

# Diagnose und Therapie der allergischen Granulomatose Churg-Strauss

P. Berlit<sup>1</sup>, B. Storch<sup>1</sup> und H. P. Schmitt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Klinik am Klinikum der Stadt Mannheim und <sup>2</sup>Neuropathologisches Institut der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer, D-6800 Mannheim 1, Bundesrepublik Deutschland

## Diagnosis and Therapy of Allergic Granulomatosis (Churg-Strauss-Syndrome)

**Summary.** Three cases of allergic granulomatosis (Churg-Strauss syndrome) are reported. The patients all presented 2–10 years after the onset of pulmonary symptoms with a mononeuritis multiplex, accompanied by sharp pain in the extremities involved. In one patient, the neurological findings improved under treatment with corticoids and cyclophosphamide; the other two patients responded to treatment with thioguanine and cytarabine. In the first patient, the diagnosis was confirmed by a biopsy specimen of the sural nerve.

**Key words:** Churg-Strauss-syndrome – Mononeuritis multiplex – Allergic granulomatosis – Immunosuppressive treatment – Immunovaskulitis

**Zusammenfassung:** Es wird über drei Patienten mit einer allergischen Granulomatose (Churg-Strauss-Syndrom) berichtet. In allen drei Fällen trat 2–10 Jahre nach dem Beginn einer pulmonalen Symptomatik eine Mononeuritis multiplex, begleitet von heftigen Schmerzen in den betroffenen Extremitäten auf. Während in einem Fall sich die neurologischen Ausfälle unter einer Behandlung mit Kortikoiden und Cyclophosphamid besserten, sprachen die beiden anderen Patientinnen erst auf eine Kombinationsbehandlung mit Thioguanin und Cytarabin an. In dem ersten Fall ließ sich die klinische Diagnose durch eine Biopsie aus dem N. suralis bestätigen.

**Schlüsselwörter:** Churg Strauss-Syndrom – Mononeuritis multiplex – Allergische Granulomatose – Immunsuppressive Therapie – Immunvaskulitis

## Einleitung

In der Differentialdiagnose von Krankheitsbildern, die mit den Leitsymptomen Eosinophilie und respiratorischen Symptomen – insbesondere Asthma bronchiale – einhergehen, nimmt die allergische Granulomatose eine wichtige Stellung ein. Das auch nach ihren Erstbeschreibern benannte Syndrom wurde 1951 von Churg und Strauss von der Panarteriitis nodosa abgegrenzt [6]. Pathologisch-anatomisch beschrieben die Autoren eine nekrotisierende Vaskulitis mittlerer und kleinerer Arterien mit perivaskulären entzündlichen überwiegend aus Eosinophilen bestehenden Infiltraten. Vor allem diese

entzündlichen Granulome waren es in Verbindung mit der vermuteten allergischen Genese des Krankheitsbildes, die zur Bezeichnung „allergische Granulomatose“ Anlaß gaben. Bei den Kranken mit Churg-Strauss-Syndrom läßt sich tatsächlich oft eine allergische Diathese in der Vorgeschichte erfassen, ohne daß im Schrifttum bislang eine direkte allergische Auslösung der Vaskulitis nachgewiesen worden ist [3]. In der Regel gehen die respiratorischen Symptome dem Auftreten der eigentlichen Vaskulitis Jahre voraus, wobei dem Intervall Asthma-Vaskulitis eine prognostische Bedeutung zuzukommen scheint [4]. Das typische Syndrom von seiten der Luftwege ist das Asthma bronchiale, jedoch wurden auch rezidivierende Bronchitiden, Rhinitiden und wechselnde pneumonische Infiltrate beim Churg-Strauss-Syndrom beschrieben [2, 5, 6, 10, 17].

Die eigentliche Vaskulitis betrifft vornehmlich das periphere Nervensystem und die Haut in jeweils bis zu 70% der Patienten [1, 3]. Während bei den Hautsymptomen maculopapulöse Veränderungen, Purpura und Einblutungen beschrieben werden, führt der vaskulitische Befall des peripheren Nervensystems zum typischen Bild der Mononeuritis multiplex. Die Klinik ist gekennzeichnet durch ausgesprochen asymmetrisch verteilte schwere Paresen mit entsprechenden Atrophien, wobei aufgrund des diskontinuierlichen Befalles häufig die Muskeleigenreflexe noch relativ gut erhalten sind. Sensible Ausfälle sind immer nachweisbar, treten jedoch gegenüber den motorischen ganz in den Hintergrund. Zu den weiteren typischen Organmanifestationen des Churg-Strauss-Syndroms gehören das Herz und der Gastrointestinaltrakt, die jeweils in bis zur Hälfte der Patienten betroffen sind.

Entscheidend für die Prognose des Krankheitsbildes ist vor allem der frühzeitige Beginn einer ausreichend dosierten Therapie mit Kortikoiden und Zytostatika. Da die klinischen Leitsymptome oft einer Differenzierung innerhalb der Hyper-eosinophilie-Syndrome und der Panarteriitis nodosa-Gruppe nicht ohne weiteres ermöglichen, ist der Kliniker häufig auf biopsische Befunde angewiesen. Im folgenden soll über drei Patienten mit einem Churg-Strauss-Syndrom berichtet werden, bei denen die Diagnose intra vitam gestellt werden konnte. In einem Fall wurde die Diagnose pathologisch-histologisch durch Biopsien aus Nerv und Muskel abgesichert.

## Kasuistiken

*Patientin 1 (M. C., geb. 16.2.24).* Die Patientin erkrankt erstmals im Alter von 50 Jahren an einer asthmoiden Bronchitis,

welche eine intermittierende Behandlung mit Bronchospasmolytika und Kortikoiden erforderlich macht. Im Oktober 1983 erfolgt wegen einer Rhinitis bei Nachweis von Nasenpolypen die operative Entfernung. Im Frühjahr 1984 deutliche Zunahme der respiratorischen Symptomatik mit mehrmonatigem Aufenthalt in einer Lungenfachklinik wegen Asthma bronchiale. Erstmals Ende November 1984 bemerkt die Patientin Mißempfindungen in Form von Ameisenlaufen, Kribbeln im Bereich der Füße, die gefolgt sind von einer rasch aufsteigenden Lähmung der Beine, nachfolgend auch der Hände. Innerhalb von 2½ Wochen entwickelt sich eine hochgradige distal betonte Tetraparese, die zur stationären Aufnahme führt.

Bei der neurologischen Untersuchung besteht eine ausgeprägte asymmetrische schlaffe Tetraparese mit strumpf- bzw. handschuhförmiger Oberflächen- und deutlicher Tiefensensibilitätsstörung. Paralyse der kleinen Handmuskulatur links bei hochgradiger Parese rechts. Paralyse der Handstrecker und des Musculus triceps brachii links; hochgradige Parese der Musculi biceps brachii und brachioradialis rechts. Schwere Paresen der Fuß- und Zehenhebung beidseits, links etwas mehr als rechts, leichte weitgehend symmetrische Parese der Plantarflexion beidseits. Bicepssehnenreflex rechts nicht, Radiusperiostreflex nur angedeutet erhältlich, Tricepssehnenreflex links nicht erhältlich, Achillessehnenreflex beidseits erloschen. Sonstige Muskeleigenreflexe mittellebhaft auslösbar. An den Hirnnerven kein pathologischer Befund.

Bei der internistischen Untersuchung hochgradige Dyspnoe mit grobblasigen Rasselgeräuschen über beiden Lungenflügeln, Pfeifen und Brummen. Nur ungenügende Expektoration bei Hustenattacken. Abdomen weich, Nierenlager frei, keine Miktions- oder Defäkationsstörungen.

Die Röntgenaufnahmen des Thorax zeigen bei altersentsprechendem Herzgefäßband keine Infiltrationen.

Bei den Laborwerten findet sich im Blut eine Eosinophilie von 44% bei einer Leukozytose von 16700. Das Gesamtimmunglobulin E im Serum ist auf 450 U/ml (RIST) erhöht. BKS 5/14 mm n. W. Der lumbal entnommene Liquor ist klar, enthält 3/3 Zellen bei einem Gesamtprotein von 27,2 mg/dl (Albumin 11,5, IgG 2,33 mg/dl); im Sediment bei ansonsten lymphomonozytärem Zellbild 3 eosinophile Granulozyten nachweisbar.

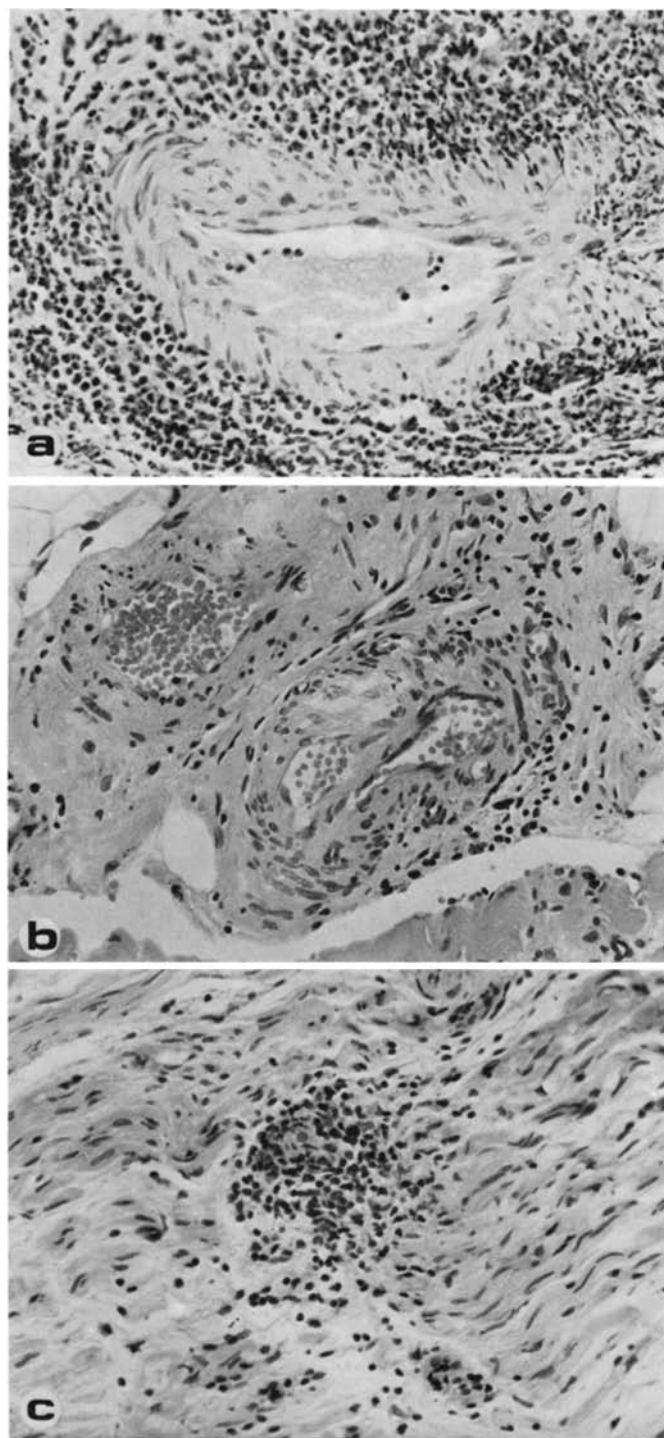
Bei der Oberbauchsonographie und der zweidimensionalen Echokardiographie regelrechter Befund.

Das EMG ergibt den Befund einer schweren axonalen Polyneuritis: Es bestehen Zeichen einer ausgeprägten floriden Denervierung in sämtlichen untersuchten Muskeln bei Paralyse der kleinen Handmuskulatur und Einzelentladungsmuster in den Fußhebern. Die Nervenleitgeschwindigkeiten der Nervi medianus und tibialis lagen mit 52,0 bzw. 43,0 m/s im Bereich der Norm.

Während der ersten 10 Tage des stationären Aufenthaltes kommt es trotz einer Behandlung mit Prednisolon 100 mg in absteigender Dosierung noch zu einer Progredienz der Lähmungserscheinungen vornehmlich der Oberarm- und Oberschenkelmuskulatur. Besserung der respiratorischen Symptomatik und der Bluteosinophilie. Die Patientin klagt über reizende Schmerzen in den Extremitäten.

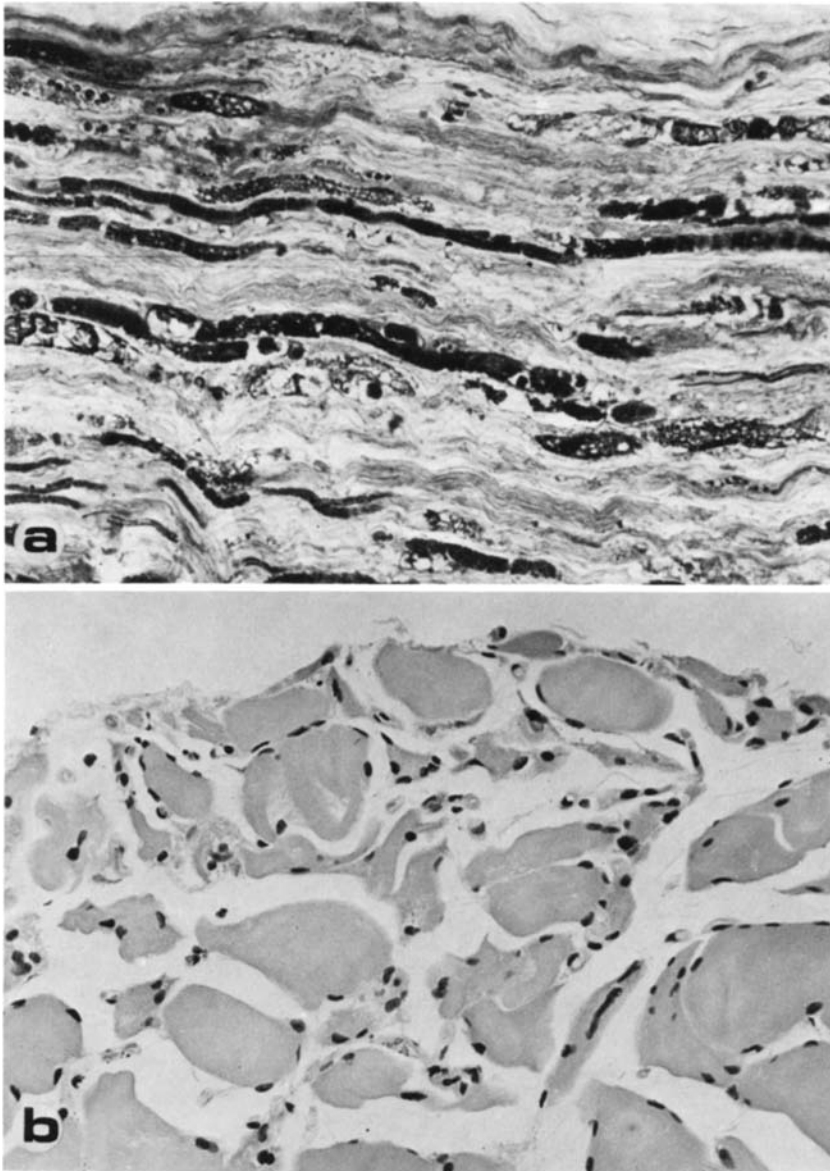
Am 9.1.1985 erfolgt zur weiteren diagnostischen Abklärung die Biopsie aus dem Musculus fibularis longus und dem Nervus suralis.

Histologisch fanden sich im Material des N. suralis intensive interstitielle und gelegentlich auch endoneurale, misch-



**Abb. 1a–c.** Entzündliche Veränderungen an Vasa nervorum and musculorum. (a) Interstitielles Vas nervorum mit gemischtzelligen entzündlichen Infiltraten, darunter zahlreiche eosinophile Granulozyten. (b) Vasa musculorum mit spärlichen, residualen Zellinfiltraten und chronisch-produktiven, sklerosierenden Gefäßwandveränderungen. (c) Endoneurales entzündliches Infiltrat im N. suralis (a–c H.E.,  $\times 250$ )

zellige, perivaskuläre Infiltrate an den Vasa nervorum mit, großenteils eosinophilen, Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen (Abb. 1a–c). Die Nervenfaszikel boten Zeichen einer ausgeprägten, noch hoch floriden Demyelinisierung bei bereits erheblicher Dezimierung der markhaltigen Nerven-



**Abb. 2.** (a) Hochgradige Markfaserdefizite und floride Demyelinisierungserscheinungen im Nervus suralis. Beachte die zahlreichen Markballenbildungen und Digestionskammern an den residualen Myelinscheiden (Sudan Schwarz B,  $\times 250$ ). (b) Musculus fibularis longus: eines der wenigen Areale mit kleinherdig-disseminiertem Atrophiemuster i. S. der neurogenen Muskelatrophie (H.E.,  $\times 250$ )

fasern (Abb. 2a). Bei gleichzeitiger massiver numerischer Reduktion der Axone in den Silberpräparaten (ohne Nachweis florider Axonuntergänge) ergab sich insgesamt das Bild einer gemischten parenchymatösen Neuropathie mit florider Demyelinisierung. Zusammen mit den entzündlichen Veränderungen am Gefäßapparat konnte der Prozeß als eine subakute bis subchronische interstitielle Neuritis mit Eosinophilie interpretiert werden.

Im Skelettmuskel herrschten über weite Strecken chronisch-myopathische Veränderungen mit Faserabrundungen, Kernzentralisation mit Reihenbildung, hyaliner Faserdegeneration, erheblichen Faserkaliberschwankungen in unsystematischer Verteilung und deutlicher Vermehrung der Sarkomerkern mit Reihenbildung vor. Streckenweise waren Straßen von Fettgewebe unter Ersatz von Muskelparenchym in die Faszikel eingedrungen (beginnender liposklerotischer Umbau). Diskrete Abraumphänomene und Regenerate rundeten das Bild ab. Nur ganz vereinzelt waren regional kleinherdig-disseminierte Atrophiemuster von Muskelfasern entwickelt (Abb. 2b). Entzündliche Infiltrate im Bereiche des in-

terstitiellen Gefäßapparates zeigten sich nur ganz spärlich in residualer Form und deuteten, zusammen mit bindegewebiger Gefäßwandverdickung und diskreter Aktivierung des Gefäßwandmesenchyms auf weitgehend abgelaufene Entzündungserscheinungen analog der Befunde an den Vasa nervorum hin (Abb. 2a).

Immunhistochemisch ließen sich maßgebliche Ablagerungen von Immunkomplexen im Bereiche der Gefäßwand nicht eindeutig darstellen; jedoch ergaben sich positive IgG-Reaktionen in Plasmazellen der Infiltrate, in Makrophagen, Schwannzellen, Gefäßendothelien und Erythrozytenmembranen.

Die Behandlung mit Prednisolon wird in der Dosierung von 50 mg täglich fortgeführt, zusätzlich Einsatz von Cyclophosphamid 100 mg täglich. Unter dieser Behandlung vollständige Rückbildung der respiratorischen Symptome und Normalisierung von Blutbild und IgE-Titer innerhalb von 5 Wochen. Nur zögernde Besserung der neurologischen Ausfälle. Mitte Februar 1985 besteht nach wie vor eine hochgradige Parese der Hand- und Finger Muskulatur beidseits links

ausgeprägter als rechts; deutliche Parese der Armstreckung links bei mäßiger Parese der Armbeugung rechts. Die Muskeleigenreflexe an den Armen sind sämtlich wieder auslösbar, linksseitig ist der Tricepssehnenreflex, rechtsseitig der Bicepssehnenreflex abgeschwächt. Die Fußhebung ist beidseits hochgradig paretisch, die Plantarflexion links betont mäßig paretisch. Die Patellarsehnenreflexe sind mittellebhaft, die Achillessehnenreflexe beidseits schwach auslösbar. Unverändert strumpfförmige Sensibilitätsstörung und distale Tiefensensibilitätsstörung an den Beinen. Bei der elektromyographischen Kontrolluntersuchung finden sich jetzt die Zeichen der Reinnervation, elektroneurographisch sind jetzt die Nervenleitgeschwindigkeiten mäßig verlängert. Die Behandlung mit Kortikoiden und Cyclophosphamid wird niedrig dosiert fortgeführt bei gleichzeitiger regelmäßiger krankengymnastischer Übungsbehandlung.

*Patientin 2 (D. M., 13. 7. 42):* Die bei Aufnahme im Januar 1984 41jährige Patientin litt seit etwa 2 Jahren an einer asthmoiden Bronchitis, die sich im September 1983 deutlich verschlechterte, so daß sie mit Bronchospasmolytika und Cortison kurzfristig behandelt wurde. Drei Monate später traten bei ihr im Dezember 1983 Kribbelparästhesien in den 4. und 5. Fingern beider Hände und in den Großzehen auf, gefolgt von heftigsten krampfartigen Schmerzen in Händen und Füßen von solchem Ausmaß, daß die Patientin nicht mehr gehen und auch ihre Hände nicht mehr gebrauchen konnte. Bei der Aufnahme liegt eine asymmetrische, distal betonte, schlaffe Tetraparese vor mit einer deutlichen Parese der rechten Hand bei Paralyse der kleinen Handmuskeln rechts und einer hochgradigen Parese der Plantarflexion links. Die Muskeleigenreflexe sind allseits lebhaft mit Ausnahme eines erloschenen Trömmerschen Zeichens rechts und beidseits erloschener ASR erhältlich. Es bestehen Sensibilitätsstörungen in Form einer handschuh- bzw. strumpfförmigen Hypästhesie an den Händen und den Füßen, während das Schmerzempfinden kaum beeinträchtigt und die Tiefensensibilität intakt ist. Auch diese Patientin hat keine Hirnnervenausfälle. Die übrigen Befunde gleichen denen, die bei der ersten Patientin erhoben wurden: die Nervenleitgeschwindigkeiten sind normal, im EMG zeigt sich eine schwere floride Denervierung an den untersuchten Muskeln. Der lumbal entnommene Liquor ist hier völlig normal: 2/3 Zellen, 24 mg% Gesamteinweiß, normale Albumin- und IgG-Fraktion, im Liquorsediment können keine eosinophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Es besteht eine Leukozytose von über 13000 bei 51% eosinophilen Granulozyten, das IgE im Serum ist auf 500 E/ml erhöht; die BKS beträgt 25/75 mm n. W. Bei normalem auskultatorischem Lungenbefund sind wiederholte Röntgenaufnahmen des Thorax unauffällig.

Eine wegen paroxysmaler Tachyarrhythmien veranlaßte echokardiographische Untersuchung weist einen Perikarderguß nach. Über eine Herzkatheteruntersuchung wird eine Probebiopsie aus dem Endomyokard entnommen. Histologisch zeigt sich das Bild einer ausgeprägten Endomyokardfibrose, vereinbar mit einer abgelaufenen Endomyocarditis parietalis hypoplastica Löffler, ohne daß jetzt noch entzündliche Aktivität nachzuweisen ist.

Aufgrund der Symptomkonstellation wird die Diagnose einer allergischen Granulomatose gestellt und eine Therapie zunächst mit 12 mg Dexamethason und 150 mg Azathioprin/die eingeleitet. Nachdem sich weder die Schmerzsymptomatik noch die Paresen oder das Blutbild wesentlich bessern, wird

Azathioprin durch Cyclophosphamid 150 mg, das zunächst parenteral gegeben wird, ersetzt. Hierunter fallen die Eosinophilen auf 20%; Lähmung und Schmerzen persistieren jedoch. Daraufhin wird eine Behandlung mit Cytarabin in einer Dosis von 120 mg/die in 2 Zyklen je 5 Tage eingeleitet und eine Dauermedikation mit Thioguanin nach initialer Gabe von 120 mg/die in dann absteigender Dosierung fortgeführt, nachdem sich eine eindrucksvolle und anhaltende Besserung der Polyneuropathie und der Blutparameter eingestellt haben.

Bei der neurologischen Nachuntersuchung im März 1985, also 1¼ Jahre, nachdem die Behandlung begonnen worden ist, finden sich nur noch leichte distale Paresen der Hände und Füße, wobei besonders die Daumenfunktion nicht so kräftig und die Dorsalextension der Füße noch leicht paretisch ist. Die Oberflächensensibilität ist distal noch ganz diskret herabgesetzt. Die Muskeleigenreflexe mit Ausnahme des linken ASR sind gut auslösbar.

*Patientin 3 (E. D., 25. 9. 27):* Nach Angaben der Patientin ist im Jahre 1978 im Anschluß an einen Zoster oticus mit peripherer Facialisparese rechts erstmals ein Asthma bronchiale aufgetreten, welches seither zu rezidivierenden Beschwerden geführt hat. 1983 traten Beschwerden im Sinne einer Polyarthritis mit wechselnder Gelenkbeteiligung auf. Etwas später sei es auch bereits zu Parästhesien gekommen. Wegen rasch progredienter Lähmungserscheinungen an Armen und Beinen, vornehmlich rechts, wird die Patientin im März 1985 stationär aufgenommen.

Bei Aufnahme klagt die Patientin über heftige Schmerzen, vornehmlich der rechtsseitigen Extremitäten. Bei der neurologischen Untersuchung Zustand nach alter peripherer Facialisparese rechts mit teilweiser Fehlinnervation. Es besteht eine schlaffe asymmetrische Tetraparese. Hierbei ist die Armbeugung deutlich mehr als die Armstreckung und Abduktion im Schultergelenk betroffen, es besteht eine deutliche rechtsbetonte Parese der Handstreckung. Bei diskreter Parese der Hüftbeugung und Hüftabduktion rechts sind Paresen der Fußhebung, weniger auch der Plantarflexion, rechts betont. Der Bicepssehnenreflex rechts sowie die Achillessehnenreflexe beidseits fehlen. Der Bicepssehnenreflex links sowie der Radius periost-Reflex beidseits sind abgeschwächt. Die sonstigen Muskeleigenreflexe sind mittellebhaft erhältlich. Es besteht eine strumpfförmige Sensibilitätsstörung rechts bis Kniehöhe, links bis handbreit oberhalb des Sprunggelenkes. Keine Tiefensensibilitätsstörung.

Bei einer Zahl von 13200 Leukozyten im Blutbild findet sich eine Eosinophilie von 66%. Das Immunglobulin E ist auf 880 I.E. erhöht. Die BKS beträgt 7/25 mm n. W. Der lumbal entnommene Liquor enthält 3/3 Zellen, im Ausstrich lassen sich 2 eosinophile Granulozyten differenzieren. Gesamteiweiß, Immunelektrophorese und oligoclonale Banden sind unauffällig. Die Röntgenaufnahmen des Thorax und das Echokardiogramm ergeben einen unauffälligen Befund. Elektromyographische Zeichen der floriden Denervierung bei deutlicher neurogener Schädigung, die sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten sind unauffällig.

Nachdem eine Kombinationsbehandlung mit Kortikoiden und Cyclophosphamid über 6 Wochen lediglich eine geringfügige Besserung der Blutbildveränderungen bringt, wird eine Kombinationsbehandlung mit Cytarabin und Thioguanin eingeleitet. Hierunter Normalisierung der hämatologischen Symptomatik. Die Patientin wird mit einer Thioguanin-Medikation in ambulante Weiterbetreuung entlassen.

## Diskussion

Bei den mitgeteilten drei Patienten lagen die Kardinalsymptome des Churg-Strauss-Syndroms in eindrucksvoller Weise vor: Alle drei Kranken boten in der Vorgeschichte ein Asthma bronchiale, Patientin 1 zusätzlich eine Rhinitis. Im Stadium der Vaskulitis war in allen drei Fällen bei Leukozytose eine ausgeprägte Eosinophilie im Differentialblutbild gegeben. Die Werte schwanken zwischen 44% (Patientin 1) und 66% (Patientin 3). Die neurologische Symptomatik wurde bestimmt durch eine schwere Mononeuritis multiplex, wobei die distalen Muskelgruppen bevorzugt, jedoch nicht ausschließlich, betroffen waren. Schwerpunktmäßig fanden sich die Ausfälle bei jeweils zwei Patienten im Bereich der kleinen Handmuskeln (Patientin 1 und 2) bzw. im Bereich von Fuß- und Zehenhebung (Patientin 1 und 3). Die teilweise schwersten Paresen und Paralysen entwickelten sich bei allen drei Kranken innerhalb von 2–3 Wochen, alle drei Patientinnen klagten über heftige, meist als reißend charakterisierte Schmerzen in den betroffenen Extremitäten. Bei der neurologischen Untersuchung waren die Muskeleigenreflexe in Anbetracht der schweren motorischen Ausfälle noch auffallend gut erhältlich. Eine strumpf- bzw. handschuhförmige Oberflächensensibilitätsstörung war bei allen Patientinnen nachweisbar, eine Tiefensensibilitätsstörung größeren Ausmaßes lag nur im Fall 1 vor.

Bei der elektromyographischen Untersuchung zeigten sich jeweils die Symptome der schweren neurogenen Schädigung mit florider Denervierung bei nicht oder nur grenzwertig veränderten Nervenleitgeschwindigkeiten – somit das Bild einer überwiegend axonalen Polyneuropathie.

Die Liquores aller drei Patientinnen waren unauffällig hinsichtlich Zellzahl und Eiweißgehalt. Bei zwei Kranken (Patientin 1 und 3) konnten jedoch im Zellausstrich eosinophile Zellen differenziert werden. Eine eigentliche eosinophile Polyneuritis mit Liquor-Eosinophilie bei pathologischer Zellzahl, wie wir sie 1982 beschrieben haben (2), lag nicht vor. – Im Serum ließ sich eine eindrucksvolle Erhöhung des Immunglobulins E in allen drei Fällen nachweisen: Die Werte schwanken zwischen 450 (Patientin 1) und 880 (Patientin 3) I.E. (Normalwerte bis 100 I.E.).

Die neurologisch-klinische Symptomatik bei unseren Patientinnen entspricht den in der Literatur am häufigsten mitgeteilten Befunden [5, 6, 10, 12, 13, 17, 18]. In Einzelfällen wurden auch schwere aufsteigende Lähmungen vom Typ der Landry' Paralyse beschrieben [19], eine Hirnnervenbeteiligung, über die im Schrifttum gelegentlich berichtet wird [6], lag bei keiner unserer Kranken vor; die bei Patientin 3 bestehende Facialisparesie war als Folgezustand nach Zoster oticus anzusehen. Auffallend waren die in unseren Fällen jeweils bestehenden heftigsten Schmerzen in den betroffenen Extremitäten. Hinweise auf derartige Beschwerden fanden wir im Schrifttum überraschenderweise nicht. Daß der Liquor auch im entzündlichen Akutstadium nicht pathologisch verändert sein muß, wurde auch von anderen Autoren gefunden [19]. Eine Erhöhung des Immunglobulins E im Serum wurde von allen Autoren, die ihre Patienten entsprechend untersuchten, gefunden, im Einzelfall bis zu Werten von über 3000 I.E. [3, 4, 12, 13]. Diese Befunde werden als Hinweis auf die vermutete allergische (Mit-)Verursachung des Krankheitsbildes gewertet; ein erhöhtes IgE wird nicht nur bei der allergischen Granulomatose, sondern auch bei der Wegenerschen Granulomatose und der Thrombangiitis obliterans gefunden [1].

Bei unserer zweiten Patientin fanden sich Hinweise auf eine Beteiligung des Herzens im Rahmen der Vaskulitis, die dritte Patientin bot vor Auftreten der Mononeuritis multiplex Beschwerden im Sinne einer Polyarthrit. Eine Beteiligung des Zentralnervensystems, welche sich klinisch in Form von Bewußtseinsstörungen, epileptischen Anfällen, Hirninfarkten und -blutungen zeigen kann [3, 5], lag in unserem Krankengut nicht vor.

Chumbley u. Mitarb. haben 1977 als erste auf die mögliche Bedeutung des zeitlichen Intervalles zwischen Auftreten der respiratorischen Symptomatik und der eigentlichen Vaskulitis hingewiesen [4]. Wie andere Autoren später bestätigten, scheinen Patienten mit einem Intervall von weniger als 3 Jahren eine wesentlich schlechtere Prognose quoad vitam zu haben als jene mit einem längeren Zeitraum zwischen Asthma und Vaskulitis [3, 10, 17]. Bei unseren Patienten betrug das Intervall 2 (Patientin 2), 5 (Patientin 3) bzw. 10 Jahre (Patientin 1). Im Beobachtungszeitraum verstarb keine der drei Patientinnen, in allen drei Fällen besserte sich die neurologische Symptomatik unter immunsuppressiver Therapie; allerdings war bei den beiden Patientinnen mit kürzerem Intervall eine aggressivere medikamentöse Behandlung erforderlich. Bei dem Patienten, der an den Komplikationen seines Churg-Strauss-Syndroms verstarb und dessen Kasuistik wir 1982 mitteilten [2], hatte das Intervall 4 Jahre betragen.

Die Differentialdiagnose des Churg-Strauss-Syndroms umfaßt im wesentlichen 2 Krankheitsbilder: Die Panarteriitis nodosa und das idiopathische Hypereosinophilie-Syndrom. Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale der allergischen Granulomatose gegenüber der Panarteriitis nodosa wurden bereits in der Originalarbeit von Churg und Strauss [6] herausgearbeitet: Die Vaskulitis bei der Panarteriitis nodosa spart in ihrer klassischen Form die Lungen aus, eine Eosinophilie größeren Ausmaßes ist bei diesem Krankheitsbild eine Seltenheit. Es fehlen pathologisch-histologisch die für die allergische Granulomatose typischen eosinophilen Granulome. Liegen die Kardinalsymptome des Churg-Strauss-Syndroms mit Asthma bronchiale und Eosinophilie vor, erscheint somit von vorneherein die Diagnose einer Panarteriitis nodosa unwahrscheinlich, insbesondere dann, wenn die klassischen Organmanifestationen – nämlich Niere und Herz – fehlen. Während für die Panarteriitis laborchemisch eine Erhöhung des Immunglobulins A typisch ist, ist beim Churg-Strauss-Syndrom das Immunglobulin E in klassischer Weise erhöht [1]. Trotzdem kann im Einzelfall die Differenzierung der beiden Krankheitsbilder große Schwierigkeiten bereiten; in diesen Fällen wird im angloamerikanischen Schrifttum der Begriff des „overlap-syndrome“ verwandt [3, 9]. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems erfolgt bei beiden Krankheitsbildern in Form der Mononeuritis multiplex, hilft somit in der Differentialdiagnose nicht weiter. Allerdings haben wir so heftige lokale Schmerzen wie bei diesen drei Patientinnen mit Churg-Strauss-Syndrom bislang bei Kranken mit einer Panarteriitis nodosa nicht beobachten können.

Die Diagnose eines idiopathischen Hypereosinophilie-Syndroms setzt bei einer bestehenden über Monate anhaltenden Eosinophilie mit Organbeteiligung den Ausschluß möglicher zugrundeliegender Erkrankungen wie parasitäre Infektionen, aber auch Immunvaskulitiden voraus [7, 9, 14]. Auch beim Hypereosinophilie-Syndrom kann das periphere Nervensystem in bis zu 50% der Fälle mitbetroffen sein; allerdings liegt hier zumeist eine weitgehend symmetrische Polyneuropathie vor [14]. Typische Organmanifestation des Hyper-

eosinophilie-Syndromes ist die Endomyokardfibrose, wie sie bei unserer zweiten Patientin bioptisch gefunden wurde. Da jedoch auch in diesem Falle die typischen Symptome eines Asthma bronchiale sowie einer Mononeuritis multiplex vorlagen, und eine kardiale Beteiligung auch beim Churg-Strauss-Syndrom zu entsprechenden Veränderungen führen kann, erscheint uns die Diagnose einer allergischen Granulomatose wahrscheinlicher. Doch könnte dieser Fall auch zu den in der Literatur immer wieder diskutierten „Mischformen“ passen [3, 5, 9].

In der Therapie des Churg-Strauss-Syndromes sind Kortikoide Mittel der ersten Wahl. Die Behandlung muß möglichst frühzeitig – vor allem bei kurzem Intervall Asthma-Vaskulitis – in einer durchschnittlichen Dosis von 1 mg pro kg Prednison-äquivalent begonnen werden [3]. Bei nur ungenügendem Ansprechen oder schwerer klinischer Symptomatik wird die zusätzliche Gabe von Zytostatika empfohlen, wobei das Cyclophosphamid dem Azathioprin (jeweils in einer täglichen Dosis von 100–200 mg) überlegen zu sein scheint. Bei zwei unserer Patientinnen konnte unter einer entsprechenden Behandlung zwar eine Besserung der laborchemischen Veränderungen, jedoch nicht der neurologisch-klinischen Symptomatik erreicht werden. Erst unter einer Kombinationsbehandlung mit Cytarabin und Thioguanin, wie sie für die Behandlung des Hyper-eosinophilie-Syndromes erstmals von Eakin u. Mitarb. [8] und später auch von anderen Autoren beschrieben wurde [11], kam es zu einer zögernden Besserung der neurologischen Ausfälle, die sich bei unserer zweiten Patientin nach 15 Monaten weitgehend zurückgebildet haben. Die von allen drei Kranken geklagten heftigen Schmerzen waren ausgesprochen therapieresistent. Weder durch hochdosierte Gabe von Analgetika noch durch die Anwendung von Calcitonin oder transkutaner Nervenstimulation ließ sich eine längerdauernde Schmerzfreiheit erzielen. Erst mit dem Rückgang der neurologischen Ausfälle klangen auch die Schmerzen ab.

Bei der typischen klinischen und laborchemischen Befundkonstellation ist es häufig klinisch möglich, die Verdachtsdiagnose eines Churg-Strauss-Syndromes zu stellen. Es erscheint gerechtfertigt, bei solchen Patienten möglichst frühzeitig mit der immunsuppressiven Behandlung zu beginnen. Bei Unsicherheit im Hinblick auf die Diagnose erscheint bei Vorliegen einer Mononeuritis multiplex die Biopsie aus klinisch betroffenen Muskel bzw. Nerv zweckmäßig. So bestätigten die bei unserer ersten Patientin in der Suralis-Biopsie gefundenen vaskulitischen Veränderungen mit eosinophilen perivaskulären Infiltraten bei entzündlichen Gefäßveränderungen auch in der Muskelbiopsie aus dem M. fibularis longus die Verdachtsdiagnose eines Churg-Strauss-Syndromes. Ein entsprechender bioptischer Nachweis im N. suralis wurde erstmals von Stark und Böhm 1984 beschrieben [19]. Alternativ kommt bei entsprechenden klinischen Veränderungen eine Biopsie aus der Haut bzw. aus dem Nasen-Rachen-Raum in Frage.

## Literatur

1. Berlit P, Kessler C, Storch B, Krause KH (1983) Immunvaskulitis und Nervensystem. *Nervenarzt* 54: 497–503
2. Berlit P, Möller P, Krause KH (1982) Eosinophile Polyneuritis und allergische Angiitis. *Differentialdiagnose eines Syndroms. Nervenarzt* 53: 714–720
3. Böhm M, Fabel H (1985) Das Churg-Strauss-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 110: 227–231
4. Chumbley LC, Harrison EG, DeRemee RA (1977) Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 52: 477–484
5. Churg J (1963) Allergic granulomatosis and granulomatous-vascular syndromes. *Ann Allergy* 21: 619–628
6. Churg J, Strauss L (1951) Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathology* 27: 277–301
7. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM (1975) The hyper-eosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 54: 1–27
8. Eakin DL, Gill DP, Weiss GB (1982) Response of hypereosinophilic syndrome to 6-thioguanin and cytarabine. *Cancer Treat Rep* 66: 545–547
9. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH (1982) The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 97: 78–92
10. Haas Ch, Choubrac P, Lebas FX (1981) Syndrome de Churg et Strauss ou asthme grave au cours de la périartérite noudeuse. *Ann Méd intern* 132: 312–318
11. Haas R, Mundinger A, Bohn T, Schaz K, Hunstein W (1985) Therapiemöglichkeiten beim Hypereosinophilie-Syndrom mit Endomyocarditis fibroplastica Löffler. *Dtsch Med Wochenschr* (im Druck)
12. Koss MN, Antonovych T, Hochholzer L (1981) Allergic granulomatosis (Churg-Strauss syndrome). Pulmonary and renal morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 5: 21–28
13. Modigliani R, Muschart JM, Galian A, Clauvel JP, Piel-Desruisseaux JL (1981) Allergic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss-Syndrom). *Dig Dis Sci* 26: 264–272
14. Moore PM, Harley JB, Fauci AS (1985) Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 102: 109–114
15. Parrillo JE, Fauci AS (1980) Necrotizing vasculitis, coronary angiitis, and the cardiologist. *Am Heart J* 99: 547–554
16. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM (1978) Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 89: 167–172
17. Rosenberg RF, Medsger TA, DeCino FA, Fireman P (1975) Allergic granulomatous angiitis (Churg-Strauss-Syndrom). *J Allergy Clin Immunol* 55: 56–67
18. Sale S, Patterson R (1981) Recurrent Churg-Strauss vasculitis. *Arch Intern Med* 141: 1363–1371
19. Stark E, Böhm M (1984) Polyneuropathie vom Landry-Verlaufs-typ bei allergischer Granulomatose und Angiitis (Churg-Strauss-Syndrom). *Aktuel Neurol* 11: 44–46

Eingegangen am 20. August 1985