

## Efeitos diferenciais da terapêutica cortico/imunossupressora nas diversas manifestações da síndrome de Churg-Strauss: a propósito de um caso clínico

### *Distinct effects of corticosteroid/immunosuppressive therapy on the different manifestations of Churg-Strauss syndrome*

Maria João Nunes da Silva\*, Nídia Garrido\*\*, Patrícia Alves\*\*\*, Rui M M Victorino<sup>§</sup>

#### Resumo

Descreve-se o caso de uma doente de 64 anos, com asma de aparecimento tardio, com 10 anos de evolução, que se apresentou no serviço de urgência com um quadro de febre e mononeuropatia múltipla grave, acompanhada de eosinofilia, sendo estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Foi instituída terapêutica imunossupressora (prednisona e ciclofosfamida). A febre, a asma e a hipereosinofilia regrediram rapidamente, verificando-se resistência prolongada do quadro neurológico, acompanhada de resposta inflamatória sistémica. Esta dissociação é ilustrativa dos efeitos distintos da terapêutica na expressão respiratória/eosinofílica do SCS e no quadro neurológico, provavelmente resultantes de mecanismos imunopatológicos diferentes destas duas componentes da síndrome.

Palavras chave: Churg-Strauss, terapêutica imunossupressiva, envolvimento neurológico, resistência à terapêutica

#### Abstract

We report the case of a 64-year-old female with a history of late presentation asthma of 10 years duration, who presented with high fever and severe mononeuritis multiplex, accompanied by hypereosinophilia, in whom the diagnosis of Churg-Strauss Syndrome (CSS) was established. On immunosuppressive therapy (prednisone and cyclophosphamide), the fever, asthma and hypereosinophilia disappeared rapidly, but the neurological symptoms persisted although with prolonged therapy the neuropathy finely improved. This case illustrates the distinct effects of the therapy on the different components of the Churg-Strauss Syndrome, probably as a consequence of the different immunopathogenic mechanisms involved in these two manifestations of the CSS.

Key words: Churg-Strauss, Immunosuppressive therapy, Neurological involvement, resistance to therapy

#### Introdução

A Síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite sistémica rara, caracterizada pela presença de asma brônquica e hipereosinofilia superior a 1500 cels/mm<sup>3</sup>. A alteração histológica mais característica é a presença de vasos com eosinófilos extra-vasculares.<sup>1,2,3</sup> A SCS foi objecto de várias classificações.<sup>4,5</sup> A mais conhecida e utilizada é a do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1990, em que o diagnóstico é estabelecido pela presença de 4 de 6 critérios: asma,

eosinofilia > 1500 células/mm<sup>3</sup>, mononeuropatia ou polineuropatia, infiltrados pulmonares, anomalias dos seios peri-nasais e biopsia incluindo artéria, arteríola ou vénula mostrando acumulação de eosinófilos em áreas extra-vasculares.<sup>4</sup> A asma é a forma de apresentação mais frequente, podendo preceder o aparecimento da vasculite por um período que pode ultrapassar os 30 anos, havendo por vezes uma melhoria da sintomatologia com o início desta última.<sup>1,2,3</sup> A mononeuropatia múltipla é a segunda forma de apresentação mais frequente desta doença,<sup>1,2,3</sup> podendo em alguns casos surgir subsequentemente uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica.<sup>1,2,3</sup> O exame histológico dos nervos envolvidos revela inflamação dos vasa nervorum e alterações patológicas, que incluem desde a necrose fibrinóide com infiltração por células inflamatórias, à proliferação da íntima e fibrose perivascular semelhante à poliarterite nodosa.<sup>2,6,7</sup> É hoje bem reconhecido na literatura que as lesões típicas,

\*Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Infecçiology

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduada de Gastroenterologia

<sup>§</sup>Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina 2, do Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 22.11.04

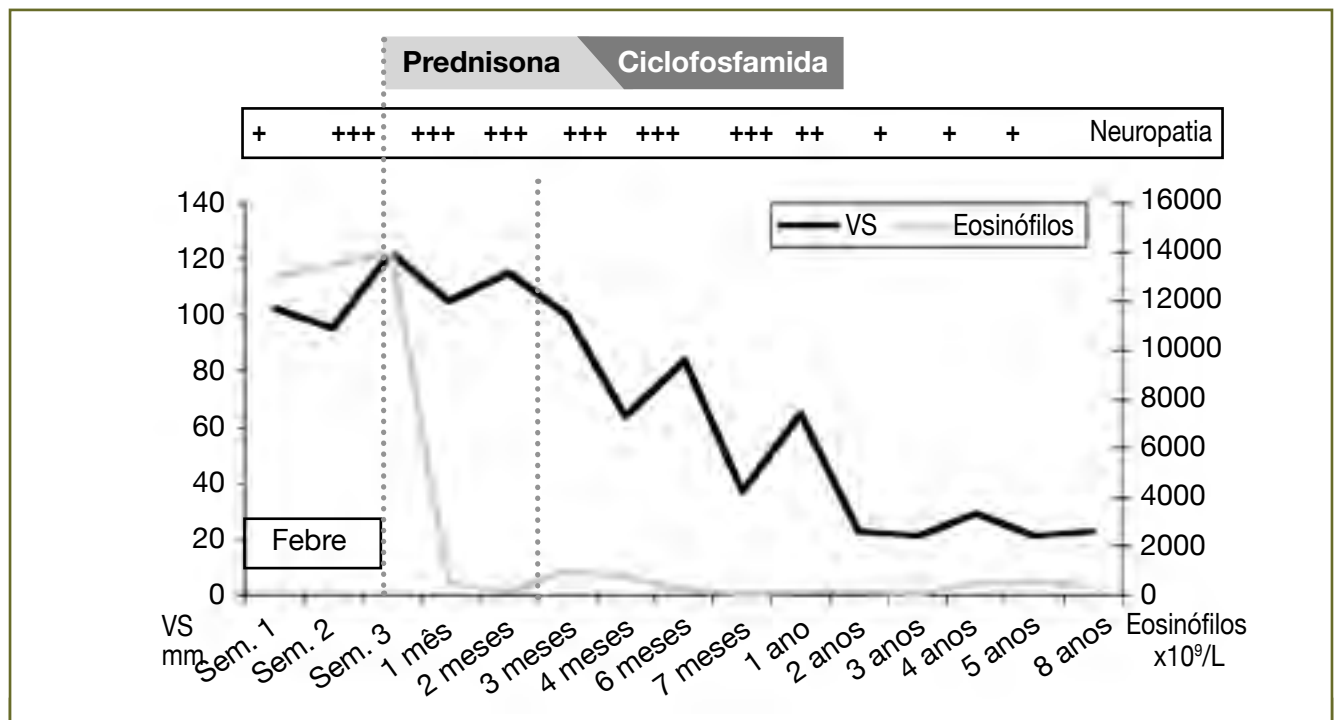
Aceite para publicação a 05.05.05

descritas inicialmente por Churg e Strauss, baseadas no exame histológico e estudos post-mortem (infiltração tecidual por eosinófilos, vasculite necrosante e granulomas extra vasculares), são raramente observadas nas biopsias e, deste modo, a sua ausência não serve de base para afastar o diagnóstico de SCS.<sup>2,4</sup> Apresenta-se um caso de SCS em que a expressão neurológica assume particular importância, em virtude da “resistência” selectiva destas manifestações à terapêutica imunossupressora, em contraste com os restantes componentes do quadro clínico.

### Caso clínico

Trata-se de uma doente de 64 anos com asma brônquica de aparecimento tardio, aos 56 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência por hipostesia dos três primeiros dedos da mão esquerda. Apresentava-se febril (38°C) e na auscultação pulmonar detectavam-se sibilos bilaterais. O exame neurológico detectou mononeuropatia do território do nervo mediano esquerdo. Laboratorialmente, havia leucocitose (25.400/mm<sup>3</sup>) com hipereosinofilia (56%), VS elevada (102 mm), elevação da fosfatase alcalina (118 U/L) e da gama-glutamiltanspeptidase (117 U/L). A radiografia do

tórax, o ECG e o ecocardiograma eram normais. Foi colocada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Da investigação efectuada há a referir PCR elevada (10,4 mg/dl), p-ANCA positivo (79 U/ml) e pesquisa de imunocomplexos circulantes positiva. O electromiograma confirmou a hipótese de mononeuropatia. Na broncoscopia foi identificado um processo inflamatório bilateral, o lavado alveolar foi consistente com alveolite eosinófila e a biopsia pulmonar transbrônquica revelou processo inflamatório inespecífico. A biopsia hepática mostrou um infiltrado de eosinófilos nos espaços porta e sinusóides. A doente preenchia os critérios da ARC para SCS (4 entre 6 itens) e após início da corticoterapia (prednisona 1mg/kg peso/dia), verificou-se desaparecimento da febre e da eosinofilia. Registou-se posterior aparecimento de hipoestesia dos membros inferiores, sendo o EMG compatível com polineuropatia sensitivo-motora. Face à intensidade e incapacidade resultantes do quadro neurológico adicionou-se imunossupressão com ciclofosfamida, 2mg/kg peso/dia, per os, que fez durante dois anos, observando-se durante o segundo ano progressiva remissão do quadro neurológico periférico dos membros superiores e inferiores,



Evolução clínica e laboratorial. Neuropatia +: Ligeita; ++: Moderada; +++: Grave; VS: velocidade de sedimentação

FIG. 1

## QUADRO I

**Critérios e definições usadas para a classificação da Síndrome de Churg-Strauss (American College of Rheumatology, 1990) e sua aplicação ao presente caso**

Critério	Definição	Aplicação ao caso
Asma	História de pieira ou sibilos expiratórios	Presente
Eosinofilia	Eosinofilia >10%	Presente
História de alergia	História de alergia sazonal (p.e. rinite alérgica) ou outras alergias documentadas, incluindo alimentares, de contacto e outras, excepto alergias a fármacos	Ausente
Mononeuropatia ou polineuropatia	Desenvolvimento de mononeuropatia, mononeuropatias múltiplas ou polineuropatia (em luva ou em meia) atribuíveis a vasculites sistémicas	Presente (mononeuropatia múltipla do território do nervo mediano esquerdo e polineuropatia sensitivo-motora dos membros inferiores)
Infiltrados pulmonares	Infiltrados pulmonares migratórios ou transitórios em radiografias de tórax (não incluindo infiltrados fixos) atribuíveis a vasculites sistémicas	Ausente
Anomalias dos seios perinasais	História de dor aguda ou crónica dos seios perinasais ou sua opacificação radiográfica	Ausente
Eosinófilos extravasculares	Biopsia incluindo artéria, arteríola ou vénula mostrando acumulação de eosinófilos em áreas extravasculares	Presente (biopsia hepática com infiltrado de eosinófilos nos espaços porta e sinusóides)

Nota: Para diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss é requerida a presença de, pelo menos, 4 dos 6 critérios  
Adaptado de Masi AT et al<sup>4</sup>

permanecendo como queixa residual a sensação de encortiçamento das mãos e dos pés. Ressalta-se, no entanto, a remissão imediata do quadro febril e da hipereosinofilia, bem como das manifestações pulmonares do SCS, como ilustrado na Fig. 1.

### Discussão

O caso descrito preenche os critérios da ACR para o estabelecimento do diagnóstico de SCS<sup>4</sup> (Quadro I). A asma pode preceder o aparecimento do restante quadro, tal como no presente caso, havendo, por vezes, uma melhoria da sintomatologia com o início da vasculite.<sup>1,2</sup> A mononeuropatia múltipla constitui a segunda forma de apresentação mais frequente desta doença, a seguir à asma e é considerada a lesão típica do Sistema Nervoso no SCS, que em alguns casos evolui para uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica, como aconteceu no caso descrito.

A marca laboratorial fundamental é a eosinofilia superior a 1500 células/mm<sup>3</sup>. A nossa doente apresentava 14224 eosinófilos no sangue periférico, havendo ainda elevação da VS e da proteína C reactiva, como é habitual nas fases de actividade da vasculite.

A associação do SCS com a presença de anticorpos anti-citoplasma dos polimorfonucleares (ANCA), sobretudo os anti-mieloperoxidase (p-ANCA) está bem estabelecida e apoia o diagnóstico.<sup>5,7,8,9</sup> O presente caso tinha anticorpos p-ANCA positivos e existiam também imuno-complexos circulantes.

O SCS responde habitualmente muito bem à terapêutica corticóide, geralmente com prednisona na dose de 1 mg/kg peso nos casos não complicados, durante 1 mês ou até não existir evidência da doença, sendo a redução da dose efectuada gradualmente durante o ano seguinte. Nos casos em que a remissão completa não é induzida apenas com corticóides devem associar-se outros agentes imunossupressores, nomeadamente a ciclofosfamida.<sup>1,2,3,10</sup> O uso de ciclofosfamida oral versus pulsos intermitentes mensais continua a ser um tópico controverso.<sup>1,11,12,13</sup> No entanto, Gayraud et al<sup>12</sup> demonstraram que os dois regimens seriam igualmente eficazes no controlo da actividade da doença. Apesar destes dados, vários estudos aconselham, nos casos graves com marcada actividade, a utilização de bolus por via endovenosa, o que diminui também os efeitos secundários desta

terapêutica.<sup>1,14,15,16</sup> Diversos autores consideram que a terapêutica com corticóides e ciclofosfamida deve ser gradualmente reduzida durante um ano após o desaparecimento da actividade da doença, sendo a VS um bom parâmetro de monitorização desta última.<sup>1,2,13</sup> Mais recentemente têm surgido, em casos de resistência à terapêutica convencional, outras terapêuticas alternativas, como administração de imunoglobulina endovenosa, ou a administração de interferão  $\alpha$ , com resultados aparentemente favoráveis, num pequeno número de doentes, não havendo, no entanto, estudos randomizados controlados destas terapêuticas no SCS.<sup>17,18</sup> Existem terapêuticas ainda em fase experimental com TNF  $\alpha$  relatadas em três casos resistentes à terapêutica clássica, com remissão da doença em um caso, remissão parcial em outro caso e paragem da progressão da doença no terceiro.<sup>19</sup>

Numa série da Mayo Clinic de 47 doentes com SCS, dos quais 25 com neuropatia periférica, os AA defendem a terapêutica corticóide prolongada nos casos com envolvimento neurológico, referindo, no entanto, que nenhum dos doentes teve resolução completa do quadro neurológico com a terapêutica.<sup>20</sup> No presente caso foi feita inicialmente terapêutica corticóide (Prednisona 1mg/kg peso) com controlo da síndrome febril e eosinofilia, sem efeito no quadro neurológico que se manteve e evoluiu mesmo sob terapêutica, persistindo a VS e PC reactiva elevadas ao fim de 3 meses de corticoterapia. (Fig. 1). Foi por isso associada ciclofosfamida 2mg/kg/peso. No entanto, continuou a verificar-se actividade da doença apesar da terapêutica imunossupressora associada a prednisona em baixa dose e em dias alternados, só se atingindo no final do segundo ano controlo da actividade da doença e normalização do quadro electromiográfico, com desaparecimento da polineuropatia sensitivo-motora dos membros superiores e inferiores.

A rápida normalização da eosinofilia associada temporalmente ao controlo da asma após corticoterapia é consistente com a ideia de que o mecanismo do quadro respiratório (asma) do SCS é fundamentalmente mediado por eosinófilos.<sup>21</sup> Apesar de inicialmente ter sido sugerido que a imunopatogénese da neuropatia pudesse depender também do envolvimento dos eosinófilos, através da produção da proteína cationica básica, com efeitos lesivos sobre os nervos periféricos,<sup>22</sup> deve hoje considerar-se que a não melhoria da doença, do quadro inflamatório sistémico

e da neuropatia após controlo da eosinofilia, questiona a perspectiva inicial. Estudos imunopatológicos recentes, mostrando vasculite necrosante dos vasos dos nervos afectados caracterizada por infiltração por linfocitos T citotóxicos e T “helper”, sugerem que a neuropatia do SCS será uma patologia mediada por linfocitos T.<sup>23</sup>

Em conclusão, este caso ilustra os diferentes efeitos da terapêutica corticóide/imunossupressora nas diversas manifestações da doença, nomeadamente remissão rápida do quadro respiratório e da eosinofilia, com importante e prolongada resistência do quadro neurológico periférico à terapêutica, o que é consistente com a hipótese de mecanismos imunopatológicos distintos para os dois tipos de manifestações referidas. ■

## Bibliografia

- Noth I, StrecK M, Leff A. Churg-Strauss Syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
- LanhamJG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic Vasculitis With Asthma and Eosinophilia: A Clinical Approach to the Churg-Strauss Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63 : 65-81.
- 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* 1999; 78 : 26-37.
- Masi AT, Hunter GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Areud WP et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Churg-Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis and Angiitis). *Arthritis Rheum*, 1990; 33 :1094-1100.
- Jennette JC et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides: Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
- Marazzi R, Pareyson D, Boiardi A, Corbo M, Scaiola V, Sghirlanzoni. Peripheral Nerve Involvement in Churg-Strauss Syndrome. *J Neurol* 1992 ; 239 : 317-321.
- Gross WL, Csemok E, Helmchen U. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies, Autoantigens and Systemic Vasculitis. *APMIS* 1995 ; 103 : 81-87.
- Schultz DR, Torman EC. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Major Autoantigens, Pathophysiology and Disease Associations. *Sem-Arthritis-Rheum*, 1995 ; 25 :143-159.
- Sneller MC, Fauci AS. Pathogenesis of Vasculitis Syndromes. *Med Clin North Am* 1997 ; 1 : 221-242.
- Carol L. Treatment of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome: Where do we stand ?. *Arthritis Reum* 2001 ;44 :508-512.
- Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Faun O. Treatment of Polyarteritis Nodosa And Churg-Strauss Syndrome. A Meta Analysis of 3 prospective controlled trials including 182 Patients over 12 years. *Ann-Med-Interne-Paris* 1992 ;142 : 405-416.
- Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P et al. Treatment of Good-prognosis Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome: Comparison of Steroids and oral or pulse Cyclophosphamide in 25 Patients. French Cooperative Study Group for Vasculitidis. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 :1290- 1297.
- Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibult N, Cassasus P. Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome: A Prospective Study in 342 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1996 ; 75 :17-28.

14. Guillevin L. Treatments for systemic vasculitidis. *European Journal of Internal Medicine* 2001 ; 12 :412-419.
15. Gayraud M , Guillevin L, Toumelin P , Cohen P , Lhote F , Cassasus P Jarrousse B and the French Vasculitis Study Group. Long-Term Followup of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome. Analysis of Four Prospective Trials Including 278 Patients. *Arthritis Reum* 2001 ; 44 : 666-675.
16. Allen NB , Bressler PB . Diagnosis and Treatment of the Systemic and Cutaneous Necrotizing Vasculitis Syndromes . *Med Clin North Am* 1997 ; 81 : 244-259.
17. Tsurikisawa N. et al Treatment of Churg-Strauss Syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ;92 :80-87.
18. Tatsis E et al. Interferon treatment of four patients with the Churg-Strauss Syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129:370-374.
19. Arbach O et al. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome(CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002 ;206:496-501.
20. Shegal M, Swanson JW, Dereme RA, Colby TV . Neurological Manifestations of Churg-Strauss Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 337-341.
21. Schatz M. et al Eosinophils and Immunologic Lung Disease. *Med Clin North Am* 1981;65:1055-1071.
22. Monaco et al Polyneuropaty in hypereosinophilic syndrome. *Neurology* 1988; 38:494-496.
23. Hattori N et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss Syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999;122:427-439.