

Eingereicht von
Jakob Hofer,
00907470,
hofer.jakob@outlook.at

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen / Pneumologie

Beurteiler / Beurteilerin
OA Dr. Dominik Maurer

Mitbetreuung
**Prim. Univ.-Prof. Dr. Norbert
Sepp**

Modul
Immunologie

März 2023

Eosinophilie und ANCA bei Lungenerkrankungen

EIN FALLBERICHT ZUR EOSINOPHILEN GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS UND NEUER THERAPIEMÖGLICHKEIT MIT EINEM ANTIKÖRPER GEGEN INTERLEUKIN-5



Bachelorarbeit

im Bachelorstudium
Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Bachelorarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Linz, 08.03.2023



Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Abkürzungsverzeichnis	6
3. Abbildungsverzeichnis.....	6
4. Tabellenverzeichnis.....	6
5. Case Report am Ordensklinikum Linz Elisabethinen	7
5.1. Anamnese und erste Diagnostik	7
5.2. Diagnose eosinophile Pneumonie	8
5.2.1. Diagnostische Maßnahmen	8
5.2.2. Therapie und Verlauf im stationären Aufenthalt	9
5.2.3. Nachsorge und Kontrollen	10
5.3. Relapse/Rückfall	11
5.3.1. Diagnostik und Therapie.....	11
5.3.2. Kontrollen und weitere Befunde.....	12
5.4. Diagnose EGPA und Therapie.....	12
6. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis – Literature Review	14
6.1. Klinische Merkmale.....	14
6.1.1. Leitsymptom Asthma bronchiale.....	14
6.1.2. HNO-Symptome.....	15
6.1.3. Periphere Neuropathie.....	15
6.1.4. Manifestationen der Haut.....	15
6.1.5. Kardiale Beteiligung.....	16
6.1.6. Nierenbeteiligung.....	16
6.1.7. Weitere Symptome	16
6.2. Diagnostik	18
6.2.1. Eosinophilie	19
6.2.2. ANCA	20
6.2.3. Differentialdiagnosen	21
6.3. Therapie.....	22
6.3.1. Risikostratifizierung.....	22
6.3.2. Therapieschema zur Remissionsinduktion	22
6.3.3. Therapieschema zur Erhaltung der Remission und bei Rückfall	23
6.3.4. Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab	24
7. Diskussion	26
8. Literaturverzeichnis	28

1. Zusammenfassung

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), auch bekannt als Churg-Strauss Syndrom, ist eine seltene Erkrankung, die 1951 erstmals beschrieben wurde. Während die Prävalenz in europäischen Regionen auf 10,7/1.000.000 Einwohner geschätzt wird, liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei ca. 90%. Im Rahmen eines Fallberichts am Ordensklinikum Linz Elisabethinen über einen im Jahr 1970 geborenen Patienten werden Symptomatik, Diagnostik und Therapie im Krankheitsverlauf beschrieben.

Die EGPA wird den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zugeordnet und zeichnet sich durch Eosinophilie und das Leitsymptom Asthma bronchiale aus, welches über Jahre hinweg in der ersten Phase der Erkrankung bestehen kann. Im weiteren Verlauf zeigen sich mannigfaltige Symptome, die aufgrund von Gewebeschädigung durch eosinophile Granulozyten verursacht werden. Neben der Lunge als Hauptmanifestationsort können der HNO-Bereich, die Haut und das Herz betroffen sein. Ungefähr 40% der EGPA-Patient*innen weisen positive ANCA auf, bei welchen vermehrt eine Nierenbeteiligung diagnostiziert wird und häufiger eine durch Biopsie bestätigte Vaskulitis vorliegt.

Aufgrund der oft schwierigen Diagnosestellung und fehlender pathognomischer Eigenschaften, wurden verschiedene Diagnosekriterien etabliert, um eine EGPA rasch zu erkennen und rechtzeitig eine möglichst effiziente Therapie einzuleiten. Die Basis der Therapie besteht zu Beginn aus hochdosierten Glukokortikoiden, welche je nach Risikofaktoren mit Immunsuppressiva oder Zytostatika kombiniert werden können. Eine neuere, zielgerichtete Therapie ermöglicht der Einsatz eines monoklonalen Antikörpers gegen Interleukin-5, welcher die Aktivität der gewebeschädigenden eosinophilen Granulozyten verringern und unterdrücken soll.

Die EGPA gilt als idiopathisches Krankheitsbild, für welches mögliche genetische Disposition und auslösende Umweltfaktoren diskutiert werden. Um den betroffenen Patient*innen eine erfolgreiche Behandlung ihrer Erkrankung zu ermöglichen, ist eine Zusammenarbeit im interdisziplinären Team zielführend.

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), also known as Churg-Strauss syndrome, is a rare disease which was first described in 1951. Prevalence is estimated at 10,7 per 1 million people in European regions and the five-year survival rate is at roughly 90%. A case report at the hospital Ordensklinikum Linz Elisabethinen on a patient born in 1970 presents symptoms, diagnosis and therapy during progression of the disease.

EGPA is classified as ANCA-associated vasculitis and is characterized by eosinophilia and the leading symptom asthma, which can prevail for several years during the initial phase of the disease. Multiple symptoms can occur in the further course, which are caused by tissue damage mediated by eosinophilic granulocytes. In addition to the lung as main site of manifestation, there can be symptoms in the ENT area, the skin and the heart. Around 40% of EGPA patients are positive for ANCA, who more frequently show renal abnormalities and biopsy-proved vasculitis.

Various diagnostic criteria have been established to allow early recognition of EGPA, which can be difficult due to missing pathognomic features, and to start efficient therapy in time. The basis of therapy initially consists of high-dose glucocorticoids, which may be combined with immunosuppressants or cytostatic substances depending on several risk factors. A newer and more targeted therapy is available using a monoclonal antibody against interleukin-5, which should reduce and suppress the activity of tissue-damaging eosinophilic granulocytes.

EGPA is generally seen as an idiopathic condition while genetic disposition and environmental triggers are in discussion. To enable successful treatment for affected patients it is appropriate to collaborate as a team in an interdisciplinary setting.

2. Abkürzungsverzeichnis

ACR.....	American College of Rheumatology
ANCA.....	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
BAL.....	Bronchoalveoläre Lavage
CRP.....	C-reaktives Protein
CT.....	Computertomografie
EGPA.....	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG.....	Elektrokardiogramm
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FESS.....	Functional Endoscopic Sinus Surgery
FFS.....	Five-Factor Score
GI-Trakt.....	Gastrointestinal-Trakt
GPA.....	Granulomatose mit Polyangiitis
HNO.....	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IgE.....	Immunglobulin E
IL-5.....	Interleukin 5
LTRA.....	Leukotrien Rezeptor Antagonist
MPA.....	Mikroskopische Polyangiitis
PCR.....	Polymerase Chain Reaction
RNA.....	Ribonucleic Acid, Ribonukleinsäure
Spp.	Species pluralis

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Atemfunktion und Blutgasverlauf vom 10.06.2020	9
Abbildung 2 Auszug aus dem histologischen Befund vom 09.06.2020	9
Abbildung 3 Vergleich der CT-Untersuchungen: 02.06.2020 (links) und 15.06.2020 (rechts)	10
Abbildung 4 CT-Untersuchung vom 23.09.2020	11
Abbildung 5 Überblick über Symptomatik, Diagnostik und Diagnosekriterien.....	19
Abbildung 6 Beispielhaftes CT-Bild einer EGPA (42).....	20

4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auszug aus dem Laborbefund im Verlauf.....	8
Tabelle 2 Überblick über die Symptome und deren relative Häufigkeit (%)	17

5. Case Report am Ordensklinikum Linz Elisabethinen

Zu Beginn wird in dieser Bachelorarbeit ein Patientenfall bearbeitet, welcher von einem im Jahr 1970 geborenen, männlichen Patienten handelt. Dieser wurde im Mai 2020 erstmals aufgrund der Symptomatik eines respiratorischen Infekts abgeklärt und weiterfolgend am Ordensklinikum Linz Elisabethinen mit der Diagnose EGPA behandelt.

5.1. Anamnese und erste Diagnostik

Der 50-jährige Patient wurde am 20.05.2020 an der internistischen Abteilung des Landeskrankenhauses Melk aufgenommen. Anamnestisch hat der Patient angegeben, dass er seit 11.05.2020 an Symptomen eines respiratorischen Infekts leidet. Insbesondere gab er im Rahmen der Symptomatik Husten, leichtes Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl mit zeitweisen thorakalen Schmerzen an. Von seinem Hausarzt wurde vor Einweisung ein Thorax-Röntgen im niedergelassenen Bereich veranlasst, in welchem sich ein Infiltrat im linken Oberlappen zeigte. Daraufhin wurde eine orale Antibiose (Moxifloxacin 400 mg, 1-0-0) verordnet, woraufhin sich keine Besserung einstellte und die Überweisung ins Krankenhaus erfolgte.

Als Vorerkrankungen sind beim Patienten ein Morbus Bechterew, welcher derzeit nicht therapiert wird, sowie ein gut kontrolliertes Asthma bronchiale bekannt. Im Rahmen einer chronischen Sinusitis mit blutigen Abgängen fand kürzlich vor Aufnahme in das Krankenhaus eine oberflächliche Abklärung statt, bei welcher eine Bestimmung der antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) negativ ausfiel. Aufgrund der Sinusitis war bereits eine FESS in Salzburg geplant, welche aber Corona-pandemiebedingt abgesagt wurde.

In der initial durchgeführten Computertomografie (CT) des Thorax bei Aufnahme zeigten sich zahlreiche Verdichtungen, welche laut radiologischem Befund gut mit einer Covid-19-Infektion vereinbar gewesen wären. Allerdings ergaben zwei PCR-Untersuchungen und ein spezifischer Antikörper-Nachweis bezüglich dem Coronavirus SARS-CoV-2 ein negatives Ergebnis.

Nach zehn Tagen oraler Antibiose mit Moxifloxacin und weiteren fünf Tagen intravenöser Gabe von Meropenem kam es zu keiner Änderung des klinischen Zustandsbilds. Der Patient klagte weiterhin über trockenen Husten, thorakales Engegefühl sowie Schwitzen und Schüttelfrost bei intermittierendem Fieber.

Im Labor zeigten sich im Verlauf undulierende, mäßig erhöhte Entzündungsparameter mit einer auffällig hohen Eosinophilie bei vorbestehendem Asthma bronchiale. Zusätzlich durchgeführte serologische Untersuchungen zur Detektion einer möglichen Infektion mit Chlamydien, HIV oder anderen respiratorischen, viralen Erregern brachten ein negatives Ergebnis.

Aufgrund der weiter bestehenden Symptomatik und des primären Covid-19-Verdachts wurde eine spezifische antivirale Therapie mit Favipiravir, einem RNA-Polymerase-Inhibitor, begonnen, welche nach drei Tagen wieder abgesetzt wurde.

Eine weitere CT-Untersuchung des Thorax zur Verlaufskontrolle ergab am 02.06.2020 einen neu aufgetretenen, zarten Pleuraerguss links und eine Ausdehnung der vorbeschriebenen Infiltrate in beiden Oberlappen, welche auch an Dichte zugenommen hatten (siehe Abbildung 3). Zusätzlich wurden auf der linken Seite neu aufgetretene Infiltrate in der Unterlappenspitze sowie basolateral beschrieben.

Aufgrund dieser pulmonalen Infiltrate unklarer Ätiologie wurde der Patient zur weiteren Abklärung und Behandlung an die Abteilung für Pneumologie am Ordensklinikum Linz Elisabethinen transferiert.

5.2. Diagnose eosinophile Pneumonie

Im Rahmen der stationären Aufnahme am 03.06.2020 im Ordensklinikum Linz Elisabethinen wurden zahlreiche Untersuchungen zur weiterführenden Abklärung durchgeführt.

5.2.1. Diagnostische Maßnahmen

Laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Entzündungsparameter sowie eine wiederum ausgeprägte Erhöhung der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild. Eine neuerliche Bestimmung von Laborparametern der Autoimmunologie war unauffällig.

	Eos %	Eos abs.	CRP	ANA	ANCA
03.06.2020	36,8	7,02	18,53	neg	neg
14.06.2020	2,1	0,23	0,79		
30.06.2020	1,2		0,08		
29.07.2020	4,7		0,30		
14.09.2020	14,4	1,23	1,01		
25.09.2020	12,1	0,77	3,29		
10.12.2020	1,5	0,17	0,16		
16.06.2021	2,1	0,17	1,12		
25.08.2021	2,9	0,17	0,6		
28.03.2022	3,7	0,27	0,5		

Tabelle 1 Auszug aus dem Laborbefund im Verlauf

Nach Durchführung einer flexiblen Bronchoskopie zeigte sich in der bronchoalveolären Lavage (BAL) in der zytologischen Analyse eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten. Zusätzlich wurde mikrobiologisch eine Besiedelung mit dem opportunistischen Erreger *Pneumocystis jirovecii* festgestellt. Andere respiratorische Viren, Cytomegalievirus, Aspergillus oder *Mycobacterium tuberculosis* konnten in der BAL nicht nachgewiesen werden.

In der Spirometrie, wie in der nachfolgenden Abbildung 1 ersichtlich, zeigte sich atemfunktionell eine mittelschwere Restriktion und die kapillären Blutgase waren leicht hypoxämisch.

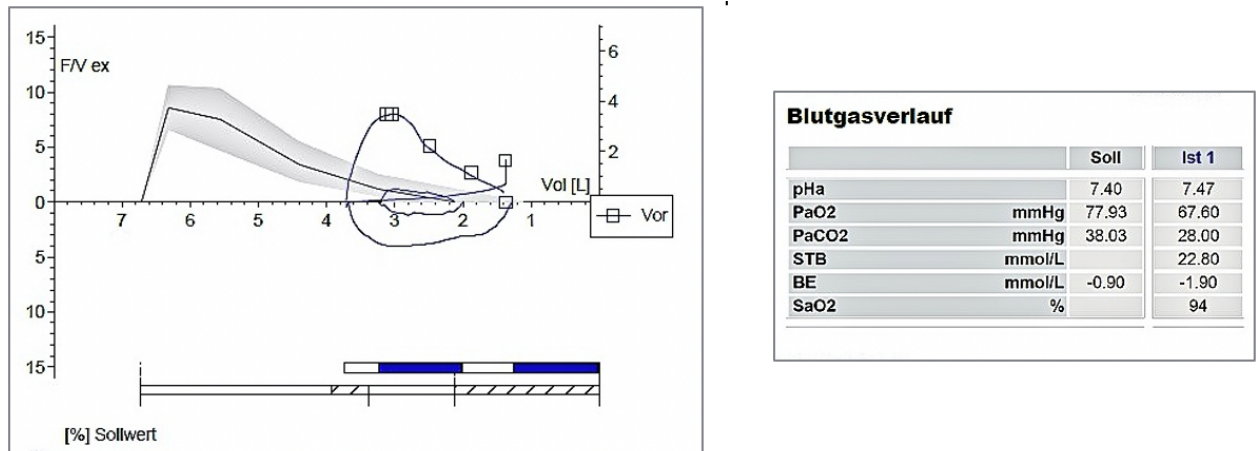


Abbildung 1 Atemfunktion und Blutgasverlauf vom 10.06.2020

Am 05.06.2020 wurde beim Patienten eine CT-gezielte Stanze der Lunge mit der Fragestellung nach Aspergillose oder Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) durchgeführt. Zwei Stanzzyylinder wurden komplikationslos aus dem linken Oberlappen entnommen und anschließend histologisch untersucht. Der Befund der mikroskopischen Untersuchung (siehe Abbildung 2) wurde daraufhin in Synopsis mit den klinischen Erkenntnissen von den behandelnden Ärzt*innen als eosinophile Pneumonie interpretiert.

Mikroskopische Untersuchung:

Histologisch an beiden Stanzen Ansammlungen von Epitheloidzellen mit Ausbildung von kleinen Granulomen. Immer wieder reichlich eosinophile Granulozyten, welche vor allem intraalveolär lokalisiert sind. Sowohl in erweiterter Schnittserie als auch durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen kein eindeutiger und klarer Nachweis einer Vaskulitis. Auch kein Nachweis von eosinophilen Granulozyten. Der Befund ist am ehesten vereinbar mit eosinophiler Pneumonie.

Diagnose:

Diagnose: Stanzen aus der Lunge mit entzündlichem Exsudat, fast ausschließlich zusammengesetzt aus eosinophilen Granulozyten, fokal Ansammlungen von epitheloiden Zellen bzw. kleinsten Granulomen (klinisch Oberlappen apical links).

Abbildung 2 Auszug aus dem histologischen Befund vom 09.06.2020

5.2.2. Therapie und Verlauf im stationären Aufenthalt

Auf Basis der Diagnose einer eosinophilen Pneumonie wurde mit einer intravenösen Hochdosis-Kortisontherapie begonnen. Aufgrund der Besiedelung mit dem Erreger *Pneumocystis jirovecii*, welcher zuvor in der BAL festgestellt wurde, war aufgrund der Immunsuppression zusätzlich die orale Einnahme von Lidaprim in therapeutischer Dosierung indiziert.

Im Verlauf zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die Therapie und klinisch stellte sich beim Patienten eine deutliche Besserung der Symptome ein. Laborchemisch wurde dies durch rückläufige Entzündungsparameter sowie einer Normalisierung der eosinophilen Granulozyten deutlich (siehe Tabelle 1). Atemfunktionell konnte folglich kein Hinweis mehr auf restriktive oder obstruktive Ventilationsstörungen festgestellt werden.

Am 15.06.2020 wurde neuerlich ein CT-Thorax durchgeführt, in welchem sich eine signifikante Befundbesserung zeigte (siehe Abbildung 3). Die zuletzt kompakten, oberlappenbetonten Lungeninfiltrate waren allesamt rückläufig. Residuale Veränderungen im Sinne von milchglasartigen und teils retikulären Strukturverdichtungen waren noch abgrenzbar, es konnten aber keine neuen Infiltrate festgestellt werden.

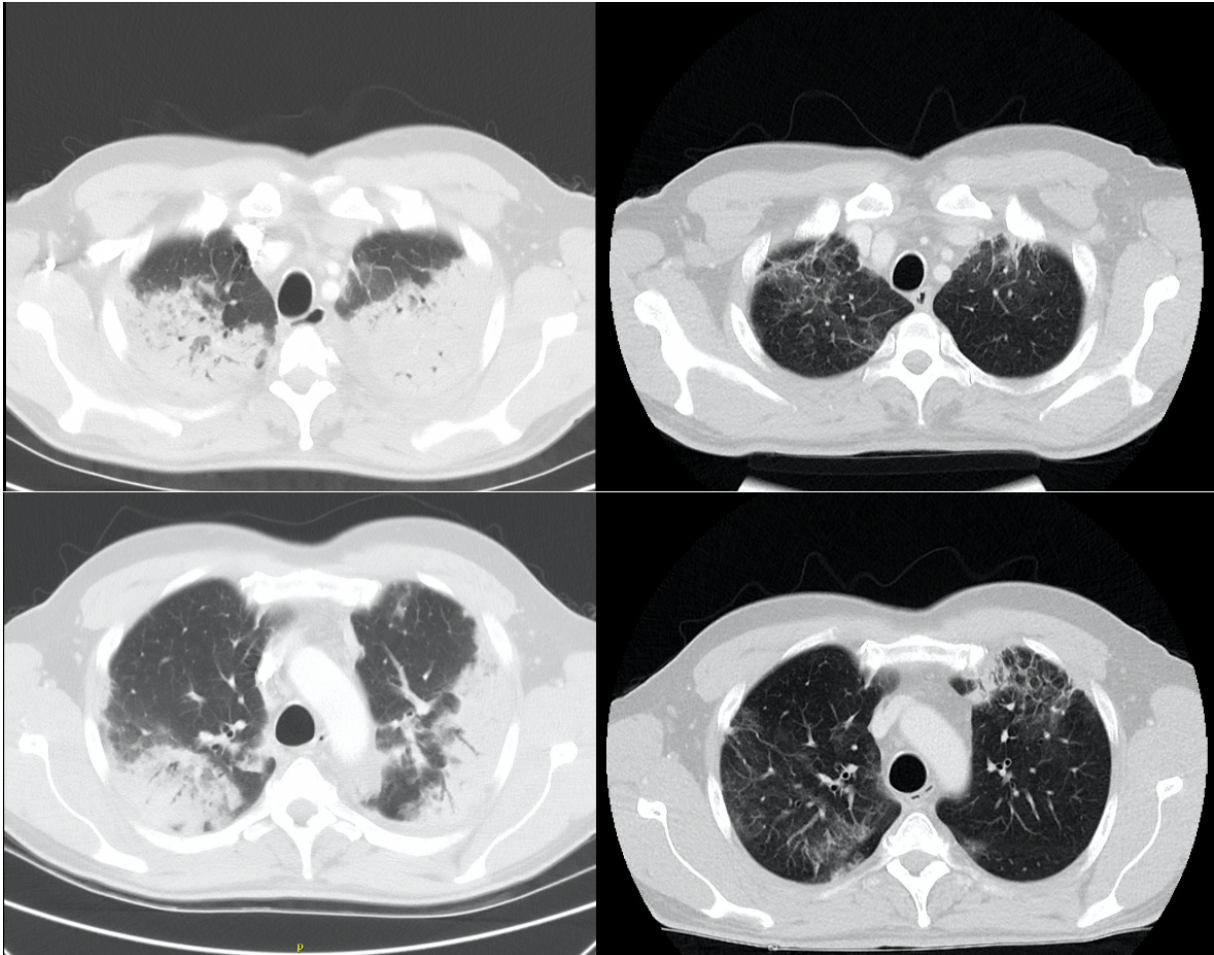


Abbildung 3 Vergleich der CT-Untersuchungen: 02.06.2020 (links) und 15.06.2020 (rechts)

Im CT der Nasennebenhöhlen wurde eine geringgradige Septumdeviation sowie eine geringe Schleimhautverbreiterung festgestellt. Nach Vorstellung in der HNO-Ambulanz wurde bei chronischer Sinusitis eine erneute Terminvereinbarung für eine FESS empfohlen.

Am 16.06.2020 konnte der Patient in verbessertem Allgemeinzustand mit der Diagnose einer eosinophilen Pneumonie nach insgesamt 28 Tagen stationärer Behandlung entlassen werden. Bis zur Kontrolle in zwei Wochen sollte der Patient einmal täglich 25mg Prednisolon und zweimal täglich Lidaprim 160mg einnehmen. Zusätzlich waren zum Zeitpunkt der Entlassung je einmal täglich Lisinopril 5mg und Pantoloc 40mg verordnet.

5.2.3. Nachsorge und Kontrollen

Beim Follow-Up am 30.06.2020 am Ordensklinikum Linz Elisabethinen präsentierte sich der Patient klinisch in deutlich besserem Zustand. Außer gelegentlichen krampfartigen Schmerzen an Händen und teilweise an den Füßen bestanden keine Beschwerden mehr, insbesondere keine Dyspnoe oder Thoraxschmerzen.

Im Thorax-Röntgen konnten keine Konsolidierungen mehr festgestellt werden und auch die Laborbefunde waren unauffällig. Daher wurde vereinbart die Kortisondosis zu halbieren und Lidaprim auf eine prophylaktische Dosis mit dreimal wöchentlicher Einnahme zu reduzieren.

Die Kontrolle nach ca. vier Wochen am 29.07.2020 erfolgte wiederum zur klinischen und bildgebenden Verlaufskontrolle. Im CT-Thorax waren die Strukturverdichtungen im Vergleich zu den Voruntersuchungen nahezu vollständig regredient, lediglich minimale Residuen im linken Ober- und Unterlappen wurden vom Radiologen befundet.

Im Differentialblutbild wurde eine leichte Erhöhung der eosinophilen Granulozyten (siehe Tabelle 1) festgestellt, worauf eine zweiwöchentliche Blutbild-Kontrolle beim Hausarzt empfohlen wurde.

Aufgrund der klinischen Asymptomatik beim Patienten wurde vereinbart die Kortisontherapie über zwei Wochen auszuschleichen und dann zu beenden.

Weiters wurde im Ambulanzbrief vermerkt, dass bei rezidivierendem Auftreten der Symptomatik gegebenenfalls eine Therapie mit Interleukin-5- (IL-5-) Antagonisten angedacht werden sollte.

5.3. Relapse/Rückfall

Beim Ambulanzbesuch am 14.09.2020 konnten sowohl röntgenmorphologisch als auch laborchemisch Hinweise auf einen Relapse festgestellt werden. Im Labor waren die eosinophilen Granulozyten (siehe Tabelle 1) erneut deutlich erhöht und die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte wiederum Infiltrate auf beiden Lungenseiten. Zur neuerlichen Abklärung der komplexen Situation und zum Ausschluss von Erregern vor einer neuerlichen Therapie kommt der Patient am 22.09.2020 zu einem stationären Aufenthalt.

5.3.1. Diagnostik und Therapie

Die CT-Untersuchung ergab, neben einer Polysinusitis im Gesichtsschädel-CT, in mehreren Bereichen der Lunge kleinleckige und milchglasartige Verdichtungen, welche im Vergleich zu den Vorbefunden aber weniger ausgeprägt waren (siehe Abbildung 4). Als Nebenbefund wurde eine kleine Leberzyste beschrieben, welche keiner parasitären Erkrankung zuzuordnen war und dadurch differentialdiagnostisch eine Eosinophilie nicht erklären hätte können.

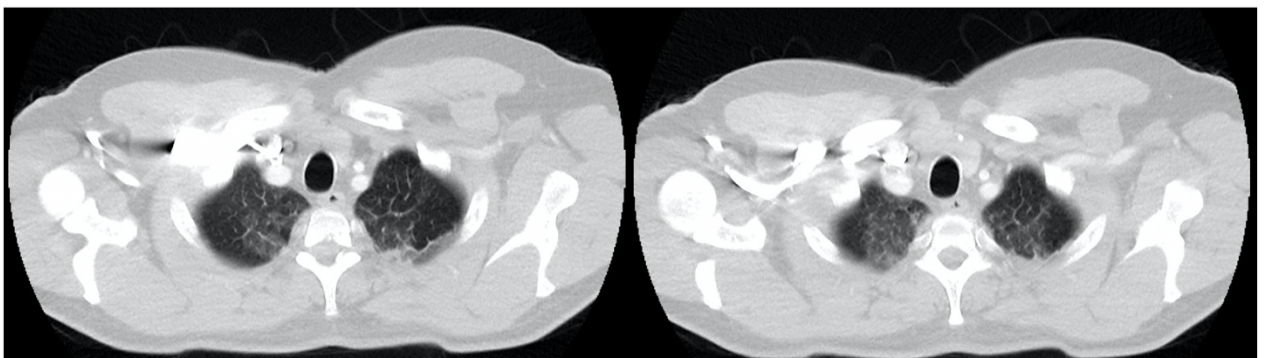


Abbildung 4 CT-Untersuchung vom 23.09.2020

Zur weiteren Diagnostik wurde eine Bronchoskopie in flexibler Technik durchgeführt, bei welcher geringe Verschleimung in mehreren Bereichen, bei ansonsten unauffälligen Schleimhautverhältnissen, festgestellt wurde. Im Material der BAL konnten mikrobiologisch keine Erreger nachgewiesen werden und die zytologische Untersuchung zeigte eine gemischte Zellpopulation ohne Nachweis von Tumorzellen.

Aufgrund der aktuellen Befunde wurde wieder eine Kortisontherapie mit einmal täglich 25mg Aprednisolon begonnen, welche nach zwei Wochen auf einmal täglich 12,5mg reduziert werden sollte. Seitens der Hals-Nasen-Ohren (HNO) Abteilung wurde eine Therapie für das Auftreten von Beschwerden im Rahmen der Sinusitis verordnet und so wurde der Patient nach viertägiger stationärer Behandlung nach Hause entlassen.

5.3.2. Kontrollen und weitere Befunde

Neben regelmäßigen Blutbild-Kontrollen beim Hausarzt kam der Patient zweimal zur Kontrolle in die pneumologische Ambulanz am Ordensklinikum Linz Elisabethinen. Klinisch war er stets beschwerdefrei und verspürte besonders lungenfunktionell nach einem Reha-Aufenthalt deutliche Besserung. Lediglich eine Gewichtszunahme von etwa zehn Kilogramm unter der Kortisontherapie hatte der Patient zu beklagen. In den Röntgen-Untersuchungen zeigten sich im weiteren Verlauf keine Hinweise auf Infiltrate und auch laborchemisch waren die Befunde unauffällig (siehe Tabelle 1). Die Kortisontherapie konnte in weiterer Folge schrittweise in eine Low-Dose-Therapie mit einmal täglich 5mg Aprednisolon überführt werden und beim Ambulanzbesuch am 16.06.2021 wurde ein Ausschleichen und Beendigung dieser geplant.

Im Krankenhaus Salzburg wurde in der ersten Jahreshälfte 2021 beim Patienten eine FESS durchgeführt, nach welcher der Patient subjektiv eine weitere Verbesserung seiner Atmung erreichen konnte. Die histologische Untersuchung des OP-Materials ergab eine chronische Sinusitis mit eosinophiler Beteiligung.

Bei einem Tropenmediziner wurde eine Abklärung in Bezug auf eine Parasiteninfektion durchgeführt, welche nicht nachgewiesen werden konnte. Als Nebenbefund wurde ein manifester Eisenmangel ohne Auswirkung auf die Blutbildung festgestellt.

Erwähnenswert ist darüber hinaus, dass der Bruder des Patienten an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung mit Verdacht auf extraintestinale Manifestation leidet. Dies würde gegebenenfalls eine Indikation zur Gastro- und Koloskopie mit Stufenbiopsien bedeuten.

Nach neuerlicher Durchsicht der Befundkonstellation im Juni 2021 konnte eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, auch Churg-Strauss-Vaskulitis genannt, nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde mit dem Patienten vereinbart die Kortisontherapie in niedriger Dosierung fortzuführen und der Patientenfall dem interdisziplinären Autoimmunboard am Autoimmunzentrum des Ordensklinikum Linz zugewiesen.

5.4. Diagnose EGPA und Therapie

Im interdisziplinären Autoimmunboard wurde am 06.07.2021 der Fall besprochen und die Diagnose EGPA bei negativen ANCA gestellt. Grundlage war in Rückschau der Befunde die Erfüllung folgender fünf der sechs Diagnosekriterien des American College of Rheumatology, wobei vier für eine Diagnose ausreichen würden:

- Asthma
- Mehr als 10% eosinophile Granulozyten im Differentialblutbild
- Pulmonale Infiltrate bzw. milchglasartige Verdichtungen
- Paranasale Rhinosinopathie
- Extravaskuläre, eosinophile Gewebeeinfiltration

Zur Erhaltungstherapie der EGPA wurde das Immunsuppressivum Azathioprin vorgeschlagen, um einen weiteren Relapse zu verhindern. Das Ergebnis der interdisziplinären Fallbesprechung und die mögliche weitere Vorgehensweise wurden am 16.07.2021 mit dem Patienten besprochen. Nach umfassender Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie mit Azathioprin entschied sich der Patient alternativ für eine Fortführung der Kortisontherapie.

Klinisch präsentierte sich der Patient am 25.08.2021 in gutem Allgemeinzustand bei stabilem Verlauf unter der Erhaltungstherapie von einmal täglich 5mg Aprednisolon. Die extramural erstellten Befunde einer Gastroskopie und Echokardiografie waren unauffällig. In der Koloskopie wurden im terminalen Ileum Ulzera nachgewiesen, welche aufgrund der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung des Bruders gastroenterologisch abgeklärt werden sollten. Die CT-Untersuchung des Thorax und die Laborwerte (siehe Tabelle 1) waren ebenfalls unauffällig. Die EGPA war daher klinisch in Remission.

Nach einem etwas längeren Intervall ohne Kontrolle im Krankenhaus wurde der Patient am 28.03.2022 routinemäßig in der pneumologischen Ambulanz begutachtet. Neben klinisch gutem Verlauf, ohne höhergradige allergische Symptome oder respiratorischer Verschlechterung, waren auch jegliche Untersuchungen unauffällig (Labor siehe Tabelle 1). Für den Sommer wurde eine Reduktion der Steroiddosis auf 2,5mg angedacht und eine vorerst letzte Kontrolle im Ordensklinikum Linz Elisabethinen für den Herbst 2022 vereinbart. Bei neuerlichem Relapse sollte eine Therapie mit einem IL-5-Blocker (Mepolizumab oder Benralizumab) in Erwägung gezogen werden.

6. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis – Literature Review

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) wurde ursprünglich als Churg-Strauss Syndrom bezeichnet und wurde im Jahr 1951 erstmals von Jakob Churg und Lotte Strauss beschrieben.(1)

Die EGPA gehört laut der Nomenklatur, welche nach der Chapel Hill Consensus Conference 2013 veröffentlicht wurde, gemeinsam mit der GPA und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden.(2)

Die EGPA ist unter diesen Vaskulitiden die seltenste Form mit einer geschätzten Prävalenz von 10,7/1.000.000 Einwohner und einer geschätzten Inzidenz von 2,7/1.000.000 Einwohner in urbanen Regionen.(3)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50,3 Jahren ($\pm 15,7$) und es wurde bislang keine geschlechtsspezifische Häufung beobachtet. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate wurde in einer groß angelegten Studie mit 88,9% und die Zehn-Jahres-Überlebensrate mit 88,8% beziffert.(4)

6.1. Klinische Merkmale

Die EGPA ist eine systemische Erkrankung und kann neben der Lunge als Hauptmanifestationsort zahlreiche weitere Organsysteme wie die Nieren oder das kardiovaskuläre System betreffen.(4)

Der klinische Verlauf kann in drei Phasen eingeteilt werden, welche nicht immer klar voneinander abgrenzbar sind. Die erste Prodromalphase besteht oft über mehrere Jahre und wird auch als ‚allergische‘ Phase bezeichnet. Sie ist gekennzeichnet durch Asthma bronchiale sowie allergische Rhinitis und Sinusitis. Als zweites folgt die eosinophile Phase mit peripherer Eosinophilie und eosinophilen Infiltrationen von Geweben. Die dritte und letzte wird Vaskulitis-Phase genannt, für welche unter anderem periphere Neuropathie, Hautläsionen oder Manifestationen der Nieren kennzeichnend sind.(5)

Allgemeine Symptome wie Fieber über 38°C und Gewichtsverlust, definiert durch den Verlust von über fünf Kilogramm oder drei Kilogramm in drei Monaten, treten bei knapp der Hälfte der Patient*innen mit EGPA auf. Schmerzen in Muskeln und Gelenken können ebenso im Rahmen dieser Erkrankung vorkommen.(6)

In den folgenden Abschnitten wird näher auf einzelne Symptomkomplexe und typische klinische Merkmale eingegangen.

6.1.1. Leitsymptom Asthma bronchiale

Das häufigste Symptom der EGPA ist Asthma bronchiale, welches bei über 90% der Patient*innen auftritt und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel bereits etwa neun Jahre bestehen kann.(4,7,8)

In der Minderheit der Fälle tritt Asthma knapp vor oder nach Diagnose der EGPA auf. In einer Studie von Guillevin et al. wurde bei 94 von 96 Patienten (97,9%) Asthma bronchiale vor Erkennen der EGPA festgestellt und neun von ihnen litten kürzer als sechs Monate an der Symptomatik. Die weiteren zwei Patient*innen entwickelten Asthma-Symptome im Rahmen der Follow-ups in der Studie. Ein Drittel der Patient*innen präsentierte sich mit schwerer Asthma-Symptomatik und war auf die orale Einnahme von Glukokortikoiden angewiesen.(9)

Asthma bronchiale im Rahmen der EGPA ist charakterisiert durch erschwerte Kontrolle der respiratorischen Symptome, welche auf eine Therapie mit inhalativen oder oralen Glukokortikoiden keine deutliche Besserung zeigen.(10)

Typisch für das Asthma bei der EGPA ist ein erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter. Als Auslöser dafür werden allergische Reaktionen angenommen, welche in Kombination mit Rhinitis und Sinusitis persistieren. Bottero et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass Allergien auf respiratorische Allergene nur bei einem Drittel der untersuchten Patient*innen mit EGPA evident waren. Möglicherweise wurden Allergien als Auslöser von Asthma bronchiale beim Churg-Strauss Syndrom bisher überschätzt und sie sind nur eine von mehreren möglichen Ursachen, wie beispielsweise intrinsisches Asthma oder Autoallergien.(11)

6.1.2. HNO-Symptome

Weit verbreitet bei der EGPA sind Symptome im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, welche bei 48% bis 77% der Patient*innen vorkommen.(4,7,8)

Die Symptome äußern sich als nasale Kongestion oder vermehrtem Ausfluss von Nasensekret begleitet von Schmerzen und Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen.(12)

In einer prospektiven Studie mit 21 Patient*innen wurden die Manifestationen der EGPA im HNO-Bereich genauer untersucht. Bei neun (42,8%) der Studienteilnehmer*innen wurde das Auftreten von allergischer Rhinitis gleichzeitig mit dem Auftreten von Asthma bronchiale dokumentiert. Weitere drei (14,2%) Fälle wiesen eine Vorgeschichte mit chronischer Rhinosinusitis auf. Zum Zeitpunkt der EGPA-Diagnose wurde bei 16 (76,1%) der 21 Personen Polyposis nasi festgestellt, von welchen alle bis auf eine Person beidseitig ausgeprägte, diffus verteilte Polypen in den Nasenhöhlen zeigten. Sieben dieser 16 Patient*innen unterzogen sich bereits vor der Diagnose der EGPA einer funktionellen Nasennebenhöhlen-OP bzw. einer Polypektomie, wobei in allen dieser Fälle ein frühzeitiges Wiederauftreten von Polypen beobachtet wurde.

Bei vier von den 21 untersuchten Individuen wurde eine Beteiligung des Gehörs festgestellt. Zwei Personen erlitten (partiellen) Hörverlust und weitere zwei Studienteilnehmer*innen entwickelten eine Entzündung des Mittelohrs.(13)

6.1.3. Periphere Neuropathie

In 46% bis 72% der Patient*innen mit EGPA ist das periphere Nervensystem betroffen.(4,7,8)

Die Symptome der Neuropathie im Zusammenhang mit der EGPA wurden in einer Studie mit 28 Patient*innen genauer beschrieben. Die initialen Symptome waren ein plötzlicher Beginn von kribbelnden oder schmerzhaften Parästhesien in den distalen Beinen bei 23 und in den Händen bei fünf der Studien-Patient*innen. An jenen Stellen mit schmerzhaften Parästhesien bildeten sich zudem lokale Ödeme. Die sensiblen und sensorischen Ausfälle waren auf die Extremitäten begrenzt und wurden entweder in Form einer Mononeuritis multiplex oder Polyneuropathie diagnostiziert. Der Nervus fibularis communis war in 96% der Fälle auffällig und damit der am häufigsten betroffene, einzelne Nerv. In allen untersuchten Fällen wurde die periphere Neuropathie vor der Beteiligung viszeraler Organe oder der Haut manifest.(14)

6.1.4. Manifestationen der Haut

In etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Patient*innen mit EGPA zeigen Manifestationen an der Haut.(7,8,15)

Die Läsionen der Haut können sich unterschiedlich präsentieren, häufig sind Purpura bzw. Petechien, welche ungefähr 50% der Hautsymptome ausmachen. Weiters treten bei etwa einem Drittel subkutane Noduli auf, welche histologisch zum Teil als Granulome klassifiziert werden können. Ausschlag und Urtikaria kommen mit geringerer Häufigkeit vor.(15)

Typische Lokalisationen für Purpura sind die unteren Extremitäten und für (sub-)kutane Noduli die Streckseiten der Ellbogen. Manchmal können die Läsionen auch Verkrustungen aufweisen. Bei 14% der Betroffenen sind in einer Studie mit 36 Patient*innen diese Manifestationen an der Haut das erste Anzeichen der EGPA gewesen.(16)

Aufgrund fehlender pathognomonischer Kennzeichen der EGPA können sorgsam ausgewählte Lokalisationen für die Biopsie einer Hautmanifestation ein gutes Instrument für die frühe Diagnose der EGPA darstellen.(17)

6.1.5. Kardiale Beteiligung

Zwischen 16% und 35% der Patient*innen mit EGPA erleiden eine symptomatische, kardiale Beeinträchtigung während ihrer Erkrankung. Diese Manifestation ist besonders gefährlich und ursächlich für in etwa die Hälfte der Todesfälle von Menschen mit Churg Strauss Syndrom.(7–9) Die Herzbeteiligung wird evident durch Anzeichen von akutem Herzversagen, hervorgerufen durch eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels oder durch Herzrhythmusstörungen. In einer Studie in Deutschland mit 22 Patient*innen mit EGPA und Herzbeteiligung wurde bei 17 eine EKG-Veränderung festgestellt, zumeist eine Abweichung der T-Welle oder ST-Strecke. Bei 9 Patient*innen wurde ein Perikarderguss festgestellt und 11 Studienteilnehmer*innen hatten eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion. Weitere kardiale Pathologien waren Perikarderguss, pulmonale Hypertonie und akute, eosinophile Endomyokarditis oder endomyokardiale Fibrose. Auffallend bei dieser Studienkohorte war, dass alle Patient*innen mit kardialen Symptomen negative ANCA und, im Vergleich zu Patient*innen ohne Herzbeteiligung, eine signifikant höhere Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut aufwiesen.(18)

In einer Fall-Kontroll-Studie von Patient*innen, welche sich in Remission von EGPA befanden, wurde nach detaillierter kardiologischer Abklärung bei 62% (N=32) eine kardiale Auffälligkeit festgestellt, wobei insgesamt 26% klinisch symptomatisch waren. Dies zeigt im Allgemeinen eine hohe Prävalenz der Herzbeteiligung und die Studienautoren empfehlen eine systematische, detaillierte kardiologische Abklärung, um kardiale Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.(19)

6.1.6. Nierenbeteiligung

Bei bis zu einem Viertel der Patient*innen mit EGPA tritt eine Manifestation der Erkrankung in den Nieren auf. Dies ist vorrangig mit positiven ANCA assoziiert.(4,7,9)

Die Patient*innen zeigten bei Sablé-Fourtassou et al. Proteinurie und Hämaturie und eine erniedrigte Kreatinin-Clearance. Durchgeführte Biopsien belegten das Vorhandensein von Glomerulonephritis oder interstitieller Nephritis.(7)

Ungefähr fünf Prozent der Patient*innen entwickelten eine leichte Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatininwerten über 140 µmol/l.(9)

In einem publizierten, repräsentativen Fallbericht eines 51-jährigen Patienten mit EGPA zeigten sich ein Serumkreatinin-Wert im oberen Normbereich, eine Proteinurie von 960mg/24h und eine Hämaturie. In der durchgeführten Nierenbiopsie wurden segmentale Nekrosen und extrakapilläre Proliferation als Zeichen einer glomerulären Läsion festgestellt.(5)

6.1.7. Weitere Symptome

Eine Manifestation im Gastrointestinal- (GI-) Trakt kann bis zu ein Drittel der Patient*innen betreffen, was sich in diffusen, abdominellen Schmerzen sowie Blutungen oder Durchfall äußern kann.(9)

Verursacht durch eosinophile Infiltrate der Darmwand treten Läsionen der Schleimhaut auf, welche in weiterer Folge perforieren oder zu Obstruktionen führen können.(20)

In einzelnen Fällen von akuten abdominellen Zustandsbildern wurden notfallmäßige Laparotomien durchgeführt, bei welchen sich eine akute Darmischämie, akute Appendizitis, ischämische Colitis oder ein großes Hämatom am Omentum zeigten.(9)

Das thromboembolische Risiko für Patient*innen mit EGPA ist, ähnlich wie bei der Granulomatose mit Polyangiitis und der Mikroskopischen Polyangiitis, erhöht und beträgt laut einer retrospektiven Studie ca. acht Prozent. Speziell in der aktiven Phase der Erkrankung liegt eine erhöhte Neigung zu thromboembolischen Geschehen vor.(21)

In der folgenden Tabelle werden die Erkenntnisse von fünf Studien gegenübergestellt, um einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Symptomkomplexe zu erhalten.

	Comarmond et al.(4) (N=383)	Cottin et al.(22) (N=157)	Guillevin et al.(9) (N=96)	Sable-Fourtassou et al.(7) (N=112)	Sinico et al.(8) (N=93)
Asthma	91%	100%	100%	100%	89%
HNO-Symptome	48%	73%	61%	77%	72%
Neuropathie	55%	36%	78%	72%	60%
Hautmanifestation	40%	17%	51%	52%	49%
Herzbeteiligung	27%	31%	13%	35%	15%
Nierenbeteiligung	22%	15%	26%	16%	25%
Manifestationen GI-Trakt	23%	21%	33%	32%	20%

Tabelle 2 Überblick über die Symptome und deren relative Häufigkeit (%)

6.2. Diagnostik

Die Diagnose der EGPA wird im Wesentlichen basierend auf der Kombination klinischer Erkenntnisse getroffen. Die Bestätigung durch histologische oder apparative Diagnostik ist wichtig, kann aber nicht in allen Fällen erlangt werden.(23)

Aufgrund der Assoziation der Symptome Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis, welche in Kombination mit Sinusitis und pulmonalen Auffälligkeiten keine Seltenheit sind, kann die Diagnose der EGPA schwierig sein. Die Behandlung von Asthma mit oralen Glukokortikoiden kann das Erkennen der EGPA weiter verzögern. Die spezielle Symptomkonstellation erfordert ein sorgfältiges Abwägen klinischer Erhebungen und pathologischer Befunde, um die EGPA frühzeitig zu erkennen.(24)

Die ursprüngliche klinische Definition der EGPA wurde von Churg und Strauss im Jahr 1951 anhand einer Autopsie-Studie von 13 Fällen formuliert. Als Kennzeichen der Erkrankung wurden Asthma in der Patient*innengeschichte, nekrotisierende Vaskulitis der mittleren bis kleinen Blutgefäße, eosinophile Infiltrate im Gewebe und extravaskuläre Granulome angegeben.(1) Im Jahr 1984 wurden Kriterien für die Diagnosestellung von Lanham et al. neu formuliert, um die Abhängigkeit von pathologischen Befunden zu verringern, da nicht alle Individuen mit EGPA die histologischen Kennzeichen von Churg und Strauss erfüllten. Mit oder ohne pathologisches Material kann demnach die EGPA diagnostiziert werden, wenn bei einem klinischen Fall eine Vorgeschichte von Asthma bronchiale, Eosinophilie $>1,5$ G/l im Blut und der Nachweis einer Vaskulitis in zwei oder mehr Organen vorliegen.(20)

Zur weiteren Klassifikation wurden 1994 vom American College of Rheumatology sechs Kriterien präsentiert, um die EGPA richtig einzuordnen. Sind vier der folgend aufgelisteten sechs Kriterien erfüllt, kann mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 99,7% von einer EGPA ausgegangen werden:

- Asthma
- Eosinophilie $>10\%$ im Differentialblutbild
- Mononeuropathie oder Polyneuropathie
- Pulmonale Infiltrate in der Röntgendiagnostik
- Paranasale Rhinosinopathie
- Biopsie mit extravaskulärer, eosinophiler Gewebeeinfiltration (25)

In der Chapel Hill Consensus Conference im Jahr 2012 wurde eine bis heute gültige Nomenklatur und Klassifikation der Vaskulitiden erstellt. In diesem Rahmen wurde das „Churg-Strauss Syndrom“ in „Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis“ umbenannt. Definiert wurde die EGPA als eosinophilenreiche und nekrotisierende Inflammation, welche den Respirationstrakt betrifft, sowie eine Vaskulitis der vorrangig kleinen bis mittelgroßen Blutgefäße, welche mit Asthma und Eosinophilie assoziiert wird.(2)

In der folgenden Abbildung 5 werden Symptomatik, apparative Diagnostik und Diagnosekriterien gegenübergestellt, um einen guten Überblick zu erhalten.

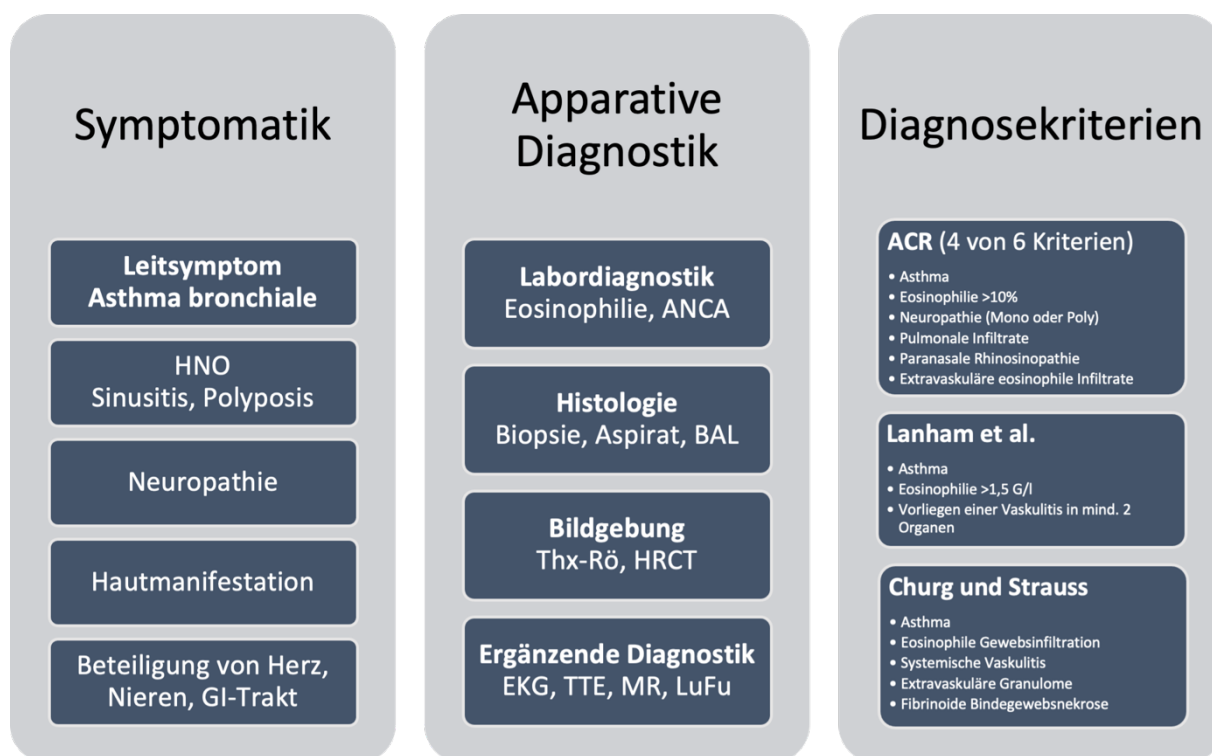


Abbildung 5 Überblick über Symptomatik, Diagnostik und Diagnosekriterien

6.2.1. Eosinophilie

Ein charakteristisches Merkmal in der Labordiagnostik ist eine erhöhte Anzahl der eosinophilen Granulozyten. Insbesondere Werte über 1,5 G/l sollten in Zusammenschau mit der passenden Symptomatik eine Abklärung in Richtung EGPA nach sich ziehen.(20)

Im Durchschnitt zeigten die 383 Patient*innen der französischen Vaskulitis-Studiengruppe einen Wert von 7,549 G/l, bei einem Maximum von 34,110 G/l. Bei jenen Fällen, welchen aufgrund von Asthma-Symptomatik eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden vorausgegangen ist, kann sich der Wert im Normalbereich oder unter 1,5G/l befinden.(4)

Als weiteres diagnostisches Merkmal findet sich extravaskuläre Infiltration von Geweben durch eosinophile Granulozyten. Diese eosinophile Gewebsinfiltration kann prinzipiell in jedem Organ stattfinden und kann auch bestehen, wenn die Eosinophilen im Differentialblutbild im Normalbereich sind. Durch eine histologische Untersuchung von gewonnenem Gewebe kann die extravaskuläre Eosinophilie nachgewiesen werden. Eine Biopsie oder Feinnadelaspiration an leicht zugänglichen, betroffenen Stellen, wie zum Beispiel der Haut oder den Speicheldrüsen, eignen sich besonders gut als Methode zur Gewebegewinnung. Genauso gut eignet sich eine bronchoalveoläre Lavage bei Lungeninfiltraten. Zusätzlich zur Eosinophilie kann die Pathologie feststellen, ob eine Vaskulitis vorliegt. Die typischen Zeichen in der histologischen Untersuchung dafür sind nekrotisierende Areale in kleinen bis mittelgroßen Blutgefäßen mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten oder nekrotisierende Granulome rund um ein Zentrum mit eosinophilen Granulozyten.(26)

Die eosinophile Infiltration von Lungengewebe im Rahmen der EGPA wird in einem hochauflösenden CT des Thorax sichtbar. Häufigste CT-Befunde der Radiologie sind Milchglastrübungen und Konsolidierungen des Lungenparenchyms (siehe Abbildung 6), eine verdickte Bronchialwand sowie Kerley-B-Linien als Zeichen eines interstitiellen Ödems. In einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax zeigen sich analog zu den CT-Untersuchungen Areale von Konsolidierungen, welche diffus verteilt oder peripher betont sein können. (27) Pleuraergüsse auf einer oder beiden Seite der Lungen werden bei 8,9% bis 29% der Patient*innen mit EGPA radiologisch festgestellt und sind zumeist von geringem Ausmaß.(4,20)

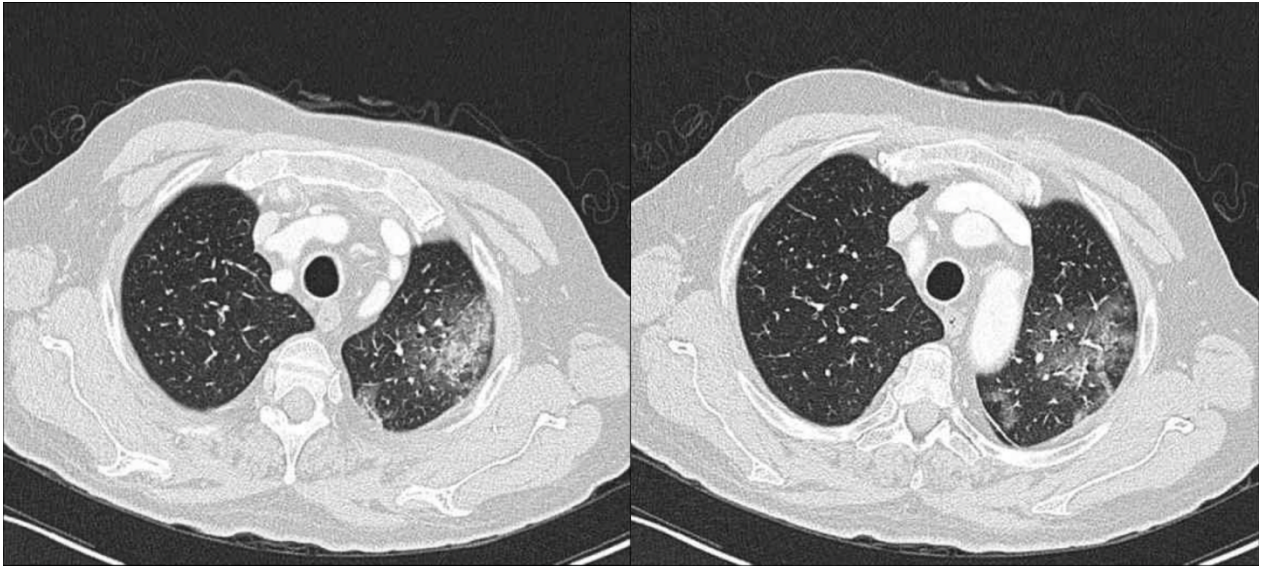


Abbildung 6 Beispielhaftes CT-Bild einer EGPA (42)

Ein mögliches pathogenetisches Modell, das zum Gewebeschaden durch eosinophile Granulozyten führt, haben Vaglio et al. beschrieben. Es postuliert, dass durch einen T-Zell vermittelten Immunprozess Chemokine freigesetzt werden, unter anderem Interleukin-5, welche eosinophile Granulozyten ins Gewebe locken und aktivieren. Durch Freisetzung von zytotoxischen Granula wird folglich das infiltrierte Gewebe geschädigt.(5)

6.2.2. ANCA

Durch denselben T-Zell vermittelten Prozess wie bei der Eosinophilie (siehe Abschnitt 6.2.1.) werden laut dem Modell von Vaglio et al. B-Zellen zur Differenzierung angeregt, welche in der Folge als Plasmazellen ANCA produzieren. Die tatsächliche Rolle der ANCA bei den Vaskulitiden ist pathogenetisch nicht endgültig geklärt. Man geht davon aus, dass diese Antikörper die Verletzung von Gefäßwänden verursachen, dort eine Entzündung auslösen und dadurch für die Vaskulitis per se verantwortlich sind.(5)

ANCA sind Autoantikörper und aktivieren neutrophile Granulozyten, welche das Gewebe schädigen und Autoantigene freisetzen. Diese Antigene werden von T-Zellen erkannt und aufgrund von Toleranzverlust im Rahmen dieses Autoimmunmechanismus entsteht weiterer Schaden. Ein direkter Zusammenhang zwischen ANCA und Eosinophilie wurde bei Patient*innen mit EGPA bisher nicht nachgewiesen. (28)

Durch die Labormethoden Immunfluoreszenz und ELISA können verschiedene Arten von ANCA detektiert werden. Perinukleäre, antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA) binden spezifisch an das Protein Myeloperoxidase (MPO) in neutrophilen Granulozyten und sind der vorherrschende ANCA-Typ bei der EGPA. Die ANCA vom zytoplasmatischen Typ (cANCA) sind spezifisch für Proteinase 3 (PR3) und werden seltener festgestellt. Der Anteil an Patient*innen,

welche positive ANCA aufweisen, variiert in der Literatur und beträgt in einer Studie mit 93 Patienten ungefähr 40%. Es zeigten sich auch signifikante Unterschiede in der Manifestation der Erkrankung zwischen ANCA-positiven und ANCA-negativen Patienten.(8)

Patient*innen mit positiven ANCA präsentieren sich vermehrt mit einem „vaskulitischen“ Phänotyp der EGPA. Sie haben häufiger extrakapilläre, glomeruläre Läsionen, periphere Neuropathie, Purpura und durch eine Biopsie bestätigte Vaskulitis. Eine erhöhte Frequenz des Allels für HLA-DRB4 (Major Histocompatibility Complex, Klasse II) wird mit diesem Typ assoziiert und gilt als möglicher genetischer Risikofaktor.(29)

Patient*innen mit negativen ANCA haben häufiger eine Beteiligung des Herzens und Manifestationen in der Lunge. Dieser Phänotyp kann als „eosinophile Gewebeerkrankung“ bezeichnet werden. Die Patient*innen dieser Gruppe haben seltener eine Nierenbeteiligung.(6)

Um eine Beteiligung des Herzens zu detektieren, wird ein Standard 12-Kanal EKG, eine transthorakale Echokardiografie und eine Magnetresonanztomografie des Herzens empfohlen. Ein unauffälliges EKG schließt eine kardiale Beteiligung nicht aus. Zusätzlich sollte eine detaillierte Anamnese bezüglich kardialer Symptome durchgeführt werden.(19)

Zur Evaluierung einer Nierenbeteiligung legten Sinico et al. einen Serum-Kreatininwert von $>1,4$ mg/dl, Proteinurie $>0,3$ g/dl und mikroskopische Hämaturie mit ≥ 10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld als Parameter fest. Bei Auffälligkeiten oder einer vom Behandlungsteam gestellten Indikation kann eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.(30)

6.2.3. Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnosen sind abhängig von der Phase der Erkrankung, in welcher sich die Patient*innen mit EGPA gerade befinden. In der Prodromalphase der EGPA kann sich die allergische bronchopulmonale Aspergillose ähnlich präsentieren.(24)

Die Differenzierung dieser Aspergillose erfolgt durch Nachweis eines Aspergillus spp. in der BAL oder im Sputum sowie durch Nachweis spezifischer IgE Antikörper im Serum.(31)

Weiters stellen Krankheiten mit Eosinophilie eine bedeutende Differentialdiagnose dar. Das hypereosinophile Syndrom kann in verschiedenen Formen auftreten und überlappt klinisch mit der EGPA durch ähnliche Manifestationen in der Lunge und am Herzen. Das HES geht üblicherweise nicht mit Asthma oder Sinusitis einher und verursacht im Verlauf keine Komplikationen vergleichbar mit einer Vaskulitis. Eine ANCA-negative EGPA von einem idiopathischen HES zu unterscheiden kann mitunter sehr herausfordernd sein. Ähnliches gilt für die eosinophile Pneumonie, welche in akuter oder chronischer Form auftreten kann. Bei dieser Erkrankung finden sich in der BAL ebenfalls zahlreich eosinophile Granulozyten und in radiologischen Untersuchungen zeigen sich pulmonale Infiltrate. Während die akute eosinophile Pneumonie als fiebrige Erkrankung ohne periphere Eosinophilie im Blut verläuft, kann die chronische Form sowohl mit Asthma als auch peripherer Eosinophilie einhergehen. Das Fehlen anderer Organbeteiligungen und die Bestimmung der ANCA kann bei der Unterscheidung helfen. Darüber hinaus sollten weitere mögliche Ursachen für Eosinophilie in Betracht gezogen werden, welche beispielsweise Medikamente, Parasiten, Viren oder Neoplasien sein können.(31)

Im Rahmen der Vaskulitis sind die wichtigsten Differentialdiagnosen die beiden anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA). Bei diesen treten Asthma bronchiale und Eosinophilie üblicherweise nicht

auf, allerdings gibt es zahlreiche andere Überschneidungen in der Symptomatik. Alle drei können beispielsweise Manifestationen in der Lunge, auf der Haut, dem GI-Trakt und im Nervensystem aufweisen. ANCA sind bei der GPA in 90% und bei der MPA in 80% der Fälle bedeutend häufiger positiv als bei der EGPA, wobei sich die ANCA bei der GPA üblicherweise gegen das Antigen PR3 richten.(32)

6.3. Therapie

Aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der EGPA richtet sich das Therapie-Management nach den jeweiligen Manifestationen und der Schwere der Symptomatik. Zusätzlich zu immunsuppressiven Substanzen, um die durch Vaskulitis verursachten Symptome zu bekämpfen, sind zielgerichtete Therapien gegen Asthma und andere allergische Manifestationen Teil der Behandlung. Eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie durch Beteiligung von Spezialisten aus dem Bereich Rheumatologie, Allergologie und anderen Fachdisziplinen wird empfohlen. Bisher wurden im Vergleich zu GPA und MPA nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien zur Therapie der EGPA durchgeführt, daher stützen sich die Therapieempfehlungen auf niedrige Evidenzlevel und Expert*innenmeinungen.(33)

6.3.1. Risikostratifizierung

Um die Schwere der Erkrankung einschätzen zu können, haben Guillevin et al. im Jahr 1996 Prognosefaktoren formuliert, welche das Outcome der Patient*innen widerspiegeln sollen. Im Jahr 2009 wurde dieser „Five-Factor Score“ (FFS), welcher neben der EGPA auch für die Vaskulitiden GPA, MPA und Polyarteriitis nodosa anwendbar ist, erneut analysiert und adaptiert. Für folgende fünf Faktoren wird je ein Punkt vergeben, wobei ein Score von 0 ein geringes Risiko bedeutet:

- Alter >65 Jahre
- Herzinsuffizienz
- Beteiligung des GI-Trakt
- Niereninsuffizienz (Kreatininwerte im Serum dauerhaft >1,7 mg/dl)
- Abwesenheit von Manifestationen im HNO-Bereich

Der Score ergibt 0, 1 oder 2 Punkte, wobei für 2 oder mehr zutreffende Faktoren ein Punktwert von 2 vergeben wird. Die Mortalitätsrate nach fünf Jahren beläuft sich laut der Multivariablen-Analyse von über 1108 Patient*innen mit systemischen nekrotisierenden Vaskulitiden bei einem Score von 0, 1 oder 2, respektive auf 9%, 21% bzw. 40%. Die signifikantesten Prognosefaktoren für schlechtes Outcome bei der EGPA sind das Alter und die Beteiligung des Herzens. Das Vorhandensein von Manifestationen im HNO-Bereich korreliert mit einer besseren Prognose, daher wird deren Abwesenheit für die einfachere klinische Anwendbarkeit mit einem Pluspunkt bewertet.(34)

6.3.2. Therapieschema zur Remissionsinduktion

Anhand der Guidelines, welche von den amerikanischen Organisationen American College of Rheumatology (ACR) und der Vasculitis Foundation erarbeitet wurden, kann ein passendes Therapieschema erstellt werden. Die Basis jeder Therapie bilden systemisch verabreichte Glukokortikoide. Nach Diagnosestellung wird zur Remissionsinduktion das Glukokortikoid Prednisolon in der Dosierung 0,5mg – 1mg/kg Körpergewicht pro Tag oral oder intravenös verabreicht.(33)

Bei Patient*innen, welche einen FFS von 0 aufweisen, kann die Remission in 93% der Fälle mit einer alleinigen Kortisontherapie erreicht werden, wobei 35% dieser Patienten innerhalb des ersten Jahres einen Rückfall erleiden.(35)

Zusätzlich wird bei leichtem Verlauf empfohlen die Prednisolon-Therapie mit dem IL-5 Blocker Mepolizumab zu kombinieren (siehe 6.3.4.). Alternativ können die Immunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat oder der Folsäureantagonist Methotrexat anstatt von Mepolizumab genutzt werden. Diese Wirkstoffe sollten in diesem Setting in jedem Fall den Arzneimitteln Cyclophosphamid und Rituximab bevorzugt werden.(33)

Patient*innen mit schwerem Verlauf, gekennzeichnet durch Organ- oder lebensgefährdende Manifestationen der EGPA, sollen initial mit einer intravenösen, hochdosierten Kortisontherapie zwischen 500mg und 1000mg täglich über drei bis fünf Tage behandelt werden. In Kombination dazu sollte entweder der Wirkstoff Cyclophosphamid oder Rituximab verabreicht werden. Cyclophosphamid, ein Zytostatikum mit alkylirender Wirkung, wird für Patient*innen mit kardialer Beteiligung und negativen ANCA empfohlen, da eine vorliegende Kardiomyopathie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht und die wissenschaftlichen Daten für Cyclophosphamid in diesem Fall belastbarer sind. Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD-20, sollte bei Patient*innen mit positiven ANCA und aktiver Glomerulonephritis bevorzugt werden.(33)

6.3.3. Therapieschema zur Erhaltung der Remission und bei Rückfall

Nach der Remissionsinduktion wird das Behandlungsregime in ein Therapieschema für die Erhaltung der Remission überführt. Die Auswahl des Wirkstoffs richtet sich dabei nach der Wirkstoffauswahl zu Beginn der Therapie und nach dem Ansprechen auf die Medikamente.(33)

Im Setting eines leichten Verlaufs kann die Glukokortikoid-Therapie schrittweise auf eine geringe orale Dosis reduziert werden, sobald die Manifestationen der EGPA unter Kontrolle gebracht wurden. Der Prozess der Dosisreduktion kann drei bis 18 Monate andauern. In einer Studie mit 72 Patient*innen benötigten 80% jener, welche eine Remission erreichten, eine dauerhafte niedrigdosierte Kortison-Therapie um vor allem die respiratorischen Symptome unter Kontrolle zu halten.(35)

Wurde zur Induktionsremission bei Patient*innen mit niedrigem Risiko der Wirkstoff Prednisolon mit Mepolizumab, Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat kombiniert, sollte der jeweilige Wirkstoff weiter verabreicht werden und das Kortison so weit wie möglich reduziert werden.(33)

Im Rahmen eines schweren Verlaufs und erfolgter Behandlung mit Cyclophosphamid wird eine Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat empfohlen, welche zwei bis vier Wochen nach der letzten Dosis Cyclophosphamid begonnen werden soll. Jene Patient*innen, die durch den Einsatz von Rituximab die Remission erreicht haben, sollen auch zur Erhaltung dieser mit Rituximab weiterbehandelt werden.(33)

Über die optimale Dauer der Erhaltungstherapie gibt es keine evidenten Anhaltspunkte. Nach einer Behandlung mit Cyclophosphamid wird empfohlen, die Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Methotrexat über eine Zeitspanne von 18-24 Monate fortzusetzen.(36)

Rückfälle treten bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden in bis zu 40% der Fälle innerhalb von fünf Jahren nach Remission ein. Ein Rückfall ist definiert durch Wiederauftreten von systemischen Manifestationen der Vaskulitis, wobei Asthma und Rhinosinusitis ausgenommen sind.(37) Die Behandlungsstrategie bei einem Rückfall richtet sich wiederum nach der Schwere der Erkrankung und der vergangenen Zeit seit der Remission. Bei Anzeichen eines schweren

Verlaufs (FFS ≥ 1) kommt erneut ein adäquates Behandlungsschema für die Induktionsremission zur Anwendung. Bei einem mild verlaufenden Rückfall nach Absetzen der Erhaltungstherapie ist ein rascher Beginn mit der Gabe von Glukokortikoiden notwendig. Bei Rückfall unter einer laufenden Erhaltungstherapie sollte die Dosierung des Glukokortikoids erhöht werden und der kombinierte Wirkstoff auf eine Alternative umgestellt werden. Wurde beispielsweise Azathioprin zur Erhaltung angewendet, sollte zur weiteren Therapie Methotrexat verwendet werden.(36)

6.3.4. Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab

Dem Botenstoff Interleukin-5 wird in der Pathogenese der EGPA eine bedeutende Rolle zugesprochen, weil IL-5 als potentester Stimulator eosinophiler Granulozyten gilt. Neben der Anregung zur Proliferation, Reifung und Differenzierung bewirkt IL-5 eine verstärkte Adhäsion an Gefäßwände, Migration in Gewebe sowie eine Aktivierung der Zellen bis zur Freisetzung (Degranulation) gewebeschädigender Stoffe. In Versuchen wurde festgestellt, dass bei Patient*innen mit EGPA verglichen mit einer Kontrollgruppe eine signifikant höhere Produktion von IL-5 vorliegt, welche durch Stimulation von T-Zellen vermittelt wird.(38)

Mepolizumab, vertrieben unter dem Handelsnamen „Nucala“, ist ein monoklonaler Antikörper, der an IL-5 bindet und dadurch die Interaktion mit dem zugehörigen Rezeptor an der Oberfläche eosinophiler Granulozyten unterbindet. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 136 Patient*innen wurde die Wirksamkeit von Mepolizumab bei rezidivierender oder refraktärer EGPA im Vergleich zu einem Placebo untersucht. Die Studienteilnehmer*innen der Mepolizumab-Gruppe hatten über einen Beobachtungszeitraum von 52 Wochen gesehen eine signifikant längere Zeit in Remission. Verglichen mit den drei Prozent der Placebo-Gruppe erreichten 28% der Mepolizumab-Gruppe eine Remission über mindestens 24 Wochen ($p < 0,001$). In der Mepolizumab-Gruppe erreichten 47% keine Remission, während dies in der Placebo-Gruppe bei 81% der Fall war. Zu den Kontrollpunkten in Woche 36 und 48 waren mit 32% signifikant mehr Menschen der Mepolizumab-Gruppe in Remission als die drei Prozent der Placebo-Gruppe. Einen Rückfall erlitten innerhalb des Studienzeitraums 56% der Mepolizumab- und 82% der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Die errechnete jährliche Rückfallsrate war bei der Therapie mit Mepolizumab um die Hälfte geringer. Ein Benefit wurde am besten bei Patient*innen detektiert, welche im Differentialblutbild vor Therapiebeginn $> 1,5$ G/l eosinophile Granulozyten aufgewiesen haben.(39)

Die gleichzeitige Dosierung von Prednisolon als Glukokortikoid wurde zusätzlich untersucht und es wurde festgestellt, dass mit Mepolizumab behandelte Teilnehmer*innen signifikant niedrigere Dosen Kortikoide benötigten ($p < 0,001$). Die Glukokortikoid-Dosis konnte bei 44% der Mepolizumab-Teilnehmer auf 4mg Prednisolon oder weniger pro Tag reduziert werden, verglichen zu drei Prozent der Placebo-Gruppe. Ein vollständiges Absetzen des Kortisonpräparats wurde bei 18% der Mepolizumab- und bei drei Prozent der Placebo-Gruppe erreicht.(39)

Der monoklonale Antikörper wird alle vier Wochen in einer Dosierung von 300 mg subcutan verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie von Wechsler et al., welche auch in der Fachinformation aufgeführt sind, waren Kopfschmerzen (32%), Reaktionen an der Injektionsstelle (15%) und Rückenschmerzen (7%). Vorsicht ist geboten bei Infektionen mit Parasiten, bei welchen eosinophile Granulozyten eine Rolle in der Immunabwehr spielen. Vorbekannte Helminthen-Infektionen sollten vor Beginn der Gabe von Mepolizumab behandelt oder bei einem Befall während einer Behandlung gegebenenfalls pausiert werden. Bei

Patient*innen, welche an lebensbedrohlicher oder Organ-gefährdender EGPA leiden, wurde das Arzneimittel bisher nicht untersucht.(40)

Limitationen in der Untersuchung von Mepolizumab sehen die Studienautor*innen darin, dass 47% der Mepolizumab-Gruppe keine Remission erreichten. Dies könnte entweder bedeuten, dass manche Manifestationen der EGPA nicht durch eosinophile Granulozyten verursacht werden, oder, dass bereits bestehende Schäden an Gefäßen und in Geweben refraktär gegen eine Therapie mit IL-5 Antikörpern waren. Eine Analyse in Bezug auf ANCA-Status wurde nicht durchgeführt, weil nur zehn Prozent der Studienpopulation positive ANCA aufwiesen. Weiters steht in Frage, ob eine höhere Dosierung mit beispielsweise 750mg alle vier Wochen eine bessere Wirksamkeit zeigen würde.(39)

7. Diskussion

Bereits im beschriebenen Patientenfall (siehe Kapitel 5.) wird augenscheinlich, dass die Diagnosefindung der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis eine herausfordernde Aufgabe darstellen kann. Nicht nur aufgrund der Seltenheit der EGPA mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 10,7/1.000.000 Einwohner, sondern auch wegen der vielen Gesichter der Erkrankung mit fehlenden pathognomischen Eigenschaften wird diese Form der Vaskulitis oft verkannt. Eine erfolgreiche Behandlung der EGPA verlangt eine prompte Differenzierung der Erkrankung von herkömmlichem Asthma und anderen eosinophilen Erkrankungsbildern.(3,24)

Im Fallbeispiel wird die Symptomkonstellation des Patienten mit ausgeprägter Eosinophilie und fulminanter, pulmonaler Manifestation bei negativem ANCA-Status erst einer eosinophilen Pneumonie zugeschrieben, obwohl die Diagnosekriterien der ACR bereits beim ersten Krankenhausaufenthalt erfüllt gewesen wären. Die Therapie mit Glukokortikoiden war aber ohnedies angezeigt, weil der Patient einen FFS von 0 aufgewiesen hatte und die Einleitung der Remission zeigte auch Erfolg. Hierzu muss allerdings ergänzt werden, dass der GI-Trakt initial nicht evaluiert wurde und in einer später durchgeführten Koloskopie Läsionen im terminalen Ileum festgestellt wurden. Hypothetisch gesehen hätte dieser Befund eine Manifestation der EGPA sein können und der FFS wäre dadurch auf den Wert 1 gestiegen. Somit wäre der Patient in das Therapieschema mit schwerem Verlauf gefallen.

Die EGPA gilt weithin als idiopathische Erkrankung, wobei Allergene oder Medikamente als potenzielle Trigger diskutiert werden. Vor allem die Medikamentengruppe der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wurde häufig als mögliche Ursache in Betracht gezogen. In dieser Hinsicht besteht allerdings in der gesichteten Literatur der Konsens, dass durch die Einnahme von LTRA im Rahmen der Asthma-Behandlung die Kortisontherapie reduziert werden kann und dadurch eine vorliegende EGPA demaskiert und symptomatisch wird.(41)

Weiters ist die Bedeutung der antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper Gegenstand von wissenschaftlichem Diskurs. Es stellt sich die Frage, ob ANCA-positive und ANCA-negative Erkrankte tatsächlich zwei unterschiedliche Subgruppen der EGPA darstellen. Vor allem im Hinblick auf spezifische Therapieansätze sollte zukünftige Forschung neue Empfehlungen diesbezüglich hervorbringen.(37)

Die Fortschritte in der Behandlung der EGPA, welche früher innerhalb von ein bis zwei Jahren letal verlaufen ist, haben zu einer Chronifizierung des Krankheitsbildes geführt. Das bringt mit sich, dass Patient*innen über eine lange Zeit behandelt werden müssen und die Lebensqualität aufgrund der Erkrankung und der Therapie beeinträchtigt wird. Der Großteil der Therapiemöglichkeiten ist nicht zielgerichtet und geht mit unerwünschten, systemischen Wirkungen in Immunsystem und Metabolismus einher. Weiter ist nicht geklärt, wie lange die Therapie optimalerweise dauern soll und welche Anzeichen prädiktiv für einen Rückfall sind. Ziel muss daher weiterhin sein die Hintergründe der Erkrankung besser zu verstehen, um in Zukunft eine Patient*innen-zentrierte, zielgerichtete Behandlung zu ermöglichen.(28)

Im Fallbericht spiegelt sich dies wider, denn neben einer belastenden Gewichtszunahme aufgrund der Glukokortikoid-Therapie, lehnt der Patient aus Respekt vor den Nebenwirkungen die Erhaltungstherapie mit Azathioprin ab. Bei einem weiteren Rückfall wird daher eine zielgerichtete Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Mepolizumab, welcher an den Botenstoff Interleukin-5 bindet, angedacht. Dieser für die Behandlung der EGPA zugelassene

Wirkstoff zeigte in einer randomisierten, kontrollierten Studie Evidenz für eine gute Wirksamkeit bei Patient*innen mit rezidivierender oder refraktärer EGPA.

In der Literatur wird häufig erwähnt, dass die erfolgreiche Behandlung der EGPA ein interdisziplinäres Team erfordert, nicht zuletzt, weil durch die verschiedenen Manifestationen die erkrankten Menschen zur Erstbehandlung in den unterschiedlichsten Fachbereichen vorstellig werden. Am Ordensklinikum Linz Elisabethinen wurde für solche komplexen Krankheitsbilder ein Autoimmunzentrum etabliert, um eine effiziente Betreuung durch interdisziplinäre Zusammenarbeit zu ermöglichen.

8. Literaturverzeichnis

1. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosa, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277-301.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1–11.
3. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):92–9.
4. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):270–81.
5. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009 Nov;76(9):1006–11.
6. Cottin V, Khouatra C, Dubost R, Glérant JC, Cordier JF. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy.* 2009 Apr;64(4):589–95.
7. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 1;143(9):632–8.
8. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2926–35.
9. 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 (Baltimore).* 1999 Jan;78(1):26–37.
10. Berti A, Cornec D, Casal Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, et al. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest.* 2020 May;157(5):1086–99.
11. Bottero P, Bonini M, Vecchio F, Grittini A, Patruno GM, Colombo B, et al. The common allergens in the Churg-Strauss syndrome. *Allergy.* 2007 Nov;62(11):1288–94.
12. Low CM, Keogh KA, Saba ES, Gruszczynski NR, Berti A, Specks U, et al. Chronic rhinosinusitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical presentation and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Feb;10(2):217–22.
13. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006 May;126(5):503–9.
14. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 1999 Mar;122 (Pt 3):427–39.

15. Bridges C, Shenk MER, Martin K, Launhardt A. Cutaneous manifestations of childhood Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (cEGPA): A case-based review. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jul;37(4):604–12.
16. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug;37(2 Pt 1):199–203.
17. Bosco L, Peroni A, Schena D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011 Apr;30(4):573–80.
18. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2009 Jul;88(4):236–43.
19. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):627–34.
20. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984 Mar;63(2):65–81.
21. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr;68(4):564–7.
22. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017 Jan;16(1):1–9.
23. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014 Feb 12;48–49:99–103.
24. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet.* 2003 Feb 15;361(9357):587–94.
25. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094–100.
26. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol.* 2001 Dec;14(12):1284–93.
27. Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging.* 2005 May;20(2):74–80.
28. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug 27;6(1):71.
29. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):3159–66.

30. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006 May;47(5):770–9.
31. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):261–73.
32. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Jun;23(3):355–66.
33. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Aug;73(8):1088–105.
34. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, 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 Jan;90(1):19–27.
35. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, 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 Feb;58(2):586–94.
36. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med.* 2020 Oct;49(3):104036.
37. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):545–53.
38. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1051:121–31.
39. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921–32.
40. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Mepolizumab [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf.
41. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):341–8.
42. Glick Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [Internet]. Case study, Radiopaedia.org. 2019 Aug [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-3?lang=us>.