

Seltene Ursache einer zunehmenden Therapieresistenz bei Asthma bronchiale

Vincenzo Girardi, Linh Dang, Walter H. Reinhart, Max Kuhn

Fallvorstellung

Eine 31jährige Patientin mit einem seit 1985 bekannten Asthma bronchiale war mit topischen Steroiden und Betamimetika bis Ende 2002 gut eingestellt. Im Jahr 2003 kam es zu häufigeren Exazerbationen, welche eine systemische Steroidtherapie notwendig machten. Im Oktober 2003 musste wegen einer polypösen Rhinosinuitis eine Ethmoidektomie und Kieferhöhlenausräumung durchgeführt werden.

Am 31.12.2003 wurde die Patientin im Kantonsspital Chur eingeliefert, nachdem sie für 2 Wochen erfolglos mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®) und Clarithromycin (Klacid®) behandelt worden war. Bei Eintritt bestanden Fieber, diffuse grippeähnliche Arthromyalgien, Husten mit blutig tingiertem Auswurf und eine Dyspnoe (NYHA III bis IV). Lungenauskultatorisch bestanden ein hochfrequentes Giemen und Pfeifen sowie wechselhaft ausgeprägte feinblasige Rasselgeräusche über allen Lungenfeldern. Bei der Untersuchung der Haut fielen am lateralen Oberschenkel (Abb. 1 ☒) und am lateralen Knöchel rechtsseitig erythematöse makulopapulöse Läsionen auf. Im Labor war neben einer geringgradigen Erhöhung des CRP-Wertes (45 mg/l) vor allem eine ausgeprägte Leukozytose (26 800/μl) ohne Linksverschiebung, aber mit einer massiven Eosinophilie auffällig (absolut 10 700/μl). Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine ausgeprägte respiratorische Partialinsuffizienz (pO₂ 49 mm Hg, pCO₂ 35 mm Hg, SO₂ 87%, BE 2,1 mmol/l). Das Legionellen-Antigen im Urin konnte nicht nachgewiesen werden. Die immunserologischen Parameter ANA, ANCA und Rheumafaktor waren negativ.



Abbildung 1. Erythematöse makulopapulöse Dermatoze mit kleinsten dermalen Petechien am rechten Oberschenkel der Patientin.

Das konventionelle Lungenröntgenbild zeigte bilaterale, asymmetrische Infiltrate. Computertomographisch (Abb. 2 ☒) bestätigten sich multiple, peripher verteilte, bilaterale fleckförmige Infiltrate. Die Lungenfunktionsprüfung ergab eine schwere obstruktive Ventilationsstörung (FEV₁ 1,4 Liter, 40% der Norm) mit leicht verminderter CO-Diffusionskapazität (77% der Norm). In der bronchoskopisch gewonnenen BAL-Flüssigkeit war wie im Differentialblutbild eine deutliche Eosinophilie erkennbar, mikrobiologisch ohne Hinweise für eine infektiöse Ätiologie der Lungenerkrankung.

Unter dem Verdacht einer Vaskulitis wurde eine thorakoskopische Lungenbiopsie durchgeführt, welche histologisch Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen und begleitenden Infiltraten mit Rundzellen und eosinophilen Granulozyten zeigte (Abb. 3 ☒), was zur Diagnose einer Churg-Strauss-Vaskulitis mit kutanem Befall führte.

Unter einer Therapie mit Prednison (initial 1 mg/kg Körpergewicht) kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung sowie Regredienz der Bluteosinophilie und des Exanthems am rechten Bein. Zwei Monate nach Therapiebeginn war die Patientin unter 25 mg Prednison täglich beschwerdefrei und gut leistungsfähig.

Diskussion

Während vieler Jahre bestand in unserem Fall ein gut eingestelltes Asthma bronchiale mit Nasenpolypen und Bluteosinophilie, das zunehmend mehr systemische Steroide benötigte,



Abbildung 2. Die Computertomographie des Thorax der Patientin mit typischen bilateralen, transienten, peripher verteilten Infiltraten.

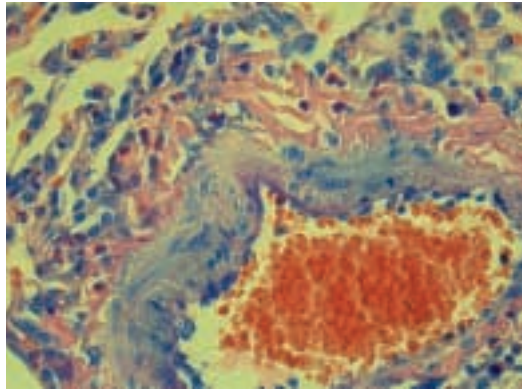


Abbildung 3.

Eine thorakoskopisch entnommene Lungenbiopsie zeigte eine typische perivaskuläre eosinophile Infiltration (Pathologisches Institut, Kantonsspital Chur).

bis sich schliesslich das Vollbild eines Churg-Strauss-Syndroms (CSS) entwickelte [1]. Im Jahr 1951 beschrieben Churg und Strauss erstmals 13 Patienten, bei denen ein Asthma bronchiale, eine periphere Bluteosinophilie und eine nekrotisierende Vaskulitis mit pulmonalem und renalem Befall vorkamen.

Die drei sequentiellen Phasen des Churg-Strauss-Syndroms sind: die *prodromale*, charakterisiert durch eine atopische Dermatitis, eine allergische Rhinitis und ein allergisches Asthma bronchiale; die *eosinophile*, charakterisiert durch eine Bluteosinophilie und eine eosinophile Infiltration multipler Organe, und schliesslich die *vaskulitische*, charakterisiert durch eine systemische, potentiell lebensbedrohliche Vaskulitis der mittleren und kleinen Blutgefässe.

Neben der typischen Trias allergisches Asthma, Rhinitis und Bluteosinophilie [2] kann das Churg-Strauss-Syndrom als systemische Erkrankung grundsätzlich jedes Organsystem befallen. Am häufigsten die oberen (rezidivierende Sinusitiden, Nasenpolypen) und unteren Atemwege (Asthma in 90–95% der Fälle). In 60% der Fälle findet sich ein Hautexanthem, häufig als palpable Purpura, makulopapulöse oder hämorrhagische Läsionen, sowie dolente kutane und subkutane Knötchen. Das Churg-Strauss-Syndrom gehört formell zusammen mit dem Morbus Wegener und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden – bei der Hälfte der Fälle mit renalem Befall [3]. Beim Herz-Kreislauf-System kann sich eine Beteiligung als Perikarditis (32%), Herzinsuffizienz (47%), Koronaritis mit Myokardinfarkt und Herztod manifestieren [4]. Der gastrointestinale Befall äussert sich als eosinophile Gastroenteritis und/oder Kolitis mit diffusen abdominalen Beschwerden (60%), Durchfall (33%) und Blutungen (18%) aus dem Gastrointestinaltrakt [5]. Bis zu 75% der Patienten entwickeln im Verlauf der Krankheit eine Mononeuritis multiplex. Eine symmetrische oder asymmetrische Polyneuro-

pathie sowie eine Hirnblutung oder zerebrovaskuläre Ischämie kommen nicht selten vor.

Eine verzögerte Diagnosestellung wegen eines isolierten Organbefalls oder eines durch Steroidtherapie protrahierten oligosymptomatischen Verlaufs ist relativ häufig. In bis zu 40% der Fälle finden sich eine periphere Bluteosinophilie, ein langjähriges Asthma bronchiale und radiologisch flüchtige, bilaterale fleckförmige periphere Infiltrate vor Ausbruch der Erkrankung [1]. Typisch ist die zunehmende Schwierigkeit, das Asthma einzustellen. Im Labor gibt es keine spezifischen Marker für das Churg-Strauss-Syndrom. Eine periphere Bluteosinophilie ist charakteristisch, wird aber häufig durch die Steroidtherapie maskiert. Bei fehlender peripherer Bluteosinophilie ist eine eosinophile Infiltration biotisch häufig anzutreffen.

Die Lungenfunktion zeigt eine Obstruktion mit verminderter Diffusionskapazität, und die bronchoalveoläre Lavage (unter anderem zum Ausschluss einer Infektion) zeigt eine ausgeprägte Eosinophilie. Für die Diagnose eines pulmonalen Befalles ist eine thorakoskopische Gewebentnahme einer transbronchialen Lungenbiopsie vorzuziehen [6]. Im übrigen soll das am meisten durch die Krankheit befallene Organ vorzugsweise biopsiert werden.

Das *American College of Rheumatology* hat zur Diagnosestellung des Churg-Strauss-Syndroms folgende sechs Kriterien definiert: ein langjähriges Asthma bronchiale, eine Bluteosinophilie >10%, eine Mono- oder Polyneuropathie, transiente Lungeninfiltrate auf dem Thoraxbild, eine chronische Rhinosinusitis sowie eine Organbiopsie mit typischer perivaskulärer eosinophiler Infiltration. Wenn mindestens vier der oben erwähnten Kriterien erfüllt werden, besteht mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 99,7% ein Churg-Strauss-Syndrom [7].

Das Churg-Strauss-Syndrom wird mit Kortikosteroiden (0,5–1,5 mg/kg/d) behandelt, bei Multiorganbefall (Herz, Nieren, ZNS) mit höherer Dosierung. Die Therapie soll initial mindestens 6 bis 12 Wochen dauern. Bei Therapieresistenz oder fulminantem Verlauf haben folgende Therapieoptionen kombiniert mit Kortikosteroiden Wirkung gezeigt: Cyclophosphamid, Azathioprin, intravenöse Immunglobuline oder Alpha-Interferon. Plasmapheresen zeigten in einer Meta-Analyse keine Wirkung.

Ohne Therapie weist das CSS eine Gesamtmortalität von 50% innerhalb der ersten drei Monate auf. Sie kann durch die Kortikosteroidtherapie – abhängig von der Zahl der neben den Lungen befallenen Organen – erheblich verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei alleinigem Lungenbefall 88%, bei zusätzlichem Befall eines Organsystems 74% und bei zusätzlichem Befall von drei Organsystemen 54% [8].

Fazit: Bei Patienten mit Anzeichen einer systemischen Erkrankung, mit zunehmend therapie-

refraktärem Asthma, mit einer chronischen Rhinosinusitis sowie mit einer ausgeprägten Bluteosinophilie ist die seltene Möglichkeit eines Churg-Strauss-Syndroms in Betracht zu ziehen.

Zur raschen Diagnosesicherung soll das hauptsächlich befallene Organ biopsiert werden als Basis für eine sofort einzuleitende und genügend lange dauernde Steroidtherapie.

Literatur

- 1 Lanham, JG, Elkon, KB, Pusey, CD, Hughes, GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
- 2 Guillevin, L, Cohen, P, Gayraud, M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
- 3 Clutterbuck, EJ, Evans, DJ, Pusey, CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5: 161-7.
- 4 Hasley, PB, Follansbee, WP, Coulehan, JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: Report of a case and review of the literature. *Am Heart J* 1990;120:996-9.
- 5 Fraioli, P, Barberis, M, Rizzato, G. Gastrointestinal presentation of Churg Strauss syndrome. *Sarcoidosis* 1994;11:42-5.
- 6 Allen, JN, Davis, WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423-38.
- 7 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.
- 8 Guillevin, L, Lhote, F, Gayraud, M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28.

Korrespondenz:
Dr. med. Max Kuhn
Leitender Arzt für Pneumologie
Kantonsspital
Loëstrasse 170
CH-7000 Chur
max.kuhn@scag.gr.ch