

# Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

## Stellenwert der Muskelbiopsie

Matthias Frasnelli<sup>a</sup>, Martin Krause<sup>a</sup>, Carlo Moll<sup>b</sup>, Adrian Forster<sup>d</sup>, Robert Thurnheer<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pneumologie, Department Innere Medizin, <sup>b</sup> Institut für Pathologie, <sup>c</sup> Ambulante Medizinische Diagnostik, Kantonsspital, Münsterlingen;

<sup>d</sup> Klinik St. Katharinental, Diessenhofen

### Einleitung

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, vormals Churg-Strauss-Syndrom) gehört neben der Granulomatose mit Polyangiitis (MPA, vormals Wegener-Granulomatose) und der mikroskopischen Polyangiitis (GPA) zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und ist durch ein schweres, spät beginnendes Asthma bronchiale, eine Hypereosinophilie, eine disseminierte nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgrossen Gefässe und den Nachweis von Granulomen, sowohl in der Gefässwand als auch extravaskulär, charakterisiert [1]. Als systemische Erkrankung kann die EGPA verschiedene Organsysteme betreffen. Neben unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust und Fieber (45–100%) sind die unteren Atemwege (Asthma bronchiale [95–100%]), die oberen Atemwege (Rhinosinusitis, Polypen [10–83%]) und das Lungenparenchym (27–77%) am häufigsten befallen, gefolgt von Mononeuritis multiplex (63–92%), kutanen Manifestationen (21–48%) sowie kardialer, gastrointestinaler, zentralnervöser und renaler Mitbeteiligung [2]. Myalgien treten in etwa 40–50% der Fälle während der vaskulitischen Phase auf [2]. Nach der erstmaligen Beschreibung 1951 wurden zusätzliche Kriterien definiert, die eine klinische Klassifikation der EGPA ermöglichen, ohne auf einen zwingenden histologischen Nachweis angewiesen zu sein (Lanham-Kriterien, ACR-Kriterien, Chapel-Hill-Definition). So zeigen sich z.B. bei Vorliegen von mindestens 4 der ACR-Kriterien eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 99,7% für das Vorliegen einer EGPA. Eine Bluteosinophilie, hohe IgE-Titer und ein Nachweis der gegen MPO gerichteten p-ANCA (in 40–70% der Fälle) sind die häufigsten charakteristischen Laborbefunde.

Der biopsische Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen und mittelgrossen Gefässe, einer granulomatösen Entzündung der Gefässwand oder des Bindegewebes und einer Gewebseosinophilie trägt in unklaren Fällen zur Diagnosestellung bei [1].


Das gleichzeitige Auftreten aller drei histologischen Merkmale ist jedoch selten [3, 4]. Oft ist es schwierig, eine geeignete Stelle für eine Gewebeentnahme zu finden, insbesondere beim Fehlen kutaner Läsionen.

In einer prospektiven Studie mit 342 Patienten mit Polyarteriitis nodosa und EGPA wurde ein 5-Faktor-Score entwickelt, welcher die Prognose abschätzen kann und dadurch eine Entscheidungshilfe für die Art der immun-suppressiven Therapie darstellt [5].

### Fallbeschreibung

Ein 64-jähriger Mann mit seit mehreren Jahren bekanntem Asthma bronchiale und rezidivierenden Rhinosinuitiden stellte sich wegen gehäufter Infektexazerbationen in den letzten Monaten sowie neu aufgetretenen abendlichen Fiebers bis 38 °C, eines Gewichtsverlusts von 1½ kg, eines Erschöpfungszustands, einer Inappetenz und deutlich verminderter kardiopulmonaler Belastbarkeit im pneumologischen Ambulatorium vor. Der Auskultationsbefund der Lungen und des Herzens war unauffällig. In der Lungenfunktion fand sich lediglich eine leicht eingeschränkte Erstsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub> = 83% Soll) mit starken Hustenartefakten. Die laborchemischen Untersuchungen ergaben ein erhöhtes CRP (46 mg/l) und ein erhöhtes Gesamt-IgE (737 kU/l); das Serum-Kreatinin war normal (85 µmol/l). Im Differentialblutbild fanden sich eine Leukozytose (20,5 × 10<sup>9</sup>/l) und eine stark erhöhte Eosinophilenzahl (11,2 × 10<sup>9</sup>/l). Der Urin-Status war unauffällig. Das Thoraxröntgenbild war frei von Infiltraten und Ergüssen, das Herz normal gross. Wegen eines kürzlich zurückliegenden Auslandsaufenthaltes am Bosphorus und leichter Diarrhoe erfolgte eine gastroenterologische Abklärung, welche keine Hinweise auf eine Parasiteninfektion ergab. Nach Einleitung einer systemischen Steroidtherapie mit Prednison 40 mg/Tag klagte der Patient in der Folgekontrolle nach 14 Tagen neu über Kieferschmerzen beim Kauen, welche z.B. jeweils beim Verzehr der zweiten Hälfte eines Nussgipfels auftraten, und über Schmerzen der Beine, insbesondere der Oberschenkelrückseiten, nach einer Gehstrecke von knapp 200 m. Ruheschmerzen der Muskulatur wurden nicht angegeben. Es bestanden weiterhin Leistungsintoleranz, Adynamie und abendliche subfebrile Temperaturen. Lediglich der Husten sprach auf die Steroidbehandlung an. Die Muskelkraft war normal. Die CK (70 U/l) und ASAT (17 U/l) waren nicht erhöht. Der Rheumafaktor und die ANA waren negativ. Hingegen wiesen ein grenzwertiger ANCA-Titer von 20 (Norm <20) in der Immunfluoreszenz und eindeutig erhöhte MPO-ANCA von 24 E/l (Norm <5 E/l) auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis hin. Ein MR-Angiogramm stellte die Becken- und Beinarterien unauffällig dar, insbesondere ohne Hinweise auf Stenosen oder Aneurysmen. Eine Duplex-Untersuchung der hirnversorgenden Arterien ergab ebenfalls Normalbefunde. Ein CT der Nasennebenhöhlen zeigte geringe Schleimhautschwellungen ohne Spiegelbildung. Die

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Echokardiographie war unauffällig. Eine Knochenmarksuntersuchung (Biopsie und Aspirat) zeigte bei unauffälliger Zytogenetik lediglich reaktive Veränderungen. Bei nur 3/4 der ACR-Klassifikationskriterien für eine EGPA erfolgte trotz unauffälligem ENMG eine Muskelbiopsie des M. vastus lateralis links, welche eine punktuell ausgeprägte granulomatöse Vaskulitis kleiner und mittelgrosser Gefässe mit epitheloidzelliger Reaktion und assoziierter Eosinophilie, vereinbar mit einer EGPA, ergab (Abb. 1 ). Die Steroiddosis wurde auf 1,5 mg/kg (100 mg/Tag) erhöht mit sofortigem und dauerhaftem Verschwinden der Kiefer- und Beinclaudicatio. Bei 0 Punkten im 5-Faktor-Score [5] wurde gewagt, auf eine mit Cyclophosphamid kombinierte immunsuppressive Behandlung zu verzichten. Nach 9 Monaten, unter Prednison 12,5 mg täglich, fanden sich eine normale Lungenfunktion, eine Gehstrecke von

600 m im 6-Minuten-Gehtest und ein normales Blutbild. Allerdings traten im Verlauf an den Fingern I–III rechtsbetont eine diskrete Extensionsschwäche und eine Hypalgesie und Hypästhesie auf, welche als milde distale asymmetrische sensomotorische Neuropathie interpretiert wurde.

## Kommentar

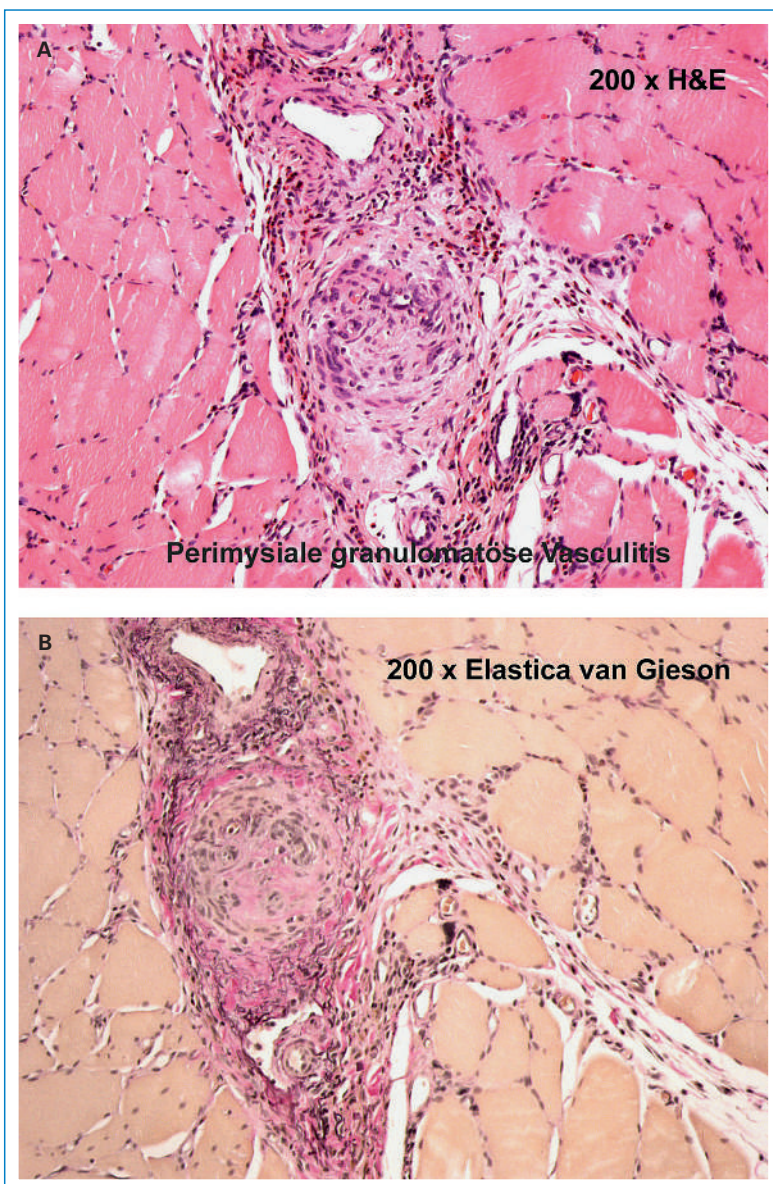
Die Diagnose einer EGPA kann im Idealfall allein klinisch gestellt werden. Erstmanifestationen mit hoher Inzidenz sind Asthma bronchiale, Fieber und Hautbefall. Eine Eosinophilie ist typischerweise vorhanden. Die Prävalenz von perinukleären bzw. MPO-ANCA bei der EGPA liegt zwischen 40 und 70%. Oft jedoch werden die diagnostischen Kriterien nicht erfüllt und der histologische Nachweis einer Vaskulitis wäre vor Beginn einer hochdosierten und langdauernden immunsuppressiven Therapie wichtig. Idealerweise bietet sich eine klinisch sichtbare Hautmanifestation als Entnahmestelle für die Biopsie an. Biopsien der inneren Organe sind potentiell mit Komplikationen behaftet, weswegen die Möglichkeit einer Nerven- und noch weniger belastenden Muskelbiopsie ebenso erwogen werden sollte.

Die Mononeuritis multiplex ist die häufigste neurologische Manifestation (66–94%), gefolgt von diffusen peripheren Neuropathien (29–33%). Asymmetrische und symmetrische Polyneuropathien entwickeln sich meist erst im Verlauf. Die sensiblen Ausfälle sind in der Regel auf die Extremitäten limitiert. Motorische Ausfälle treten meistens distal betont auf, korrespondierend zu den sensiblen Ausfallsarealen. Eine Mononeuritis multiplex oder sensomotorische Neuropathie ist prognostisch ungünstig. In unserem Fall trat im Verlauf eine milde distale asymmetrische sensomotorische Neuropathie auf. Dies zeigt, dass die Monotherapie mit Steroiden nur knapp genügend war. Pathologische Nervenaktionspotentiale (sensibel, motorisch) sind in 89% am N. suralis, in 71% am N. tibialis und 62% am N. medianus nachweisbar. Histologische Veränderungen finden sich jedoch nur in 29–54% der Nervenbiopsien. Eine Kombination von Muskel- und Nervenbiopsie führt angeblich zu keiner besseren diagnostischen Ausbeute als eine alleinige Nervenbiopsie.

Die Suralis-Biopsie liefert gemäss einer retrospektiven Untersuchung in 36% eine definitive und in 62% eine mögliche Vaskulitis-Diagnose. Als häufigste Folgen der Suralis-Biopsie werden postoperative Schmerzen (29%), Dysästhesien (29%) und Parästhesien (38%) genannt. Falls sich eine Neuropathie klinisch oder neurographisch nicht zeigen lässt, wird die Nervenbiopsie nicht empfohlen. Die elektrophysiologische Untersuchung liefert mehr pathologische Befunde als klinisch vermutet und kann in der Entscheidung zu einer Biopsie helfen.

Eine Muskelbeteiligung bei systemischen Vaskulitiden verläuft meist subklinisch und ihre Häufigkeit ist wenig untersucht. Insbesondere scheinen die bei den systemischen Vaskulitiden häufigen Myalgien nicht mit einem Muskelbefall zu korrelieren.

Verschiedene Fallstudien zeigen eine sehr unterschiedliche Häufigkeit positiver Biopsie-Resultate am Skelett-



**Abbildung 1**

In der HE-Färbung (**A**) erkennt man die granulomatöse Komponente der Kleingefässvaskulitis (kleine perimysiale Arterien und Venen; **B**, EvG) mit ausgesprochener Eosinophilie (**A**, HE). Der Destruktion des einen Lumens ist bereits eine kleine Rekanalisation gefolgt. Die Muskulatur zeigt fokale ischämische Läsionen (nicht abgebildet).

muskel (8–69% der Fälle). In der grossen Studie von Guillevin et al. mit 96 EGPA-Patienten wurde bei 48% von 48 entnommenen Muskelbiopsien eine Vaskulitis gefunden. In einer japanischen Fallserie mit 18 EGPA-Patienten konnten in 40% der Muskelbiopsien eine Vaskulitis und eine extravaskuläre Eosinophilie und in 20% der Muskelbiopsien eine granulomatöse Entzündung nachgewiesen werden [6].

Die Häufigkeit positiver Muskelbiopsien bei muskulär asymptomatischen Patienten mit EGPA ist nicht bekannt. Welche Lokalisationen für die Biopsieentnahme am besten geeignet sind, ist ebenfalls nicht untersucht. Die meistgenannten Entnahmestellen für Biopsien sind der M. peroneus brevis und der M. quadriceps femoris. Leider ist auch nicht bekannt, ob sich mittels MRI die vaskulitisch befallenen Areale im Muskel lokalisieren lassen und dadurch die Sensitivität der Muskelbiopsie erhöht werden könnte.

Besonders an unserem Fall war, dass nicht nur eine Claudicatio der Beine, sondern auch eine Claudicatio masticatoria bestand. Beides ist bei systemischen Vaskulitiden eine Rarität, und ein simultanes Auftreten wurde bei einer EGPA und auch anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden bislang noch nie beschrieben.

Nachdem sich mit den bildgebenden Untersuchungen keine Hinweise auf einen Befall grosser Arterien ergeben hatten, war es naheliegend, einen vaskulitischen Befall kleiner Muskelgefässe zu vermuten und deswegen eine Biopsie durchzuführen. Eine Muskelbiopsie kann auch

bei muskulär asymptomatischen Patienten sehr nützlich zur Sicherung der Diagnose einer systemischen Vaskulitis sein und sollte deswegen im klinischen Alltag wohl häufiger durchgeführt werden, auch wenn keine Myalgien bestehen und die EMG normal ist.

---

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Robert Thurnheer  
 Chefarzt Ambulante Medizinische Diagnostik  
 Kantonsspital  
 CH-8596 Münsterlingen  
[robert.thurnheer\[at\]stgag.ch](mailto:robert.thurnheer[at]stgag.ch)

---

#### Literatur

- 1 Churg AS, L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27:277–301.
- 2 Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine.* 1999;78:26–37.
- 3 Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 1999;122(Pt 3):427–39.
- 4 Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21:911–47.
- 5 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.
- 6 Shimoi T, Shojima K, Murota A, Takizawa Y, Maruyama J, Setoguchi K. Clinical and pathological features of Churg Strauss syndrome among a Japanese population: a case series of 18 patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:61–70.