

Acute neuropathie in het kader van het churg-straussyndroom

Acute neuropathy in the context of Churg-Strauss syndrome

R. Van Looveren, F. Debruyne

Samenvatting

Het churg-straussyndroom is een zeldzame systeemvasculitis die zich frequent manifesteert als een vasculitisneuropathie. Dit artikel beschrijft de huidige kennis over de pathofysiologie en gaat dieper in op de kliniek, noodzakelijke diagnostische onderzoeken en de behandeling aangezien een vroegtijdige diagnose een groot verschil kan betekenen in de prognose van de patiënt.

(*Tijdschr Neurol en Neurochir* 2012;113:245-50)

Summary

The Churg-Strauss syndrome is a rare systemic vasculitis that frequently manifests as a vasculitic neuropathy. This article describes the current knowledge of the pathophysiology, clinical presentation, necessary diagnostic investigations and treatment, because an early diagnosis can change the prognosis of the patient radically.

Inleiding

Een vasculitis is een aandoening gekenmerkt door ontsteking van de wand van de bloedvaten. Men spreekt van een systemische vasculitis wanneer de vasculitis zich op verscheidene plaatsen in het lichaam manifesteert. Elk orgaan of weefsel in het lichaam kan aangetast worden, inclusief de perifere zenuwen. Zo ontstaat er bij aantasting van de vasa nervorum, die voorkomen in het epineurium van de zenuw, meestal een kritische ischemie ter hoogte van de perifere zenuwen wat resulteert in een vasculitisneuropathie.^{1,2} Een vasculitisneuropathie kan systemisch

of non-systemisch zijn. De systemische vasculitisneuropathie wordt onderverdeeld in primaire vormen en secundaire vormen (zie *Tabel 1*).^{3,4}

In ongeveer 15% van de gevallen van vasculitisneuropathie gaat het om een non-systemische vasculitisneuropathie. Hierbij is er geen klinische, biochemische of radiologische evidentie voor een non-neuromusculaire aantasting, andere etiologie of systeemziekte die voorbeschikt voor vasculitis.

Auteurs: mw. dr. R. Van Looveren, aios Neurologie, Universitair Ziekenhuis Leuven, België, dhr. dr. F. Debruyne, neuroloog, GZA Ziekenhuizen, Antwerpen, België.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. F. Debruyne, Sint-Vincentiusziekenhuis, afdeling Neurologie, Sint-Vincentiusstraat 20, 2018 Antwerpen, België, tel. +31 (0)3 285 29 76, e-mailadres: frederik.debruyne@gza.be.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: churg-straussyndroom, mononeuritis multiplex, vasculitis.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, mononeuritis multiplex, vasculitis.

Ontvangen 20 maart 2012, geaccepteerd 26 juli 2012.

Tabel 1. Classificatie van systemische vasculitisneuropathie.

primaire systemische vasculitisneuropathie	secundaire systemische vasculitisneuropathie
<ul style="list-style-type: none"> — churg-straussyndroom — polyarteritis nodosa — wegenergranulomatose — microscopische polyangiïtis — cryoglobulinemie — henoch-schönleinpurpura 	<ul style="list-style-type: none"> — 'connective tissue disease': reumatoïde artritis, systeem lupus erythematosus, sjögrensyndroom — infectie: hepatitis B en C, hiv, CMV, parvovirus B19 — maligniteiten: non-hodgkinlymfoom, kleincellig longcarcinoom, gastro-intestinale carcinomen — andere: diabetes mellitus, sarcoïdose, medicamenteus
hiv=humana immunodeficiëntievirus, CMV=cytomegalovirus	

Het churg-straussyndroom (CSS) is een zeldzame, primaire systemische vasculitis die de kleine en middelgrote bloedvaten aantast. De prevalentie wordt geschat tussen de 2,4 en 6,8 per 1.000.000 patiënten per jaar.⁵

De meest typische klinische presentatie van CSS is het voorkomen van vasculitismanifestaties bij een patiënt die gekend is met allergische rinitis, polyposis nasi en astmaklachten op latere leeftijd. De astmaklachten gaan de vasculitissymptomen meestal vijf tot tien jaar vooraf. Algemene symptomen (bijvoorbeeld koorts of gewichtsverlies), mononeuritis multiplex en/of necrotiserende cutane purpura zijn de meest frequente manifestaties bij het ontstaan van de vasculitis, in combinatie met verhoogde eosinofilie en inflammatoire parameters. Ook een groot deel van de patiënten heeft vlokkerige infiltraten in de longen.⁶

De aandoening komt even frequent voor bij mannen als bij vrouwen, en kan zich presenteren op elke leeftijd, met een gemiddelde beginleeftijd van 40 jaar. Van alle antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA)-gerelateerde vasculitiden is CSS het meest waarschijnlijk om zich te manifesteren als een vasculitisneuropathie.^{7,8}

Churg-straussyndroomgerelateerde neuropathie

Door de zeldzaamheid van CSS zijn er weinig prospectieve studies die specifiek handelen over CSS-geassocieerde neuropathie.

Bij het CSS komt aantasting van het perifere zenuw-

stelsel voor bij 50-78% van de patiënten. Aantasting van het centraal zenuwstelsel is veel minder waarschijnlijk, maar aantallen variëren behoorlijk in de verschillende studies (6-39%).⁹

De pathogenese van CSS-gerelateerde neuropathie is nog niet volledig opgehelderd. De verschillende klinische en histologische fenotypes van CSS die geassocieerd zijn met de aan- of afwezigheid van anti-myeloperoxidase (anti-MPO)-autoantilichamen doen de mogelijkheid van een verschillend pathogeen patroon vermoeden.¹⁰ Recent vonden Oka et al. dat de aanwezigheid van ANCA opmerkelijk geassocieerd was met fibrinoïde necrose van de vasa nervorum en anderzijds werd massieve epineurale infiltratie door eosinofielen vaak gezien bij ANCA-negatieve patiënten.^{10,11} Samenvattend liggen mogelijk twee verschillende pathogene mechanismen aan de basis van CSS-gerelateerde neuropathie. Enerzijds ANCA-gerelateerde fibrinoïde necrose van bloedvaten en anderzijds extravasculaire eosinofiele infiltraten die vooral gezien worden bij ANCA-negatieve CSS. In het laatste geval zouden toxische inflammatoire mediators van de eosinofielen zenuwbeschadiging veroorzaken.¹¹

De klinische kenmerken van een systemische vasculitisneuropathie bestaan uit acuut tot subacuut ontstaan van pijnlijke sensorische of sensorimotorische stoornissen. Een traag progressieve neuropathie is dus niet typisch voor CSS. De duur van het ontstaan van de neuropathie tot maximale aantasting bedraagt bij de meeste patiënten een aantal dagen tot een paar

Tabel 2. Criteria van het 'American College of Rheumatology' 1990 voor de classificatie van het churg-straussyndroom.¹

1. astma
2. eosinofilie >10%
3. mono- of polyneuropathie
4. vluchtige longinfiltraten
5. sinusitis
6. biopsie: extravasculaire eosinofielen
Voor classificatiedoelinden kan gesteld worden dat een patiënt lijdt aan het churg-straussyndroom indien ten minste vier van de zes criteria aanwezig zijn (sensitiviteit: 85%, specificiteit: 99,7%).

weken.^{2,7} De meest voorkomende presentaties zijn die van een mononeuritis multiplex of asymmetrische polyneuropathie.^{7,12}

Diagnose

Het stellen van de diagnose bij CSS is een uitdaging. Geen enkele van de ziektekenmerken is op zichzelf pathognostisch en de ziekte verloopt vaak in fasen, met variërende klinische en pathologische bevindingen.¹³ Dit leidt soms tot een laattijdige diagnose en een onnodige vertraging van de adequate therapie. In het bijzonder op neurologisch vlak is snel starten van de behandeling cruciaal. De classificatiecriteria van de 'American College of Rheumatology' (ACR) worden het meest gebruikt (zie *Tabel 2*).^{1,13}

De mogelijkheid van het bestaan van CSS moet overwogen worden bij het ontstaan van een (sub) acute polyneuropathie of mononeuritis multiplex in combinatie met gekend astma, eosinofilie, longinfiltraten, sinusitis of aanwezigheid van extravasculaire eosinofielen in het biopst.

Biochemisch bestaan er geen specifieke testen voor CSS. Men treft eosinofilie (meestal 5.000-9.000 eosinofielen/microliter) aan. Waarden groter dan 1.500 cellen per microliter of groter dan 10% van de totale waarde van de witte bloedcellen zouden moeten aanzetten tot overweging van CSS.⁴ Bij ongeveer 75% van de patiënten is de waarde van immunoglobuline E verhoogd.¹⁰ Een versnelde sedimentatie van

de rode bloedcellen alsook verhoogde waarde van C-reactieve proteïne worden typisch waargenomen.¹ ANCA's, meestal p-ANCA's, zijn aanwezig bij slechts 40% van de patiënten.¹³ Verdere laboratoriumtesten zijn vooral nuttig om orgaanaantasting aan te tonen en om andere aandoeningen uit te sluiten.

Wanneer CSS zich klinisch manifesteert als een neuropathie zijn elektrodiagnostische testen noodzakelijk om het vermoeden te versterken van een vasculitisneuropathie of bij het selecteren van een zenuw voor biopsie. Karakteristieke bevindingen van vasculitisneuropathie zijn acuut tot subacuut axonaal verlies van sensorische en motorische zenuwvezels, meestal met een fragmentarische, multifocale distributie. Niet alleen zenuwen die klinisch aangetast zijn moeten zenuwgeleidingstesten ondergaan. Ook zenuwen die klinisch onaangetast lijken, kunnen subklinisch aangetast zijn.^{7,14}

Een zekerheidsdiagnose wordt meestal verkregen door biopsie van aangetaste weefsels. Histopathologisch kenmerkt CSS zich door necrotiserende vasculitis van de kleine bloedvaten, extravasculair gelegen necrotiserende granulomen, alsook eosinofiele infiltratie van de bloedvaten en organen.^{10,13} De voorspellende waarde van een weefselbiopsie is proportioneel aan de klinische evidentie van betrokkenheid van het betreffende weefsel. Aangezien vasculitis vaak focaal of segmentair is, kunnen afwijkingen ook gemist worden. Daarom leidt biopsie alleen slechts zelden tot een diagnose en dienen de resultaten in de gehele klinische context geïnterpreteerd te worden. Een open longbiopst is de gouden standaard voor de diagnosestelling. Extrapulmonaal worden de meeste laesies teruggevonden in het gastro-intestinaal stelsel, de milt, het hart, de nieren of de huid.¹⁰

Wanneer CSS zich echter manifesteert als een vasculitisneuropathie is de gouden standaard voor diagnose een zenuwbiopsie (n. suralis of n. peroneus superficialis).^{14,15} De sensitiviteit van zenuwbiopsie bedraagt maximaal 60% en is afhankelijk van verschillende factoren waaronder selectie van de zenuw en timing. Om de lage sensitiviteit van zenuwbiopsie te verhogen, stellen een aantal auteurs voor om gecombineerde zenuw-spierbiopsten van de n. peroneus superficialis met een stukje ipsilaterale m. peroneus brevis uit te voeren. Dit omdat bij vasculitisneuropathie de



Figuur 1. Zenuw-spiersbiopsie met fibrinoïde necrose van de vaatwand (ster) en omgevend eosinofiel infiltraat (pijlpunten).¹⁷

n. peroneus frequenter wordt aangetast dan de n. suralis en omdat ook de bloedvaten in de spieren vaak aangetast zijn.^{7,14,15} Indien een biopsie van een ander weefsel dan zenuwweefsel de diagnose van vasculitis ondersteunt, is een zenuwbiopsie niet noodzakelijk meer (zie *Figuur 1*).¹⁶

Een mogelijk toekomstige ontwikkeling is het verrichten van huidstansbiopsie, een veel minder belastende ingreep. Recent onderzoek toonde aan dat er bij patiënten met vasculitisneuropathie met motorische en sensorische stoornissen een significante afname is van het aantal intra-epidermale zenuwvezels. Of een huidbiopsie inderdaad gebruikt kan worden bij het stellen van de diagnose vasculitisneuropathie zal nog verder onderzocht moeten worden.^{18,19}

Thoraxradiografie kan asymptomatische infiltraten aantonen. Electrocardiogram en echocardiogram kunnen subklinische hartaantasting aantonen. De kliniek dicteert welke andere tests of consulten aangewezen zijn zoals longfunctietesten of broncheo-alveolaire lavage.

Behandeling

De five factor-score (FFS) wordt routinematig gebruikt door klinici om de ernst van de aandoening in te schatten, en op die manier de behandeling te

Tabel 3. Prognostische factoren volgens de five factor-score (FFS) (1996).¹⁹

1. proteïnurie > 1g/dag
2. creatininespiegel > 140 µmol/l
3. cardiomyopathie
4. gastroïntestinale aantasting
5. aantasting van het centraal zenuwstelsel
Bij FFS=0, 1, ≥ 2 is de respectievelijke vijfjaarsmortaliteit 12%, 26% en 46%

bepalen.²¹ In 2009 werd deze score herzien door Guillevin et al.²² In deze score is echter aantasting van het perifeer zenuwstelsel niet opgenomen (zie *Tabel 3*).

Patiënten met FFS=0 kunnen initieel behandeld worden met corticosteroiden in monotherapie, aangezien hiermee remissie bereikt wordt bij meer dan 90% van de patiënten. Zodra de ziektemanifestaties onder controle zijn, kunnen de corticosteroiden afgebouwd worden over 12-18 maanden. In geval van falen van de behandeling, alsook bij terugval, is additie van een immunosuppressivum vereist.²³

Bij patiënten met FFS≥1 moet systematisch gestart worden met een inductiebehandeling waarbij corticosteroiden geassocieerd worden met immunosuppressiva, meestal cyclofosfamide. Gezien de toxiciteit van cyclofosfamide wordt meestal na remissie overgeschakeld op een onderhoudsbehandeling met het minder toxische azathioprine (of eventueel methotrexaat), terwijl corticoiden progressief afgebouwd worden. De optimale duur van de onderhoudstherapie is nog niet bekend, maar de volledige duur van de inductie- en onderhoudsbehandeling moet minstens 18-24 maanden bedragen.^{6,21} Enkele onderzoekers bepleiten het gebruik van cyclofosfamide ook bij patiënten met ernstige mononeuritis multiplex om afwijkingen te voorkomen of te reduceren, zelfs al wordt perifere zenuwaantasting niet opgenomen in de FFS.^{13,24,25} Op dat gebied is nader onderzoek noodzakelijk.

Intraveneuze immunoglobulines, interferon- α , mepolizumab, infliximab, omalizumab of rituximab lijken potentiële kandidaten voor toekomstige therapie, maar aanvullend onderzoek is hiervoor nog vereist.^{6,21}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. In het geval van een acute tot subacute mononeuritis multiplex of asymmetrische polyneuropathie bij een patiënt met eosinofilie en astma, dient aan de mogelijkheid van een CSS gedacht te worden.
2. Een zekerheidsdiagnose wordt meestal verkregen door middel van een biopsie van de n. suralis of n. peroneus superficialis, tenzij een biopsie van een ander weefsel de diagnose van vasculitis bevestigt.
3. Een snelle diagnose is gewenst om snel een behandeling te kunnen starten en zo irreversibele zenuwbeschadiging te beperken of te vermijden.

Prognose

De prognose van CSS is over het algemeen vrij goed, en vooral sterk verbeterd in de laatste decennia. Bij meer dan 80% kan snelle remissie worden bereikt, bij 15-40% van de behandelde patiënten wordt echter terugval gezien. De vijfjaarsoverleving bedraagt ongeveer 90%.¹⁰

Hattori et al. beschreven dat functioneel herstel van CSS-gerelateerde perifere zenuwaantasting slechts voorkomt bij iets meer dan de helft van de patiënten.¹⁹ De initiële aantasting van het perifere zenuwstelsel verbetert gewoonlijk, maar sequellen van axonale zenuwschade persisteren.^{2,9,20} De neuropathische pijn echter waaraan het merendeel van de patiënten met CSS-gerelateerde neuropathie initieel lijdt, vermindert in de regel wel snel na het opstarten van de immunosuppressieve therapie. De kans op terugval van neuropathie is laag, namelijk 7% op 6,3 jaar.⁹

Conclusie

Het CSS is een zeldzame systeemvasculitis die zich frequent manifesteert als een vasculitisneuropathie. Meestal betreft het een acuut tot subacuut ontstaan van een pijnlijke mononeuritis multiplex of asymmetrische polyneuropathie. Een zekerheidsdiagnose van een vasculitisneuropathie wordt verkregen door middel van een zenuwbiopsie, tenzij een biopsie van een ander weefsel de diagnose van vasculitis bevestigt. De prognose op neurologisch vlak is op zich goed, op voorwaarde dat een behandeling met corticosteroiden of immunosuppressiva tijdig gestart wordt zodat irreversibele zenuwschade wordt voorkomen.

Referenties

1. Vanderschueren S, Knockaert D, Blockmans D. Diagnose van vasculitis: waarde van criteria en tests. Tijdschr Geneesk 2008;64(21):1094-100.
2. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, et al. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. Eur J Neurol 2010;17(4):582-8.
3. Luzia S, Ligia S, Georgina T et al. Vasculitic neuropathy. Acta Reumatol Port 2011;36:102-9.
4. Watts RA, Scott DG. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009;23(3):429-43.
5. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. Lancet 2003;361(9357):587-94.
6. Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. Discov Med 2010;9(46):243-52.
7. Schaublin GA, Michet CJ, Dyck PJ et al. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. Lancet Neurol 2005;4(12):853-65.
8. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. Thorax 2000;55(10):870-7.
9. Nakamura M, Yabe I, Yaguchi H, et al. Clinical characterization and successful treatment of 6 patients with Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. Clin Neurol Neurosurg 2009;111(8):683-7.
10. Pagnoux C, Guilpain P, Guillemin L. Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol 2007;19(1):25-32.
11. Oka N, Kawasaki T, Matsui M, et al. Two subtypes of Churg-Strauss syndrome with neuropathy: the roles of eosinophils and ANCA. Mod Rheumatol 2011;21(3):290-5.
12. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. Lancet 2004;363(9427):2151-2161.
13. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23(3): 355-366.
14. Finsterer J. Systemic and non-systemic vasculitis affecting the peripheral nerves. Acta Neurol Belg 2009;109(2):100-3.
15. Hilton DA, Jacob J, Househam L et al. Complications following sural and peroneal nerve biopsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(11):1271-2.
16. Schaublin G, Michet C, Dyck J et al. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. Lancet Neurol 2005; 4:853-65.

17. Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med* 2010;9(46):243-52.
18. Lee JE, Shunt CT, Hsieh SC et al. Skin denervation in vasculitic neuropathy. *Arch Neurol* 2005;62(10):1570-3.
19. Chao CC, Hsieh ST, Shunt CT et al. Skin denervation and cutaneous vasculitis in eosinophilia-associated neuropathy. *Arch Neurol* 2007;64(7):959-5.
20. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999;122:427-39.
21. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(1):21-8.
22. Guillevin L, Pagnoux C, Seror et al. The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):19-27.
23. Ribi 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.
24. Loo KL, Ramachandran R, Chow SK, et al. Mononeuritis in Churg-Strauss syndrome in Asians responding to intravenous cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:251-2.
25. Hoi AY, Morand EF. Churg-Strauss syndrome: the use of cyclophosphamide in mononeuritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:390-1.