

# Síndrome de Churg-Strauss

## Churg-Strauss Syndrome

BF Rodrigues, JM Araújo

### Resumo

A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite ANCA-associada de pequenos e médios vasos. As manifestações clínicas mais comuns são eosinofilia marcada, asma, sinusite crónica, infiltrados pulmonares, cardiomiopatia, queixas gastrointestinais e mononeurite multiplex. Os anticorpos Anti-MPO (anti-mieloperoxidase), pANCA (com padrão de imunofluorescência perinuclear) encontram-se presentes em 38-59% dos casos. O envolvimento cardíaco é uma importante causa de morbilidade e a principal causa de mortalidade no síndrome de Churg-Strauss. Histologicamente caracteriza-se por uma vasculite necrotizante eosinofílica.

O tratamento é baseado na corticoterapia e em fármacos imunossupressores (ciclofosfamida e azatioprina) sendo determinado de acordo com critérios de prognóstico.

A remissão completa ocorre em cerca de 90% dos casos, sendo as recaídas frequentes (25% dos casos).

Palavras chave: síndrome de Churg-Strauss, ANCA, vasculite.

### Abstract

*Churg-Strauss syndrome is a systemic ANCA-associated small- to medium-sized vessels vasculitis. Common clinical manifestations are marked blood eosinophilia, asthma, chronic sinusitis, cardiomyopathy, pulmonary infiltrates, gastrointestinal complaints and a multiplex neuropathy. Anti-MPO (antimyeloperoxidase) pANCA (ANCA with a perinuclear fluorescence pattern) is present in 38-59% of cases. Cardiac involvement is an important cause of morbidity and the leading cause of mortality in Churg-Strauss syndrome. The morphological substrate is an eosinophilic necrotizing vasculitis.*

*Treatment is based on corticosteroid therapy and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide and azathioprine) and is determined according to prognostic criteria. Complete remission occurs in almost 90% of cases and relapses are frequent (25% of cases).*

*Key words: Churg-Strauss syndrome, ANCA, vasculitis.*

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite sistémica que afecta vasos de pequeno e médio calibre, podendo envolver virtualmente qualquer órgão, nomeadamente o pulmão, nervos periféricos, pele, rim, e menos frequentemente o coração e o sistema gastro-intestinal. A doença encontra-se classicamente associada a síndromes alérgicas como a asma, rinite e sinusite.<sup>1</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

A SCS ocorre em média na quinta década de vida. Alguns estudos indicam um ligeiro predomínio no sexo feminino,<sup>1-3</sup> outros não evidenciam predomínio relativamente ao sexo.<sup>4</sup> A incidência é de 1.8 a 6.8 casos por milhão na população em geral,<sup>5-7</sup> sendo que em doentes asmáticos o valor sobe para 34.6-64.4 casos por milhão.<sup>4,7</sup> Relativamente às vasculites ANCA

(anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos) associadas (SCS, poliangeite microscópica e granulomatose de Wegener) o SCS é a mais rara (Fig. 1).<sup>5,8</sup>

No final da década de 90, vários estudos sugeriram a relação entre o tratamento de asmáticos com anti-leucotrienos e o desenvolvimento da doença.<sup>7,9,10</sup> Contudo, análises recentes consideram que formas frustradas de SCS podem existir no início do tratamento, estando o início dos sintomas associado ao desmame da corticoterapia, responsável pela supressão da doença. A incidência da doença é idêntica nos doentes asmáticos sob terapêutica com antileucotrienos e na população de asmáticos que não fazem essa medicação.<sup>11,12</sup>

### FISIOPATOLOGIA

A etiologia é desconhecida. A associação com asma e atopia é típica, porém existem casos descritos em que não existe história de asma prévia.<sup>13</sup> De uma forma simples pensa-se que um agente infeccioso ou um antígeno exógeno, possivelmente inalado, pode desencadear uma resposta alérgica inflamatória num indivíduo geneticamente susceptível, levando ao desenvolvimento de rinosinusite e asma, seguido de infiltração tecidual de eosinófilos. A adesão endote-

Serviço de Nefrologia e Serviço de Medicina I do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 15.01.10

Aceite para publicação a 27.12.10

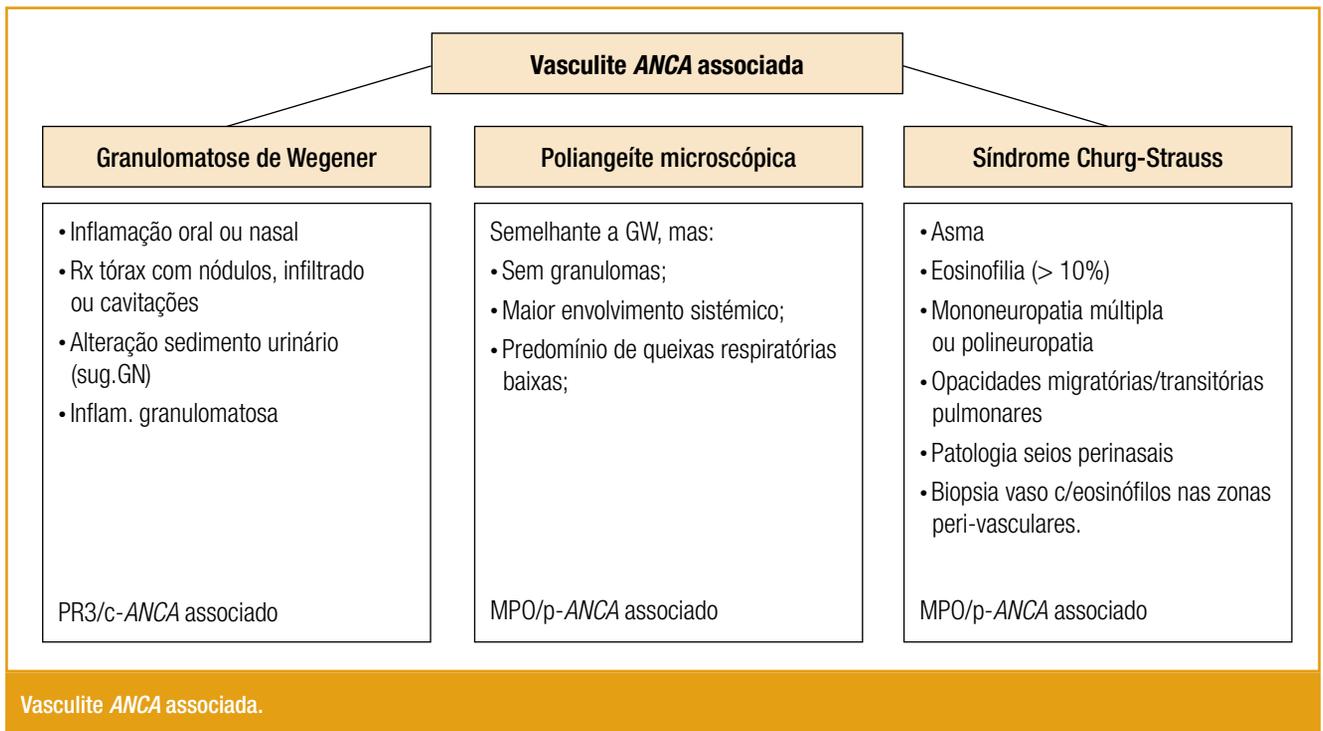


FIG. 1

lial e activação de leucócitos conduzem à inflamação vascular e subsequentemente à vasculite necrotizante nos diversos órgãos e sistemas afectados.<sup>14</sup>

O papel da auto-imunidade no desenvolvimento da doença é evidente, com presença de hipergamaglobulinémia, aumento dos níveis de imunoglobulina E, factor reumatóide e anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos.

### DIAGNÓSTICO

Desde a descrição inicial por Churg e Strauss em 1951 que a definição da doença tem sofrido várias alterações. Desde a tríade inicial – vasculite necrotizante de pequenos e médios vasos, infiltração de vasos e tecidos por eosinófilos e presença de granulomas extravasculares – passaram a existir critérios mais específicos, mas que são ainda alvo de críticas.<sup>15-17</sup> O *American College of Rheumatology* definiu o SCS como provável quando 4 dos seguintes 6 critérios são identificados: a) Asma; b) Eosinofilia; c) Neuropatia, mononeuropatia, polineuropatia; d) Infiltrados pulmonares; e) Alterações dos seios peri-nasais; d) Infiltração extravascular e tecidual de eosinófilos.<sup>18</sup> (Quadro I)

Porém o diagnóstico permanece clínico, sendo a

confirmação anatomo-patológica desejável.

O doente típico é um adulto de meia-idade que inicia queixas de rinite alérgica e/ou asma, de agravamento progressivo e difícil controlo – primeira fase da doença ou prodrómica, seguindo-se uma segunda fase caracterizada por eosinofilia no sangue periférico e infiltração eosinofílica dos tecidos. Por último surge a fase de vasculite franca.

Na fase prodómica a rinite alérgica é geralmente a primeira evidência de doença, ocorrendo em cerca de 70% dos doentes, sendo geralmente grave e podendo estar associada a pólipos nasais ou sinusite recorrente.

### QUADRO I

**Crítérios do *American College of Rheumatology* (1990).<sup>18</sup>**  
**Provável quando 4 dos seguintes se encontram presentes**

- Asma
- Eosinofilia
- Neuropatia, mononeuropatia, polineuropatia
- Infiltrados pulmonares
- Alterações dos seios nasais
- Infiltração extravascular e tecidual de eosinófilos

## QUADRO II

## Envolvimento multisistémico em 3 séries de doentes

	Guillevin n=96 (%) <sup>1</sup>	Lanham n=16 (%) <sup>36</sup>	Solans n=32 (%) <sup>28</sup>
Asma	96 (100%)	16 (100%)	
Rinite		12 (75%)	32 (100%)
Infiltrados pulm.	36 (37,5%)	10 (62,5%)	20 (62,5%)
Monon multiplex	75 (78,1%)	12 (75%)	16 (50%)
Doença Cutânea	49 (51,0%)		26 (81,3%)
Nódulos	19	2 (12,5%)	2
Púrpura	30	9 (56,3%)	16
Eritema	8	9 (56,3%)	
Artralgias Mialgias	52 (54,2%)	11 (68,8%)	14 (43,8%)
Cardiovascular			12 (37,5%)
HTA	12	12 (75%)	7 (25%)
ICC	9	4 (25%)	
Pericardite/derrperic		2 (12,5%)	1
Alt. no ECG		8 (50%)	
Gastrointestinal	32 (33,3%)		14 (43,8%)
Dor abdominal	29	7 (43,6%)	10
Diarreia		5 (31,3%)	4
Hemorragia	9	4 (25%)	
Renal	25 (26,0%)		4 (12,5%)
IRenal Ligeira		14 (87,5%)	
IRenal Crónica	5	1 (6,25%)	1
Sind. Nefrótico		3 (18,75%)	
SNC	8 (8,3%)		2 (6,2%)
AVC	6	4 (25%)	1

A perfuração nasal, dor ou rinorreia purulenta ou sanguinolenta estão geralmente associadas à granulomatose de Wegener sendo raras no SCS.<sup>16,17</sup>

Os sistemas de órgãos mais afectados são (por ordem decrescente) respiratório, sistema nervoso periférico, pele, cardiovascular, gastrointestinal, rim e sistema nervoso central (*Quadro II*).

Os sintomas sistémicos podem ser proeminentes, nomeadamente febre, perda ponderal, fadiga, astenia e artralgias.<sup>1,3</sup>

O envolvimento respiratório é praticamente universal (96-100%) e a asma é uma manifestação precoce, precedendo a vasculite em média em 8 anos.<sup>16,19</sup> A sua gravidade geralmente aumenta ao longo do tempo e pode, paradoxalmente, melhorar aquando da instalação da fase de vasculite. Embora raros, existem casos descritos em que a asma aparece apenas nesta fase da doença.<sup>13</sup>

A ocorrência de hemoptises por hemorragia alveolar é uma situação rara mas potencialmente grave. O derrame pleural pode ser encontrado mas apresenta fraca expressão clínica, sendo um exsudado, com predomínio de eosinófilos.

O envolvimento do sistema nervoso é muito frequente e pode manifestar-se por neuropatia periférica, sendo a *mononeurite multiplex* a apresentação mais comum, devido ao atingimento dos *vasa vasorum*, sendo sensível-motora e predominantemente de topografia distal, nos membros inferiores.<sup>20-22</sup>

O envolvimento do sistema nervoso central é pouco frequente, sendo os acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos a manifestação mais comum, os quais são uma causa importante de morbidade e mortalidade.<sup>19-23</sup>

As lesões cutâneas são comuns na fase vasculítica,

podendo ter várias apresentações (lesões eritematosas, maculopapulares, pústulas ou nódulos). As lesões predominam nas extremidades, em especial dos membros inferiores. Na biopsia os achados mais comuns são granulomas extravasculares necrotizantes e vasculite leucocitoclástica.<sup>17, 24</sup>

As complicações cardíacas da doença constituem a principal causa de morte e incluem a pericardite aguda, pericardite constrictiva, miocardite e enfarte do miocárdio. Hipertensão arterial e alterações electrocardiográficas são também relatadas em cerca de 50% dos casos.<sup>17</sup>

O envolvimento gastrointestinal manifesta-se geralmente por dor abdominal. A infiltração eosinofílica da parede do intestino pode produzir sintomatologia semelhante a uma gastroenterite eosinofílica. A infiltração da submucosa e mucosa podem conduzir a diarreia e hematoquezias, sendo que o atingimento

da camada muscular pode levar a obstrução; e ao nível das serosas pode desencadear peritonite com líquido ascítico que, tipicamente, contém elevada concentração de eosinófilos. Qualquer porção do sistema digestivo pode ser afectada, inclusive a vesícula biliar.<sup>17-19,25</sup>

Menos de metade dos doentes apresentam envolvimento renal, sendo este na maioria dos casos ligeiro a moderado e só raramente evoluindo para insuficiência renal crónica terminal. As principais manifestações são elevação da creatinina e ureia séricas, proteinúria e hematúria microscópica. Na biopsia renal pode observar-se uma glomerulonefrite focal e segmentar com necrose e/ou formação de crescentes, pauci-imune.<sup>16-19,26,27</sup>

### LABORATÓRIO E EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

A avaliação laboratorial revela tipicamente uma anemia normocítica, normocrómica, leucocitose, eosinofilia e uma resposta de fase aguda com aumento da proteína C reactiva, fibrinogénio, alfa-2-globulinas e da velocidade de sedimentação.<sup>1,28</sup> Os níveis de IgE também se encontram elevados em mais de metade dos pacientes.

A asma é em si uma doença associada com eosinofilia, porém esta é menos marcada que no SCS. Valores acima de 800/ $\mu$ L não são frequentes na asma, sendo que valores acima dos 1.500/ $\mu$ L ou 10% da contagem de leucócitos são ainda mais raros e por isso muito sugestivos do SCS. Convém contudo lembrar que os eosinófilos circulantes podem ser suprimidos pela corticoterapia.<sup>1,14</sup>

Os ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) são anticorpos dirigidos contra enzimas dos neutrófilos. Podem ser identificados dois padrões na imunoflorescência indirecta: um padrão com distribuição peri-nuclear – p-ANCA e outro com dispersão pelo citoplasma do neutrófilo – c-ANCA. O principal antígeno dos anticorpos p-ANCA é a mieloperoxidase (MPO) enquanto o do c-ANCA é a proteinase 3 (PR3). No SCS entre 38 a 59% dos doentes são ANCA positivos, sendo que destes 3/4 apresentam anticorpos contra a mieloperoxidase com um padrão de distribuição p-ANCA.<sup>27,29-31</sup>

Na teleradiografia de tórax é possível identificar infiltrados pulmonares bilaterais multifocais, transitórios,<sup>17</sup> que na tomografia computadorizada (TC) correspondem a opacificações do parênquima. Estes

nódulos ao contrário do que acontece na granulomatose de Wegener raramente cavitam. A TC dos seios peri-nasais pode ainda revelar a presença de sinusite. O ECG e o ecocardiograma bem como os exames endoscópicos são úteis na avaliação do envolvimento cardíaco e gastrointestinal, respectivamente.

O EMG pode revelar uma neuropatia axonal, caracterizada por velocidades de condução normais e potenciais de acção diminuídos ou ausentes.<sup>32</sup>

### ANATOMIA PATOLÓGICA

O SCS é uma vasculite que atinge sobretudo vasos de pequeno-médio calibre: arteríolas, vénulas e capilares. Na fase aguda da doença ocorre necrose fibrinóide da média e infiltração intraparietal e perivascular, pleomórfica com predomínio de eosinófilos.<sup>33</sup>

As lesões extravasculares podem ocorrer em qualquer órgão e caracterizam-se por um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos com formação de granulomas com centro necrótico rodeado por histiocitos em paliçada e células gigantes multinucleadas. Nem sempre se conseguem observar e não são patognómicos da doença.<sup>16,25,34</sup>

A coexistência dos três tipos de lesão: vasculite necrosante, infiltração eosinófilica e granulomas extravasculares é rara, não sendo mandatória para o diagnóstico histológico.<sup>17, 32</sup>

A biopsia deve ser realizada preferencialmente nos órgãos presumivelmente afectados. Os locais onde mais frequentemente se encontram manifestações histológicas da doença são pele (67,4%), nervo (65,7%) e músculo (47,9%).<sup>32</sup>

### TRATAMENTO

O tratamento das vasculites ANCA associadas consiste em duas fases: a inicial de indução de remissão e a subsequente fase de manutenção (*Quadro III*).

Os corticóides sistémicos constituem o tratamento de primeira linha. Prednisolona numa dose de 1 mg/kg pode ser iniciada em doentes que não apresentem um envolvimento multi-orgânico grave.<sup>35</sup> Nos doentes com envolvimento multiorgânico pode ser administrado 1 g de metilprednisolona endovenosa por 3 dias, seguido de 40 a 60 mg/dia de prednisolona. Após início da terapêutica é de esperar uma diminuição dos sintomas de vasculite e dos parâmetros inflamatórios. Os ANCA não são considerados marcadores fiáveis da actividade da doença.<sup>36</sup>

A ciclofosfamida deve ser adicionada ao tratamen-

## QUADRO III

## Tratamento em resumo

**Indução (3-6 meses)**

Doentes sem envolvimento sistémico grave

Corticóides – Prednisolona 1 mg/kg/dia

Metotrexato – 20 mg/semana EV ou PO

Doentes com envolvimento sistémico ou mau prognóstico

Corticóides – Metilprednisolona 1g por 3 dias seguido de prednisolona 1 mg/kg/dia,

associado com

Ciclofosfamida – Oral 2 mg/kg/dia ou endovenosa em pulsos mensais 0,6 g/m<sup>2</sup>

**Manutenção (mínimo 18 meses)**

Azatioprina – 2 mg/kg/dia 3 a 6 meses, seguida de redução progressiva da dose.

Corticóides – Redução progressiva da dose de indução.

to com corticóides, nos doentes com comprometimento sistémico grave. Pode ser administrada em pulsos endovenosos (2 em 2 semanas nas 3 primeiras administrações e depois mensal – 0,6 g/m<sup>2</sup>/mês) ou de forma contínua, via oral, em baixa dose (2 mg/kg/dia).<sup>37</sup> Estudos recentes indicam que a administração em pulsos apresenta uma diminuição dos efeitos adversos do fármaco, com igual taxa de remissão, porém com um aumento da taxa de recaídas.

Os principais efeitos adversos do tratamento com ciclofosfamida são a cistite hemorrágica, fibrose da bexiga, supressão medular, neoplasias e infecções. A cistite hemorrágica pode ser prevenida através da hidratação adequada e administração de mesna antes e depois de cada tratamento; a profilaxia com trimetoprim e sulfametoxazol 3 vezes por semana encontra-se indicada.<sup>28,38</sup>

A dose de ciclofosfamida pode ser reduzida em 25 mg nos doentes com mais de 60 anos.

Em doentes sem envolvimento multisistémico grave a ciclofosfamida pode ser substituída por metotrexato.

A remissão é atingida geralmente em 3 a 6 meses, iniciando-se a fase de manutenção na qual a ciclofosfamida deve ser substituída por azatioprina e que deve ter uma duração mínima de pelo menos 18 meses.<sup>38</sup>

Quando o envolvimento renal não é significativo, creatinina sérica < 1,7 mg/dL, o micofenolato

mofetil,<sup>39</sup> o metotrexato<sup>40</sup> e a leflunomida<sup>41</sup> podem ser utilizados como alternativas na terapêutica de manutenção.

A plasmaférese tem sido utilizada como adjuvante à terapêutica de indução, porém em meta-análise realizada a 140 doentes não demonstrou benefício adicional.<sup>42</sup>

O interferão alfa parece ser eficaz e bem tolerado na indução de remissão em doentes com SCS refractário, porém estudos apresentados reportam-se apenas a pequenos grupo de doentes.<sup>43</sup>

A depleção de células B com recurso ao rituximab, foi sugerida como benéfica no tratamento das vasculites ANCA associadas, porém o seu uso encontra-se descrito apenas em séries ou casos isolados.<sup>44</sup>

A recidiva é definida como a ocorrência ou recorrência de manifestações clínicas de SCS. Asma persistente ou elevação isolada da contagem de eosinófilos não são consideradas recidivas.<sup>38</sup>

Na doença refractária ou persistente pode como alternativa recorrer-se as seguintes terapêuticas de indução: imunoglobulina endovenosa, 15-deoxiperqualina, globulina anti-timócito, infliximab, micofenolato mofetil e rituximab.<sup>38</sup>

**PROGNÓSTICO**

Antes da utilização de corticóides no tratamento do SCS, a mortalidade era de 50% aos 3 meses. Após a sua introdução assistiu-se a uma importante redução da mortalidade com uma taxa de sobrevivência de 90% a 1 ano e de 50% a 7 anos.<sup>17-19</sup> Os factores associados a um mau prognóstico e elevada mortalidade são o envolvimento cardíaco, gastrointestinal, do sistema nervoso central, proteinúria > 1 g/24h, creatinina sérica > 1,6 g/dL. Mais de 90% dos doentes atingem remissão. As recaídas ocorrem em cerca de 1/4 dos casos, sendo que metade destas ocorre no primeiro ano, sendo geralmente precedida por uma elevação da contagem de eosinófilos.<sup>1</sup>

O grau de recuperação dos défices neurológicos é imprevisível, podendo ocorrer regressão completa. Os défices motores sofrem regressão mais rapidamente que a componente sensitiva, que tende a ter uma evolução mais indolente e sequelas sob a forma de parestesia.<sup>28</sup> ■

**Bibliografia**

1. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Cassaus P. Churg-Strauss Syndrome: Clinical study and long term follow up of 96 patients.

- Medicine 1999; 78:26-37.
2. Abril A, et al. The Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatous Angiitis): Review and Update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2003; 33 (2):106-114.
  3. Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62(3):142-158.
  4. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, Chan KA, Frazier EA, Weller PF, Wechsler ME, Yood RA, Davis KJ, Platt R. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005;32(6):1076-1080.
  5. Watts RA, Curruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.
  6. Kurland LT, Chuang TY, Hunder GG: The epidemiology of systemic arteritis, in Lawrence RC, Shulman LE, (eds) The epidemiology of the Rheumatic Diseases. New York, Gower 1984:196-205.
  7. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8(3):179-189.
  8. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V; Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 1998;17(5):364-368.
  9. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax*. 1999;54(6):558-560.
  10. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, Klinek MM, Bigby TD, Wong GA, Helmers RA, Drazen JM. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*. 1998;279(6):455-457.
  11. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*. 2000;117(3):708-713.
  12. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):175-183.
  13. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, Nakayama H. Churg-Strauss syndrome: report of a case without preexisting asthma. *J Dermatol*. 1992 ;19(1):40-47.
  14. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003 ;361(9357):587-594.
  15. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-192.
  16. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa *Am J Pathol*. 1951;27(2):277-301.
  17. 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;63(2):65-81.
  18. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-1100.
  19. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*. 1977;52(8):477-484.
  20. Moore PM, Calabrese LH. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Semin Neurol*. 1994;14(4):300-306.
  21. Namora J., Santos FM, Morais T et al. Síndrome de Churg-Strauss – Caso Clínico. *Acta Reuma Port*. 2000; 98:19-23.
  22. Oliveira S., Mendonça C., Ambar J., Mendes B. Síndrome de Churg-Strauss – a propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol*. 2005; XI (1): 73-83.
  23. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, Mitsuma T, Sobue G. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 1999;122 ( Pt 3):427-439.
  24. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2 Pt 1):199-203.
  25. Lie JT. Limited forms of Churg-Strauss syndrome. *Pathol Annu*. 1993;28 Pt 2:199-220.
  26. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(3):161-167.
  27. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM*. 1998;91(3):219-229.
  28. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(7):763-771.
  29. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S. Churg Strauss syndrome serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41:445.
  30. Hasley PB, Follansbee, WP, Coulehan, JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: Report of a case and review of the literature. *Am Heart J* 1990; 120:996.
  31. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2926.
  32. Lhothe F, Cohen P, Guillemin L. Syndrome de Churg et Strauss. *Maladies et syndromes systémiques*. 5e édition. Médecine-Sciences, Flammarion. Paris, 2008; 652-673.
  33. Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1995; 21:883-910.
  34. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997 Nov 20;337(21):1512-23.
  35. Silva M, Garrido N, Alves P et al. Efeitos diferenciais da terapêutica cortico-imunosupressora nas diversas manifestações da síndrome de Churg-Strauss: a propósito de um caso clínico. *Med Interna*, 2005; 12(3): 154-158.
  36. Lanham JG. Churg-Strauss syndrome. *Br J Hosp Med*. 1992;47(9):667-673.
  37. Groot, K., Adu, D. The value of cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: Meta-analysis and critical review. *Nephrol. Dial. Transplan*. 2001;16: 2018-2027.
  38. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317.
  39. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2004 15;51(2):278-283.
  40. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2237-2242.
  41. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):315-320.
  42. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997;148(3):198-204.
  43. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S35-40.
  44. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009 ;60(7):2156-2168.