

EOZINOFILNÍ GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU (Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou, dříve nazývanou Churga-Straussové syndrom)

[KAP. 6.5] Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS

- Autoři: MUDr. Monika Žurková, prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.

6.5 EOZINOFILNÍ GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU

Monika Žurková, Vítězslav Kolek, Martina Vašáková, Vladimíra Lošťáková

ÚVOD

Secke intersticiálních plicních procesů si vzala za úkol vytvořit doporučený postup pro diagnostiku a léčbu pacientů s eozinofilní granulomatózní angiitidou (dříve Churga–Straussově syndromem), který dosud v ČR chyběl.

DEFINICE

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, dříve nazývaná syndrom Churga–Straussově (CSS) či alergická granulomatóza s angiitidou, je velmi vzácné multisystémové onemocnění charakterizované astmatem, hypereozinofilií v periferní krvi a histopatologickým obrazem nekrotizující vaskulitidy, extravaskulárních granulomů a tkáňové eozinofilie.

Syndrom byl poprvé popsán v roce 1951 Švédy Jakobem Churgem a Lotte Straussovou, kteří jej charakterizovali jako granulomatózní variantu nodózní polyarteritidy (tzv. nekrotizující vaskulitidu s extravaskulárními nekrotizujícími granulomy různého stadia) s výraznými eozinofilními infiltráty ve stěně cév i perivaskulární tkáni. Na rozdíl od nodózní polyarteritidy však syndrom postihuje spíše cévy malého kalibru a klinicky souvisí s asthma bronchiale [1, 2].

EPIDEMIOLOGIE

- Jedná se o velmi vzácné onemocnění, jehož incidence se odhaduje 0,5–6,8 nových případů na 1 mil. obyvatel [2, 4, 5]. Prevalence CSS je 10,7–13/1 mil. obyvatel [6, 7].
- Postihuje převážně dospělé, nejčastěji mezi 40 a 50 lety, lehce vyšší výskyt je u mužského pohlaví. CSS je vzácný u dětí a adolescentů, pokud se objeví v této věkové skupině, má agresivnější charakter s postižením srdce a kardiovaskulárního systému.

PATOGENEZE

- Přesnou patogenезi CSS neznáme. Protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA) jsou v séru pacientů detekovány ve 40–60 %, ale neví se, zda hrají roli v patogenезi onemocnění anebo zda pouze odrážejí jeden projev spektra CSS manifestace. Krom pozitivit ANCA je CSS charakterizován několika dalšími imunologickými abnormalitami.
- Nejvýraznější z nich je asi převaha Th2 imunologické odpovědi s klinickými projevy alergie [8]. Nicméně lokálně v tkáních se pravděpodobně může manifestovat i projev Th1 směřované imunity s obrazem plicní angiocentrické granulomatózy [9]. Počet CD4⁺ CD25⁺ Th buněk, které produkují IL-10 (T-regulačních lymfocytů), je u pacientů s aktivním CSS snížen ve srovnání s pacienty s asthma bronchiale či eozinofilními pneumoniemi a zvýšen u jedinců s CSS v remisi [10]. Hypereozinofilní stav u CSS je dán indukci proliferace eozinofilů a jejich nižším sklonem k apoptóze indukovaným Th2 cytokiny [11]. Postižení srdce představuje hlavní příčinu morbidit u pacientů s CSS a je častější u ANCA negativních pacientů (49 % vs. 12 % ANCA pozitivních) [5]. Tyto výsledky ukazují, že srdeční postižení může mít jiný mechanismus než vaskulitidu koronárních cév, například granulomy myokardu nebo toxické působení eozinofilů.
- Genetické faktory pravděpodobně hrají v patogenезi CSS také roli. Byly vysloveny hypotézy o vlivu polymorfismů genů HLA molekul druhé třídy a genů pro imunoregulační cytokiny (IL-10) na vznik CSS.
- Také užívání některých léků bylo asociováno se vznikem CSS, jako například antileukotrienů, inhalačních kortikoidů a omalizumabu. Nicméně se mohlo jednat o pacienty s astmatem léčeným výše uvedenými léky, kde astma již bylo symptomem CSS, o kterém se do té doby nevědělo, a tudíž zde nebyla jednoznačná kauzalita mezi užíváním léku a vznikem CSS. Taktéž byl popsán výskyt CSS-like vaskulitidy při užívání kokainu.

KLINICKÝ PRŮBĚH

Onemocnění typicky probíhá ve třech fázích:

- *První fáze* je charakterizována alergickými projevy, jmenovitě alergickou rinitidou s nosními polypy a bronchiálním astmatem. Proto jsou pacienti nejprve většinou léčeni pneumology nebo alergology. Astmatické projevy se nemusí lišit od běžného astmatu, ale objevují se atypicky ve vyšším věku. Nekrotické léze v oblasti horních dýchacích cest jsou neobvyklé.
- *Ve druhé fázi* se objevuje eozinofilie v krvi a ve tkáních s eozinofilními plicními infiltráty, které mohou vymizet spontánně nebo při léčbě kortikoidy, bývají také popisovány plicní nodulace, které nemají tendenci k rozpadu. Pleurální výpotek se objevuje v 1/3 případů a má charakter exsudátu s vysokým počtem eozinofilů. V oblasti zažívacího traktu se může onemocnění manifestovat eozinofilní gastroenteritidou.
- *Třetí fáze* je stadiem systémové vaskulitidy a je charakterizována celkovými projevy: únavností, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů (tab. 6.17).

Průměrný interval mezi začátkem astmatu a projevy vaskulitidy je 3 roky, pokud je interval kratší, bývá situace spojována s nepříznivou prognózou [12, 13].

VYŠETŘENÍ

Laboratorní nálezy

- Nespecifickým laboratorním nálezem bývá vysoká sedimentace, vysoká hladina IgE, anémie a pozitivní revmatoidní faktor. Typickým laboratorním nálezem je eozinofilie v diferenciálním obraze přesahující $1,5 \times 10^9$. Z autoprotilátek jsou charakteristickým nálezem ANCA, které se vyskytují u 55–67 % případů. Většinou se jedná o p-ANCA (perinukleární, protilátky proti myeloperoxidáze), méně často o typ c-ANCA (cytoplasmatické protilátky proti proteináze) [12]. Užitečným znakem k odlišení CSS od astmatu je průkaz zvýšených hodnot vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) v séru a jeho průkaz v eozinofilech v tkáňových biopsiích [13]. Vzhledem k jednotlivým orgánovým projevům je nutný screening postižení ledvin (urea, kreatinin, cystatin, proteinurie, Hamburgerův sediment, případně clearance kreatininu). Laboratorním vyšetřením pro screening postižení srdce je troponin a mozkový natriuretický peptid (BNP) nebo N-terminální mozkový natriuretický peptid (NT-proBNP).

Zobrazovací metody

- Na skiagramu hrudníku mohou být oboustranné, mnohočetné, někdy migrující infiltráty, vzácně s tvorbou dutin a s pleurálním výpotkem. Občas je skiagram hrudníku normální, přestože na HRCT jsou již charakteristické změny.

- Na HRCT plic se vyskytují ložiska opacit mléčného skla nebo kondenzace parenchymu. Objevují se ztlustění interlobulárních sept, nodulace a ztlustění stěn bronchů. Charakteristickým nálezem jsou rozšířené tepny s nepravidelnými a hvězdicovitými tvary. Tyto změny jsou podmíněny eozinofilní infiltrací přilehlých lymfatických cév. Diferenciální diagnostiku radiologického obrazu představuje eozinofilní pneumonie a Wegenerova granulomatóza.
- V případě podezření dalších orgánů provádíme orgánově příslušná zobrazovací vyšetření (viz dále).

Funkční vyšetření

- Pro funkční vyšetření pacientů s CSS je typická obstrukční ventilační porucha (astma). Někteří pacienti mohou mít ireverzibilní obstrukci. Pokud je postižen plicní parenchym, dochází ke snížení vitální kapacity a usilovně vitální kapacity, můžeme zachytit taktéž snížení difúzní kapacity plic. Vyšetření pulzní oxymetrie a vyšetření krevních plynů může pomoci zachytit poruchu výměny plynů v klidu či po zátěži.

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž

- Toto vyšetření je prováděno u pacientů s nálezem stínů či opacit při radiologickém vyšetření hrudníku a symptomech podezřelých z CSS. Vyšetření bronchoalveolární laváže typicky ukazuje predilekční zastoupení eozinofilů (> 33 %). Tyto nálezy však nejsou pro onemocnění CSS specifické a mohou se vyskytovat i u jedinců s plicními eozinofiliemi jiné etiologie.

Kardiologické vyšetření

- Kompletní kardiologické vyšetření je indikováno k vyhodnocení klinicky symptomatických pacientů a je taktéž užitečné k detekci postižení u asymptomatických jedinců. Doporučuje se provádět skiagram hrudníku, EKG a ECHO vyšetření, BNP, NT-proBNP). Vyšetření MR je pro potvrzení postižení srdce u pacientů s podezřením na CSS kruciální.

Nefrologické vyšetření

- Vyšetření nefrologem je indikováno vždy při známkách klinického či laboratorního postižení ledvin. Většinou je provedeno ultrazvukové vyšetření ledvin a v případě trvajících podezření na jejich postižení je indikována renální biopsie.
- V případě podezření na neurologické, kožní, gastrointestinální, oční či gynekologické postižení vyžádáme vyšetření odborníky v příslušném oboru.

Biopsie

- Chirurgická plicní biopsie je optimální pro podpoření diagnózy CSS [15]. Transbronchiální biopsie (TBB) mnohdy bývá nediagnostická.
- Pokud je přítomno kožní či neurologické postižení, je biopsie těchto orgánů méně zatěžující a je preferována před plicní biopsií. V jedné studii 15 z 28 pacientů s periferní neuropatií a postižením CNS mělo v biopsii periferního nervu průkaz nekrotizující vaskulitidy [15]. V případě podezření na postižení ledvin je indikována biopsie ledvin.
- *Histopatologický obraz* je výrazně závislý na stadiu choroby, kdy se přistoupí k biopsii a zároveň může být významně ovlivněn předchozí terapií, zejména kortikoidy. V případě floridních lézí nacházíme typicky astmatické změny na bronších s infiltrací stěny početnými eozinofilními granulocyty, v parenchymu jsou známky eozinofilní pneumonie s poměrně častými granulomatózními formacemi. V alveolech je typická triáda zahrnující výplň alveolů početnými eozinofilními granulocyty, četnými makrofágy a atypickými aktivovanými pneumocyty II. typu. Charakteristickým postižením je nekrotizující vaskulitida malých a středních cév, granulomy a infiltrace tkání eozinofily. Granulomy mívají většinou 1 mm v průměru i více, jejich centrum je složeno s eozinofily a obklopené radiálně uloženými makrofágy a epiteloidními buňkami. V zánětlivém stadiu nacházíme v granulomech zmožené polymorfonukleáry a lymfocyty, ty však mizí ve fázi hojení [16]. Přítomné granulomatózní formace mají typické ohraničení centrální nekrotické zóny palisádou histiocytů s příměsí obrovskobuněčných mnohojaderných elementů. V centrální nekróze kromě vitálních eozinofilních granulomů nacházíme eozinofilní nekrotický tkáňový detritus, léze bývá některými autory označována jako alergický granulom a je pro histopatologický obraz syndromu CSS velmi typická [14].
- Při postižení ledvin se CSS odlišuje od ostatních vaskulitid malých cév histologickým nálezem pauciimunitní glomerulonefritidy (obr. 6.1, 6.2).

DIAGNOSTIKA

- Pro diagnózu CSS byla dosud platná kritéria Američan College of Rheumatology z roku 1990: biopicky prokázaná vaskulitida z biopsie postiženého orgánu spolu se 4 ze 6 následujících kritérií (tab. 6.18). Přítomnost 4 nebo více z těchto 6 kritérií značí diagnózu CSS s 85% senzitivitou a 99,7% specifitou [18].
- V současné době se ustupuje od nutnosti histologického průkazu CSS a diagnóza je založena na souboru klinických příznaků. Klinické projevy vaskulitidy, jako např. mononeuritis multiplex či purpura, ve spojení se systémovými symptomy, např. únavností, ztrátou tělesné hmotnosti a zvýšenou teplotou u pacienta s diagnózou astmatu, jsou vysoce podezřelé z diagnózy CSS. Eozinoflie a anti-MPO ANCA upevní diagnózu. Histopatologický nálezy může diagnózu CSS podpořit, není však již striktně vyžadován [19].

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- V diferenciální diagnóze syndromu CSS je nutno odlišit ostatní vaskulitidy malých cév, a to jednak ANCA negativní imunokomplexové vaskulitidy, jako je Schönleinova-Henochova purpura, esenciální kryoglobulinemická vaskulitida, lupusová vaskulitida, vaskulitida u sérové nemoci, a parainfekční vaskulitidy. CSS je odlišitelný od těchto onemocnění asociací s astmatem, eozinofilií ve tkáních i v periferní krvi a laboratorním nálezem ANCA protilátek. CSS se nálezem tkáňové eozinoflie do značné míry překrývá s hypereozinofilním syndromem. Odlišení napomůže klinický obraz u CSS, prodromální astma a laboratorní pozitivita ANCA protilátek. Klinické symptomy jako dušnost či kašel jsou u hypereozinofilního syndromu způsobeny buď srdečním selháním, nebo tromboembolickou nemocí. V diferenciální diagnostice postižení ledvin se CSS odlišuje od ostatních vaskulitid malých cév histologickým nálezem pauciimunitní glomerulonefritidy [20]. Dále je nutno odlišit hyperoeozinofilní syndrom (HES), Wegenerovu granulomatózu a mikroskopickou polyangiitidu.

LÉČBA

- K posouzení aktivity nemoci jsou u pacientů s CSS použitelné 2 skórovací systémy – tzv. skóre 5 faktorů (FFS – five factors score) a dále Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). BVAS skóre se ale používá spíše u osob s Wegenerovou granulomatózou, a dále jej proto neuvádíme.
- FFS je založeno na přítomnosti nebo absenci následujících 5 klinických příznaků. Každý příznak znamená 1 bod. FFS skóre se pohybuje od 0 do 2, skóre 0 znamená, že není přítomen žádný z příznaků, skóre 1 znamená jeden příznak, skóre 2 dva a více příznaků. Tento skórovací systém koreluje s prognózou (tab. 6.19).
- Pacienti s FFS 0, 1 a 2 mají 5letou mortalitu 12, 26 nebo 46 %. Tento systém pomáhá identifikovat jedince s vysokým rizikem relapsu a smrti, a ti by měli tudíž dostávat agresivnější imunosupresivní terapii.

- Obecně lze léčbu ANCA pozitivních vaskulitid rozdělit na **léčbu indukční**, jejímž cílem je navodit remisi onemocnění, a **léčbu udržovací**, jejímž cílem je remisi udržet, resp. předejít vzniku relapsů onemocnění [21]. Relapsy onemocnění se někdy rozdělují na velké s poškozením plic (např. plicní hemoragie či infiltrace) nebo ledvin (zhoršení renálních funkcí) a na relapsy malé charakterizované např. jen teplotou, vzestupem CRP, zvýšením titrů ANCA nebo kožními změnami. Velké relapsy jsou zpravidla léčeny léky používanými v indukční léčbě, zatímco malé relapsy mohou být léčeny jen zvýšením dávek léků, které jsou používány v léčbě udržovací (tab. 6.20) [26–30].

PROGNÓZA

- Před zavedením kortikoidů umírala polovina pacientů do 3 měsíců od prvních projevů vaskulitidy a 5 let přeživalo méně než 5 % pacientů. Neléčená ANCA pozitivní vaskulitida je tedy onemocnění smrtelné, svou prognózou srovnatelné s hematologickými malignitami. V současnosti přežívá 5 let díky kombinované léčbě více než 75 % pacientů. Nejčastější příčinou smrti v akutní fázi onemocnění je infarkt myokardu nebo srdeční selhání. Výskyt pozdních relapsů nemoci je možný, ale není tak častý jako u jiných vaskulitid [20].

SPECIÁLNÍ DOPORUČENÍ

- Postižení **horních dýchacích cest** u CSS je léčeno lokálně kortikoidy aplikovanými intranazálně a intermitentně podáváním antibiotik a systémových kortikoidů. U některých pacientů je nutné chirurgické řešení jako například nazální polypektomie či myringotomie u osob s refrakterní otitidou. Role antileukotrienů v terapii astmatu a nazální polypózy u pacientů s CSS je nejasná.

PREVENCE A LÉČBA KOMPLIKACÍ

- Nejčastějšími komplikacemi imunosupresivní terapie a terapie glukokortikoidy bývají infekční komplikace a glukokortikoidy indukovaná osteoporóza, katarakta, adrenální suprese a vznik steroidního diabetu. Jsou proto nutné jejich monitorace, preventivní opatření a terapie. Profylaxe vzniku pneumocystové pneumonie kotrimoxazolem je doporučena při podávání imunosupresiv v kombinaci s vysokými dávkami steroidů (20 mg/den prednisonu a vyšší) v dávce 480 mg/den. MESNA (merkaptioethan sulfonát, uromitexan) je podáván při terapii cyklofosfamidem ke snížení rizika vzniku hemoragické cystitidy a karcinomu močového měchýře. Karcinom může vzniknout i měsíce po ukončení terapie, větší riziko vzniku je spojeno s kuřáctvím. Všichni pacienti by měli mít pravidelné kontroly močového sedimentu s urologickým vyšetřením v případě nálezu hematurie neglomerulárního původu.

LÉČBA VASKULITIDY V TĚHOTENSTVÍ

- Terapie vaskulitidy v těhotenství je obtížná vzhledem k teratogennímu efektu imunosupresivní medikace. Fetální expozice CPA v prvním trimestru je asociována s rizikem vzniku deformit skeletu, končetin, patra a očí. Riziko se snižuje při podání ve třetím trimestru. Azathioprin a methotrexát mají abortivní účinky. Doporučuje se podávání systémových kortikosteroidů, které ovšem nemusí plně stačit ke kontrole onemocnění.

MONITORACE ODPOVĚDI NA LÉČBU

- Pacienti by měli být léčeni a sledováni ve specializovaných centrech. V pravidelných intervalech, zpravidla tříměsíčních, je hodnocen počet eozinofilů, kontrolovány předešlé patologické výsledky, skiagram hrudníku a spirometrie, případně difuze a krevní plyny. Radiologické změny mohou zůstat stejné nebo se rychle zlepšují díky terapii glukokortikoidy. K monitoraci renálních funkcí slouží hladina sérového kreatininu, případně vyšetření glomerulární filtrace a močového sedimentu (erythrocyturie) a proteinurie. Perzistence ANCA positivity u pacientů s CSS může být známkou probíhajícího onemocnění, nemůže však sama o sobě být důvodem ke změně terapie. Organová postižení mimoplicní kontrolujeme ve spolupráci s kardiologem, nefrologem, odborníkem ORL aj.

LITERATURA

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277–301.
2. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014;48–49:99–103.
3. Watts RA, Lane SE, Benthall G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000;43:414–9.
4. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:191–207.
5. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg Strauss syndrom. *Ann Intern Med.* 2005;143:632–8.
6. Hauberg G, Bie R, Bendvold A, et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998;17:364–8.
7. 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 Saf.* 1999;8:179–89.
8. Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T, et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:610.
9. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3159.
10. Allen, Davis WB. Eosinophilic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1423.
11. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg Strauss syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1051:121–31.
12. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(1):26–37.
13. Bečvář R, Tesař V, Rychlík I. Vaskulitidy v klinické praxi, diagnostika a terapie. *Medprint;* 1994. p. 90–94.
14. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy Praha: Maxdorf; 2011. p. 326–7.
15. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 1999;122(Pt3):427.
16. Mahr A, Guillevin L, Poissonet M, et al. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51:92–9.
17. Pekárek Z, Fila L, Marel M. ANCA pozitivní vaskulitidy. *Stud Pneumol Phtiseol.* 2000;60:157–62.
18. 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;33:1094–100.
19. Guillevin L, Dunogue B, Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir Mon.* 2011;54:140–51.
20. Imboden J, Hellmann D, Stone H. Current Rheumatology Diagnosis and Treatment. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004. p. 263–5.
21. Jayne D. Current attitudes to the therapy of vasculitis. *Kidney Blood Press Res;* 2003;26:231–9.
22. Tesař V. Terapie ANCA pozitivní systémové vaskulitidy. In: Pavelka K. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada publishing; 2005. p. 287–9.
23. Lanham JG, Churg J. Churg-Strauss syndrome. In: Churg A, Churg J, editors. Systemic Vasculitides. New York: Igaku-Shoin; 1991. p. 101–20.
24. Asař C, Mewis G, Orfanos CE, et al. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol.* 2004;150(3):598–600.
25. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(8):2074–6.
26. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310.
27. Ribí C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:586–94.

28. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955.
29. Groh M, Pagnoux CH, Baldini CH, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Inter Med.* 2015;26:545–53.
30. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg–Strauss syndrome. *Autoimmunity Rev.* 2015;14:341–8.

TABULKY A OBRÁZKY

■ **Tabulka 6.17** Projevy třetí fáze CSS – postižení jednotlivých orgánů

Typ orgánového postižení/četnost	Klinické projevy
kardiovaskulární systém (50 %)	angina pectoris, srdeční selhání, náhlá smrt, podle ECHO mitrální regurgitace a hemodynamicky nevýznamný perikardiální výpotek, pericarditida, myokarditida
nervový systém (60 %)	většinou periferní neuropatie – mononeuritis multiplex, nejčastěji postižený nerv – n. peroneus 60 %, postižení CNS vzácné, psychické změny, epilepsie, mozkový infarkt či krvácení
ledviny (50 %)	změny v močovém sedimentu, hematurie, proteinurie, známky renální insuficience se sekundární hypertenzí, histologický nálezy odpovídá fokální segmentární glomerulonefritidě
gastrointestinální trakt (30–60 %)	vaskulitida mezenterických cév nebo eozinofilní infiltrace střešní stěny vedoucí k ischemii, nekróze, slizničním ulceracím, perforaci střeva, krvácení nebo ileóznímu stavu
kožní projevy (40–75 %)	purpura – často nekrotická, podkožní noduly, papuly
oční postižení (vzácné)	episkleritida, konjunktivální noduly
děloha (velmi vzácné)	ureterální granulomy, stenózy

■ **Tabulka 6.18** Kritéria American College of Rheumatology pro CSS

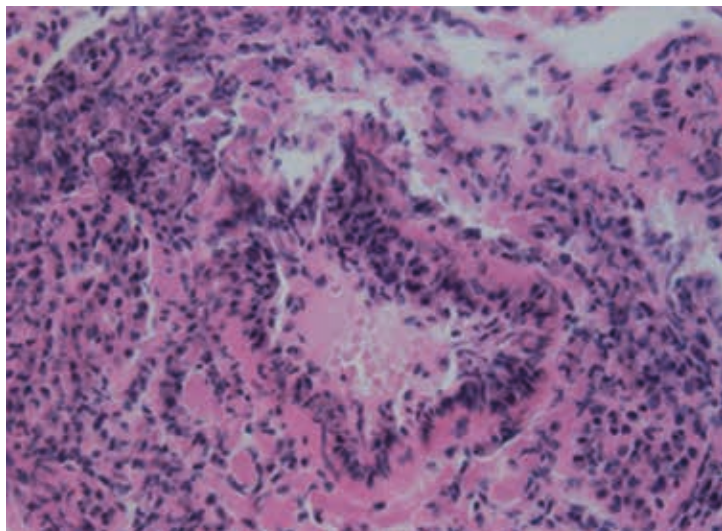
Kritérium	Senzitivita (%)	Specifita (%)
astma	100	96,3
eozinofilie > 10 %	95	96,6
neuropatie	75	79,8
plicní infiltráty	40	92,4
postižení paranazálních dutin	85,7	79,3
extravaskulární eozinofilie	81,3	84,4

■ **Tabulka 6.19** Skórovací systém FFS

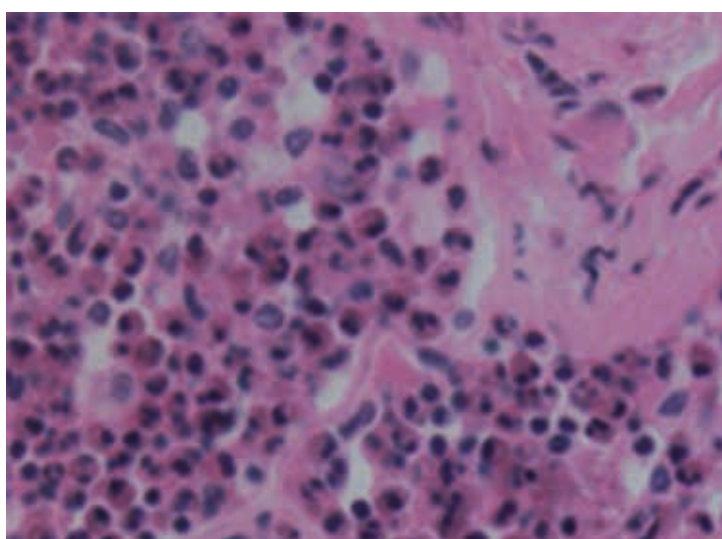
Typ poškození	Přítomnost příznaku	Absence příznaku
poškození srdce	1	0
gastrointestinální postižení (krvácení, perforace, infarkt nebo pankreatitida)	1	0
renální insuficience (koncentrace kreatininu > 150 mg/l)	1	0
proteinurie (> 1 g/24 h)	1	0
postižení CNS	1	0

■ **Tabulka 6.20** Terapie CSS

LÉČBA INDUKČNÍ	kortikosteroidy – prednison 0,5–1,5 mg/kg denně p.o., po měsíci postupné snižování, takže na konci třetího měsíce léčby pacienti neužívají více než 20 mg prednisonu/den	multiorgánové postižení a nepříznivé prognostické faktory – i.v. vysoké dávky kortikoidů (methylprednisolon 15 mg/kg denně 3 dny) a následně přechod na p.o. kortikosteroidy (prednison 40–60 mg/den)
	cyklofosfamid u kortikorezistentních forem onemocnění se závažným multiorgánovým postižením [23]	lze podat buď kontinuálně perorálně (vstupní dávka 2 mg/kg) nebo pulzně i.v. 10 mg/kg/à 4 týdny po dobu 3–6 měsíců, profylaxe <i>Pneumocystis jirovecii</i> kotrimoxazolem v dávce 400 mg denně či 800 mg 3× týdně
LÉČBA UDRŽOVACÍ	kortikosteroidy – prednison 5–10 mg/den, cyklofosfamid nahrazen azathioprinem (2 mg/kg denně) [20] či jiným imunosupresivem – methotrexátem [12], mykofenolát mofetilem [24] či cyklosporinem A [25]	u onemocnění s multiorgánovým postižením refrakterním na kombinovanou léčbu – vysokodávkované imunoglobuliny [29] nebo INFα, anti-TNF – infliximab, etanercept, anti-CD20 – rituximab [26], leflunomid [28], anti-IgE – omalizumab, anti-IL5 – mepolizumab, plasmiferéza [29]



Obr. 6.1 Cévy plicního parenchymu – obraz nekrotizující eozinofilní vaskulitidy



Obr. 6.2 Obraz eozinofilní pneumonie – alveoly vyplněné eozinofily