

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Uma Doença Incapacitante

M. C. André, A. Fraga, M. Duarte Reis, P. Filipe, L.M. Soares de Almeida, M. A. Marques Gomes

RESUMO

Síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite rara que atinge vasos de pequeno e médio calibre. Os autores descrevem o caso de uma mulher com bolhas no pé e no antebraço direito, com dor, parestesias e impotência funcional do pé. Após internamento houve deterioração clínica com perda de mobilidade e agravamento da eosinofilia periférica. A histopatologia revelou elevado número de eosinófilos extravasculares. A biopsia osteomedular revelou número aumentado de eosinófilos e precursoros. O electromiograma revelou mononeuropatia múltipla com envolvimento dos nervos grande ciático bilateral e femoral à direita. De acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR) e do Chapel Hill Conference Consensus (CHCC), foi estabelecido o diagnóstico de SCS e instituída corticoterapia e ciclofosfamida bem como programa de reabilitação, com rápida melhoria clínico-laboratorial. Este caso ilustra a necessidade de equacionar esta doença rara, perante lesões cutâneas atípicas e a importância da abordagem multidisciplinar dado o envolvimento multissistémico.

SUMMARY

CHURG-STRAUSS SYNDROME A Disabling Disease

Churg-Strauss syndrome (CSS) is an infrequent vasculitis that affects small to medium-sized vessels. We describe a 51 year-old-female admitted to our inpatient unit with bullae on her right foot and forearm with pain, paresthesias and impotence of the foot. There was rapid clinical deterioration with lost of gait and peripheral eosinophilia. Histopathology showed many extravascular eosinophils. Bone marrow had an increased number of eosinophils and their precursors with no neoplastic cells infiltration. Electromyogram revealed mononeuritis multiplex with bilateral sciatic and right femoral nerve involvement. She fulfilled the eligibility criteria of American College of Rheumatology (ACR) and Chapel Hill Conference Consensus (CHCC) of CSS so corticosteroids and cyclophosphamide and rehabilitation program were begun with good clinical and laboratorial response. This report illustrates the importance of identifying atypical cutaneous features of CSS for the early diagnosis of this rare condition and the role of a multidisciplinary team in this multissystemic disease.

M.C.A., A.F., M.D.R., P.F.,
L.M.S.A., M.A.M.G.: Clínica
Universitária de Dermatologia.
Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Churg-Strauss (ou Angeíte Granulomatosa Alérgica) é um síndrome raro que atinge artérias e veias de pequeno e médio calibre^{1,2,3,4,5,6,7}.

O ACR propõe seis critérios para o diagnóstico desta entidade, em que a presença de pelo menos quatro estabelece o diagnóstico: (1) asma (pieira, roncos expiratórios), (2) eosinofilia periférica >10%, (3) sinusite, (4) infiltrados pulmonares (que podem ser transitórios), (5) vasculite com eosinófilos extravasculares e (6) mononeuropatia múltipla ou polineuropatia^{1,5}.

A etiologia é desconhecida, não havendo dados na literatura relativos ao papel dos imunocomplexos ou mecanismos celulares na fisiopatologia da mesma, mas a existência de fenómenos de autoimunidade como sejam a associação com hipergamaglobulinémia policlonal, níveis elevados de IgE, factor reumatóide e p-ANCA, parece estar implicada. A activação dos eosinófilos é um dado fundamental na fisiopatologia da doença, em que a proteína cationica eosinofílica, a neurotoxina eosinofílica e os mediadores lipídicos parecem ter um papel fulcral^{1,2,3,7}.

A incidência é de 2.4-6,8/1000,000^{4,5}. As principais causas de morbilidade e mortalidade são a miocardite e o enfarte agudo do miocárdio secundário a arterite coronária.

A sobrevida após um ano de tratamento é cerca de 90% e a taxa de sobrevivência aos cinco anos é de 68%^{7,8}. A idade de diagnóstico varia entre os 15-70 anos, com uma idade média em torno dos 50 anos.

São descritas 3 fases: (1) rinite alérgica e asma, (2) doença eosinofílica infiltrativa como pneumonia eosinofílica ou gastroenterite e (3) vasculite sistémica de pequenos e médios vasos com inflamação granulomatosa^{3,9,10}.

Os sintomas mais proeminentes são do foro pulmonar, cardíaco, dermatológico, renal e neurológico periférico, sendo a mononeuropatia múltipla o achado mais comum^{4,6,9}. Os sinais físicos são específicos de envolvimento de órgão, sendo a pneumonite associada a eosinofilia periférica indícios para esta hipótese diagnóstica. Para além destes, um síndrome dermato-pulmonar-renal deverá suscitar a hipótese diagnóstica.

O envolvimento cutâneo ocorre em 60-80% dos doentes⁹, manifestando-se como vasculite leucocitoclástica com púrpura palpável, *livedo reticularis*, necrose e gangrena, isquémia digital, urticária e nódulos subcutâneos^{1,6,10}. O tratamento preconizado na literatura não é consensual, embora consista na administração de corticosteróides e imunossuppressores⁶, de acordo com os valores da velocidade de sedimentação e do número de eosinófilos periféricos. Mais recentemente, têm sido utilizadas terapêuticas biológicas que exerçam um bloqueio a nível das citocinas ou na depleção linfocitária (i.e., infliximab e rituximab, respectivamente)^{3,4,9,10}.

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente com manifestações cutâneas atípicas, cuja investigação etiológica revelou tratar-se de SCS.

CASO CLÍNICO

Mulher, 51 anos, internada por edema, eritema, aumento da temperatura local e bolhas com conteúdo serohemático no pé direito e vesículas no antebraço direito. As lesões tinham cerca de 24h de evolução e eram acompanhadas de dor, parestesias e impotência funcional do pé ipsilateral, sintomas estes com agravamento progressivo desde há seis meses (Figura 1). A doente referia desde há cerca de dezoito meses tosse seca e rinorreia anterior mucosa; seis meses mais tarde descreve vários episódios de dificuldade respiratória que foram aumentando de frequência, necessitando de terapêutica sintomática; três meses mais tarde, após avaliação por ORL, foi-lhe diagnosticada sinusite crónica e polipose nasal (pelo que foi submetida a polipectomia) e determinada eosinofilia periférica em controlo laboratorial (20% da totalidade dos leucócitos); após um ano do início do quadro, refere tosse, cansaço fácil, parestesias no pé direito e, dois meses mais tarde, no pé esquerdo. Efectuou tomografia computadorizada torácica que evidenciou parênquima pulmonar com condensação subcisternal em toalha lobar superior à esquerda, em “vidro despolido”; espessamento parietal brônquico difuso e bilateral significativo; várias bronquiectasias e bronquiectasias; e espessamentos cisturais pleurais à esquerda. Foi medicada com prednisolona 40 mg/dia, po; manteve vários episódios de dor e parestesias dos pés, sendo medicada com analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides, com agravamento clínico progressivo. Após quatro meses de corticoterapia foi repetido novo exame imagiológico que demonstrou regressão completa das alterações previamente descritas. A doente negava toma de fármacos antagonistas dos receptores de leucotrienos.

O controlo laboratorial realizado à data de admissão revelou: leucocitose (15900) com 52% de eosinófilos, discreto aumento da PCR (1,64), VS elevada (33 mm/h), hipergamaglobulinémia policlonal e eritrocitúria no exame sumário de urina (25 céls/μL). Serologias virais para CMV,



Fig. 1 - Lesão cutânea do pé direito.

EBV, HSV 1 e 2, VIH 1 e 2 foram todas negativas, assim como o VDRL, ANA e perfil ENA; de salientar a elevação dos p-ANCA de 166 U/L (valor de referência <9 U/L) e da IgE de 1269 kU/L (valor de referência <85kU/L).

O exame histopatológico das biopsias cutâneas mostrou aumento do espaço entre a epiderme e derme superficial, um infiltrado inflamatório difuso “em toalha” ocupando os 2/3 superiores da derme, aumento do número de eosinófilos extravasculares (Figura 2a), infiltrado inflamatório difuso à volta de vasos e depósitos de fibrina nas paredes vasculares (Figura 2b). A imunofluorescência directa e indirecta foram negativas.

As provas de função respiratória identificaram alteração ventilatória obstrutiva bronquiolar ligeira, com insuflação pulmonar. No mielograma era visível a série granulocítica com aumento de eosinófilos (38% da celularidade total) em todos os estadios maturativos. A clearance de creatinina era de 80 mL/min e hipertensão pulmonar avaliada por ecocardiograma transtorácico de 42 mmHg. A mononeuropatia múltipla foi confirma-

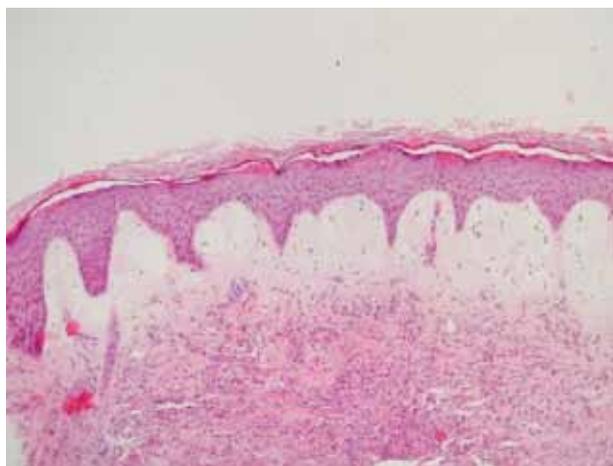


Fig. 2a. - Aumento do espaço entre a epiderme e derme superficial, um infiltrado inflamatório difuso “em toalha” ocupando os 2/3 superiores da derme, aumento do número de eosinófilos extravasculares (H&Ex100).

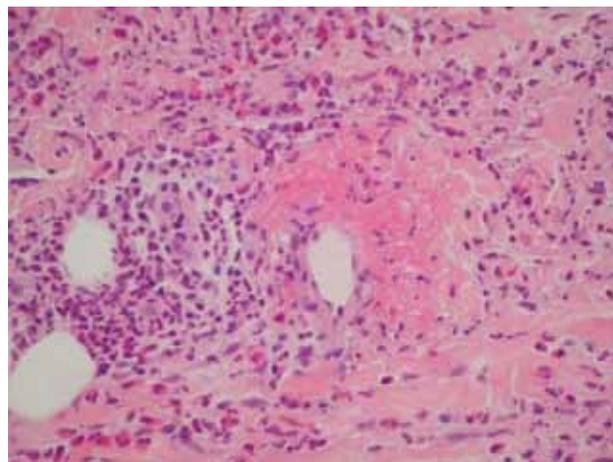


Fig. 2b - Infiltrado inflamatório difuso perivascular e depósito de fibrina na parede vascular (H&Ex400).

da por electromiograma com envolvimento dos nervos grande ciático bilateral e femoral à direita. Os restantes exames complementares de diagnóstico não tinham alterações, nomeadamente, pesquisa de parasitas nas fezes, pesquisa de eosinófilos no exsudado nasal e na expectoração, colonoscopia e estudo de perfusão miocárdica com $^{99m}\text{Tc}+\text{RF}$.

Durante o internamento, a dor dos membros inferiores e as parestesias agravaram com perda da capacidade da marcha, acompanhadas de elevação marcada dos eosinófilos até 60% dos leucócitos totais.

De acordo com a *ACR/CHCC*, esta doente cumpria os critérios para o diagnóstico de SCS. Foi iniciada prednisolona 1 mg/kg/dia po, ciclofosfamida 1 mg/kg/dia po, gabapentina titulada até à dose de 400 mg de 8/8h po e programa de reabilitação física e respiratória, sendo a dose da prednisolona e da ciclofosfamida ajustada consoante os valores da VS e do número de eosinófilos periféricos. Após oito dias de tratamento houve resolução do quadro cutâneo; após 31 dias reduziu-se dose de ciclofosfamida para metade; ao 46º dia de terapêutica foi interrompida ciclofosfamida e reduzida dose de prednisolona ao 61º dia. Após 75 dias, a doente começou a andar com apoio de canadianas e talas em ambas as pernas, todavia, após 3 meses, por agravamento das parestesias e artralguas generalizadas, foi reintroduzida ciclofosfamida pelo serviço de Reumatologia.

Presentemente, 3 anos após o diagnóstico, a doente mantém a medicação com prednisolona, 5 mg/dia po, em dias alternados, ciclofosfamida, 0,5 mg/kg/dia po, e gabapentina 400 mg 8/8h po; o número de eosinófilos periféricos está dentro da normalidade assim como a IgE. Readquiriu capacidade da marcha com apoio e retomou o seu emprego.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica e a evolução do SCS é variável: podem ser ligeiras ou extremamente graves e pode surgir em fases distintas da doença, o que nem sempre torna o seu diagnóstico evidente. Inicialmente pode representar apenas uma associação entre asma e rinite alérgica, tal como ocorreu com a esta doente. Somente a existência de asma pode aparecer associada a sinusite, a infiltração pulmonar ocasional e a dependência de corticosteróides, sendo o estabelecimento do diagnóstico de SCS deferido até ao envolvimento de outros órgãos, nomeadamente, da pele e do sistema nervoso periférico. Existem estudos que demonstram o papel fundamental da mononeuropatia múltipla na determinação do aparecimento de lesões cutâneas, o que é devido à infiltração eosinofílica perineural (provavelmente por uma substância quimiotóxica ou molécula de adesão específica para o eosinófilo) previamente ao aparecimento das manifestações cutâneas. A existência de sintomatologia típica de mononeuropatia múltipla e lesões cutâneas deverá

alertar o clínico para a eventual existência do síndrome, o que se constatou nesta doente que tinha adicionalmente as alterações analíticas e as alterações a nível histopatológico (ainda que os granulomas extravasculares sejam observados raramente e a sua ausência não permite a exclusão de SCS). Apesar de não constituir critério diagnóstico, a presença de ANCA, sobretudo p-ANCA, é frequente no SCS, não devendo, contudo, ser utilizado o seu título para monitorização da actividade da doença, dado que podem apenas 50% dos doentes ter ANCA positivos durante as recidivas. À semelhança dos casos de SCS descritos na literatura, as alterações na TC desta doente são também características da doença, nomeadamente, as consolidações multifocais periféricas e o espessamento brônquico⁹.

O diagnóstico precoce desta entidade permite a prevenção de comorbilidades graves e mortalidade destes doentes. Com a introdução da corticoterapia, a remissão e a sobrevida destes doentes melhorou substancialmente, apesar da asma persistente, dependente de corticoterapia, ser frequente; Apesar da terapêutica de indução e de manutenção com corticóides e ciclofosfamida a longo-prazo estar associada a recorrências e a toxicidade *major*^{3,4,9}, em doentes que não respondem apenas ao tratamento isolado, como no caso descrito, é indicada a associação terapêutica.

CONCLUSÃO

Este caso clínico ilustra a importância do reconhecimento de lesões cutâneas atípicas, até mesmo pouco exuberantes, que podem ser indiciadoras deste raro síndrome que pode ser incapacitante em doentes novos activos e o papel fulcral de uma abordagem multidisciplinar destes doentes dado o envolvimento multissistémico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração de Heinz Kutzner, da Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis, Friedrichshafen, (Alemanha) pelo apoio no exame histopatológico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de Financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. KAWAKAMI T, SOMA Y, KAWASAKI K, KAWASE A, MIZOGUCHI M: Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss Syndrome. Arch Dermatol 2005;141:873-8
2. XAVIER B, GUILBERT A, ESPINOSA G, MIRAPEIX E: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A systematic review. JAMA 2007;298(6):655-669.
3. BELMONT M. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Bulltin of the NYU Hospital for Joint Doseases 2006; 64 (1&2):60-6
4. OH M-J, LEE J-Y, KWON N-H, CHOI D-C. Churg-Strauss Syndrome: The Clinical Features and Long-term follow-up of 17 patients. J Korean Med Sci 2006;21:265-271
5. WATTS R, LANE S, BENTHAM G, SCOTT D: Epidemiology of systemic vasculitis. A Ten-year Study in the United Kingdom. Arthrit Rheumatis 2000;43(2):414-9
6. BRANDT HR, VALENTE N, CRIADO P, ARNONE M, SOTTO M: Medium and large cell vasculitis. An Bras Dermatol 2009;84(1):57-67
7. PAGNOUX C, GUILPAIN P, GUILLEVIN L: Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol 2007;19(1):25-32
8. PHILIP R, LUGMNI R: Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2008;26:S94-104
9. SOLANS R et al: Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. Rheumatology 2001;40:763-771
10. CHEN KR, CARLSON JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis. Am J Clin Dermatol 2008;9(2):71-92