH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestations of Churg – Strauss syndrome. *Chest* 2000; 117:117-124
45. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg – Strauss. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143:405-16
46. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Long term follow up after treatment of periarteritis nodosa and Churg – Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchanges and cyclophosphamide to steroids and plasma exchanges. A prospective randomized trial of 71 patients. *J. Rheumatol* 1991; 18:567-74
47. Abril A, Calamia K, Cohen M. The Churg Strauss syndrome: Review and Update. *Semin Arthritis Reum* 2003 ; 33:106-114
48. Ginireau T, Lortholary O, Le Clerc P, et al. Treatment of systematic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily and low dose cyclophosphamide after failure of pulse IV high dose regimen in 4 patients. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33:959-61
49. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high – dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ;92 :80-7
50. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon – alpha treatment of four patients with the Churg – Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129:370-374
51. Guillevin L, Lhote F, Casassus P, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg – Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28