



# Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)

H. Gelling-Hilbolling<sup>1</sup>, M.A. Hulshof<sup>2</sup>, M.L. Castellanos Nuijts<sup>3</sup>

De internist vraagt ons mee te kijken met een patiënt, die pijnlijke gezwollen onderbenen heeft met tevens hematoomachtige plekken. Er blijkt meer de hand te zijn, zoals een onbegrepen astma.

## CASUS

De internist verwijst een 36-jarige man met blanco voorgeschiedenis, naar de onze polikliniek vanwege purpura aan de onderbenen. Dit gaat gepaard met gevoelsstoornissen (doof gevoel), ook aan de voeten. Ongeveer vier weken daaraan voorafgaand waren er klachten van stekende pijn aan eerst het linker been met uitstraling naar de voet en later ook aan het rechter been. Bij belasting zijn er meer klachten en wanneer de benen hoog worden gelegd minder. Er is geen tekenbeet in de anamnese. Daarnaast heeft hij sinds ongeveer anderhalf jaar last van wisselend verhoging/koorts (38 – 39,2°C) met nachtzweeten en heeft hij ook ineens astmatische klachten. Patient woonde tot zijn 16<sup>e</sup> levensjaar in Oost-Afrika en gaat jaarlijks naar Kenia, ook ook

naar de binnenlanden. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij aan beide onderbenen echymose met een opvallende sensibiliteitsstoornis in de zin van hyposthesie en pijn (voelt prik bij lokale anesthesie niet) (figuur 1 en 2). Het laboratoriumonderzoek liet bij het bloedbeeld verhoging zien van de leukocyten, eosinofilie, een normale nierfunctie en een positieve ANCA.

## HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK

Huidbiopt rechterbeen: diep dermaal gelegen, actieve vasculitis van een groter bloedvat met trombusvorming in aanwezigheid van vele eosinofiele granulocyten. Indien het klinische beeld erbij past kan een Churg-Strauss syndroom worden overwogen (figuur 3 en 4).

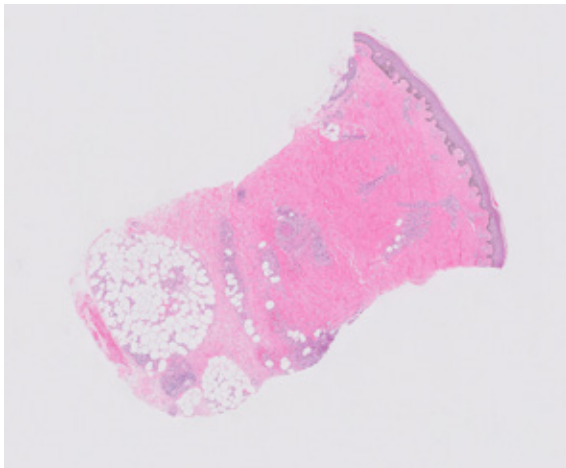


Figuur 1. Echymose laterale zijde linker onderbeen (uit privécollectie patiënt)

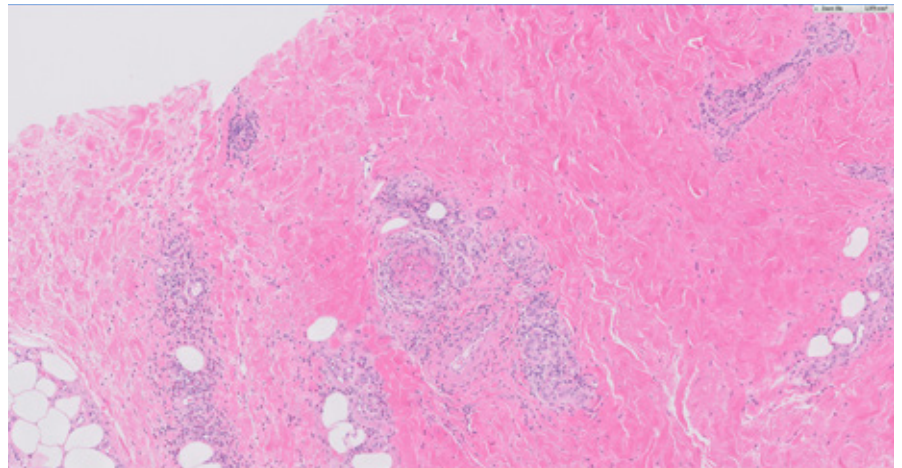


Figuur 2. Echymose mediale zijde rechter onderbeen (uit privécollectie patiënt)

- <sup>1</sup> Verpleegkundig specialist intensieve zorg bij somatische aandoeningen, afdeling Dermatologie, Treant Zorggroep ziekenhuislocatie Scheper, Emmen en Stadskanaal
- <sup>2</sup> Co-assistent, afdeling Dermatologie, Treant Zorggroep, ziekenhuislocatie Scheper, Emmen
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Treant Zorggroep ziekenhuislocatie Scheper, Emmen



*Figuur 3. Huidbiopsie reikend tot diep in het subcutane vet, bekleed met een normale epidermis. Op overzicht is sprake van een oppervlakkig en diep perivasculair georiënteerd infiltraat dat reikt tot in het subcutane vetweefsel*



*Figuur 4. In de diepe dermis zien we een middelgroot bloedvat waarin een trombus. In de wand zijn neutrofiële granulocyten, kernpuin en afzetting van fibrine waarnaast met name in de diepere dermis ook uitgebreide aanwezigheid van eosinofiele granulocyten.*

## DIAGNOSE

Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis (EGPA).

## BEHANDELING

De internist startte een behandeling met prednisolon 60mg en methotrexaat 20mg.

Verwijzing vond plaats naar de afdelingen KNO, neurologie en pulmonologie om een eventuele orgaanbetrokkenheid aan te tonen. De KNO-arts constateerde uitgebreide poliepen vooral frontaal links, de neuroloog subacute axonale polyneuropathie en de longarts bronchiale astma.

## BESPREKING

Eosinofiele granulomatose met polyangiïtis (EGPA), voorheen Churg-Strauss syndroom, is een zeldzame vorm van anti-neutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) geassocieerde vasculitis. Jacob Churg en Lotte Strauss beschreven het ziektebeeld voor het eerst in 1951. Kenmerken van het vasculitisbeeld zijn: een eosinofielrijke granulomateuze ontsteking en necrotiserende vasculitis van kleine tot middelgrote vaten die verband houden met astma en perifere eosinofilie. Er zijn vaak meerdere orgaansystemen bij betrokken, waaronder het hart, nieren en het maagdarmkanaal. De mate van orgaanbetrokkenheid verschilt tussen ANCA-positieve en -negatieve EGPA-patiënten. Glomerulonefritis, alveolaire bloedingen en perifere neuropathie ziet men frequenter bij ANCA-positieve patiënten, terwijl het hart vaker betrokken lijkt te zijn bij ANCA-negatieve patiënten. [1,2]

Hoewel de studiegroep EGPA, die voor het eerst bij een kwam in 2018, als doel stelde de klinische en therapeutische opties voor EGPA te (her)definiëren [3], wordt voor de diagnose nog veel gebruik gemaakt van Classificatiecriteria voor Churg-Strauss syndroom opgesteld in 1990 door de American College of Rheumatology (ACR) (tabel 1). [2] Vier of meer criteria zijn daarbij een vereiste. De ACR-criteria gebruikt men vaak van-

wege de hoge specificiteit en sensitiviteit [1]. Onze patiënt had een ANCA-positieve vasculitis met vijf van de bovengenoemde criteria waardoor de diagnose EGPA zeker was.

EGPA ontstaat gemiddeld op een leeftijd van 49 tot 59 jaar en komt ongeveer evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. Meer dan 90% van de patiënten heeft een voorgeschiedenis met astma, dat vaak op latere leeftijd ontstaat. Hierbij gaat het vaak niet om een allergisch astma, maar een subtype gepaard gaand met een verhoogd aantal eosinofiel granulocyten. Dit was ook het geval bij onze patiënt, die al maanden behandeling kreeg voor wegens onverklaarbare astmaklachten. Het serum creatinine is vaak niet opvallend verhoogd en dit verschilt van de andere vormen van een ANCA geassocieerde vasculitis. [2]

Er is nog veel onduidelijkheid over de pathogenese en de rol van ANCA in EGPA. Interlukine-5 (IL5), een eosinofiel-activeerende cytokine, lijkt betrokken te zijn bij de pathogenese van EGPA. Th-2 cellen produceren dat de differentiatie en rijping induceert van eosinofiele granulocyten. Geactiveerde eosinofiele granulocyten oefenen pro-inflammatoire effecten uit. Dit doen ze door cytotoxische granulaire eiwitten en lipide-mediators te laten vrijkomen wat weefselschade en ontsteking veroorzaakt. Er zijn verschillende theorieën over wat een

*Tabel 1. Classificatiecriteria voor Churg-Strauss syndroom opgesteld in 1990 door de American College of Rheumatology (ACR)*

Criteria
Astma
Eosinofilie > 10% van totaal aantal leukocyten
Neuropathie, mono of poly
Pulmonaire infiltraten
Paranasale abnormaliteiten
Extravasculaire eosinofiele infiltraten

abnormale Th-2 type immuunrespons uitlokt, zoals allergieën, infecties en medicatie.

Een ander aspect van EGPA is de aanwezigheid van ANCA. Echter, de rol van ANCA in EGPA is vooralsnog onduidelijk, vooral met betrekking tot de associatie tussen ANCA en de eosinofiele ontsteking. [1,2,4]

De histologische bevindingen van EGPA bestaan uit necrotiserende vasculitis van kleine tot middelgrote bloedvaten met infiltraten van eosinofiele granulocyten en daarnaast zowel perivasculaire als extravasculaire granulomen. Als er weinig infiltraten van eosinofiele granulocyten zijn, dan is de histologie moeilijk te onderscheiden van andere vasculitiden. [2]

Men start de behandeling van EGPA vaak op met systemische corticosteroiden en immunomodulatoren, maar er bestaat kans op bijwerkingen. Bovendien is er vaak sprake van teleurstellende resultaten en regelmatige recidieven leiden ertoe dat langdurig hoge doses corticosteroiden nodig zijn. Regelmatig blijft volledige remissie buiten bereik. Zo ook bij onze patiënt die last bleef houden van benauwdheidsklachten en polyneuropathie.

Nieuwe therapieën zoals mepolizumab en rituximab lijken van waarde te zijn bij de behandeling van EGPA. Mepolizumab is een IL-5-antagonist en lijkt effectief, met name bij de groep patiënten met een ANCA-positieve EGPA. Onlangs werd mepolizumab goedgekeurd als medicijn voor EGPA. Ook laat rituximab veelbelovende resultaten zien. Verder onderzoek zou, bij een beter begrip van de pathofysiologie, meer inzicht kunnen geven in de pathogenese, biomarkers van de ziekte activiteit en therapeutische middelen. [2-6]

Omalizumab noemt men in een aantal *case reports* effectief bij EGPA, met name bij veel astmatische klachten, waardoor het corticosteroid-sparend zou kunnen zijn. Daarentegen noemen auteurs van andere *case reports* het gebruik van omalizumab bij patiënten met ernstig astma juist een uitlokkende factor voor een EGPA. Het betreft hier kwalitatief beperkte evidence, dat verder onderzoek vergt. [1,7]

*Met dank aan collega I. Niedlich-den Herder, patholoog  
Treant Zorggroep, afdeling Pathologie.*

## LEERPUNTEN

- Eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA), voorheen Churg-Strauss syndroom genoemd, is een zeldzame vorm van ANCA-geassocieerde vasculitis.
- EGPA wordt gekenmerkt door een eosinofielrijke granulomateuze ontsteking en necrotiserende vasculitis van de kleine en middelgrote bloedvaten.
- EGPA onderscheidt zich van andere ziekten vasculitiden door het naast elkaar bestaan van een onbegrepen astma, perifere eosinofilie en betrokkenheid van meerdere orgaansystemen, waaronder het hart, nieren en het maagdarmlkanaal.
- Eerste keus behandeling voor EGPA zijn systemische corticosteroiden en immunomodulatoren, maar de resultaten zijn vaak teleurstellend; volledig remissie blijkt vaak niet haalbaar en er zijn regelmatig recidieven.
- Nieuwe therapieën zoals mepolizumab en rituximab lijken van waarde te zijn bij de behandeling van EGPA.

- Meer onderzoek naar de pathofysiologie van EGPA zou meer inzicht kunnen geven in biomarkers van de ziekteactiviteit en therapeutische middelen.
- Nader onderzoek moet uitwijzen of omalizumab geïndiceerd is bij EGPA.

## TREFWOORDEN

Churg-Strauss syndroom - eosinofiele granulomatose met polyangiitis – EGPA – ANCA-gebonden vasculitis - AVV

## KEYWORDS

Churg-Strauss syndrome - eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – EGPA – ANCA associated vasculitis - AVV

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling: Geen.

## LITERATUUR

1. Chakraborty RK, Aeddula NR. Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Last updated: Mar 13, 2020.
2. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergology International*. 2019;68(4):430–6.
3. Marvisi, C., Sinico, R.A., Salvarani, C. et al. New perspectives in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): report of the first meeting of the European EGPA Study Group. *Internal and Emergency Medicine*. 2019;14(8):1193–7.
4. Pradhan RR, Nepal G, Mandal S. Safety and efficacy of mepolizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Pulmonary Medicine*. 2019; article ID 4376380.
5. Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis. *Current Rheumatology Reports*. 2020;22(1):5.
6. Ennis D, Lee JK, Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(7):617–30.
7. Basta F, Mazzuca C, Nucera E, Schiavino D, Afeltra A, Antonelli Incalzi R. Omalizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: friend or foe? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Feb 18; Mar-Apr 2020;38 Suppl 124(2):214–20.

## CORRESPONDENTIEADRES

Nanna Gelling-Hilbolling  
E-mail: n.gelling@treant.nl