

Síndrome de Churg-Strauss

Breve revisão a propósito de um caso

M. Branco-Ferreira*, E. Tomás**, P. Martins***, M. A. Pereira-Barbosa****, A. G. Palma-Carlos*****

Resumo

Os autores apresentam um caso de um homem de 76 anos com uma vasculite sistémica que, apesar de não possuir os padrões histológicos típicos, se enquadra no quadro classificativo de Síndrome de Churg-Strauss, definida pelo American College of Rheumatology em 1990. Apresenta-se o caso, não só pela relativa raridade da entidade, mas também pela relevância de alguns aspectos diagnósticos e terapêuticos. Faz-se ainda uma breve revisão da literatura a propósito desta síndrome.

Palavras chave: síndrome de Churg-Strauss, critérios de classificação.

Abstract

The authors present a case of a 76-year old man with a systemic vasculitis which, although without the typical histological patterns, fits the classification criteria for Churg-Strauss Syndrome developed by the American College of Rheumatology in 1990.

This case is presented not only for the rarity of this syndrome but also for the particular interest of some of its diagnostic and therapeutic aspects. A brief review of the literature is also made.

Key words: Churg-Strauss syndrome, classification criteria.

* Interno do Internato Complementar de Imunologia

** Assistente Eventual de Imunoalergologia

*** Assistente Eventual de Otorrinolaringologia

**** Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa

***** Professor Catedrático de Medicina e de Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa, Director do Serviço de Medicina III/HSM
Serviço de Medicina III e Serviço de ORL do Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Introdução

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite sistémica com características clínicas e patológicas que apresentam sobreposição frequente com as da poliarterite nodosa e granulomatose de Wegener^{1,2}.

Foi primeiramente descrito em 1951 por Churg e Strauss que, com base nos resultados de autópsias de doentes com asma grave, vasculite sistémica e eosinofilia periférica, definiram os aspectos histológicos característicos desta doença.

A adesão estrita a estes critérios de diagnóstico histológico levou a um significativo sub-diagnóstico desta entidade, não só pela baixa sensibilidade desses mesmos critérios, mas também pelo importante grau de sobreposição com outras vasculites. Vários autores propuseram então que se poderia efectuar o diagnóstico desta síndrome mesmo na ausência dos aspectos histológicos clássicos, já que o padrão clínico da doença seria suficientemente característico para permitir o seu reconhecimento³. Nesta linha de pensamento, o American College of Rheumatology, propôs a adopção, com base na análise de 700 casos, de 6 critérios de classificação para SCS dos quais apenas um é histológico, bastando a presença de quaisquer 4 dentre eles para se obter uma sensibilidade e especificidade diagnósticas muito significativas⁴.

O facto de o caso que se apresenta não possuir precisamente o critério histológico permite, de uma forma concreta, chamar a atenção para a necessidade de este diagnóstico ser efectuado precocemente, ainda que sem critérios histológicos, a fim de, iniciando cedo a terapêutica adequada, se prevenir a instalação de lesões viscerais irreversíveis.

Um outro ponto de interesse do presente caso reside na análise das opções terapêuticas efectuadas, sendo revista a evolução dos conceitos terapêuticos e prognósticos.

Caso clínico

Um doente do sexo masculino, de 76 anos de idade, de raça caucasiana, natural de Moçambique e residente em Lisboa, mas com múltiplas estadas em Moçambique e África do Sul, foi internado no nosso Serviço por dispneia, neuropatia periférica e eosinofilia acentuada.

O doente tinha, desde há 10 anos, os diagnósticos de asma brônquica e polipose nasal, controlados com corticosteróides tópicos em doses elevadas, xantinas, Beta2-miméticos e corticosteróides i.m. em fases de agudização, estando bem nos períodos inter-crisis.

Seis semanas antes do internamento, refere início de astenia e anorexia com emagrecimento progressivo (redução de peso superior a 10% do peso corporal), febrícula vespertina (37-37,5°C) mialgias e artralguas dos membros inferiores que, pelo seu agravamento, condicionaram impossibilidade de marcha autónoma por dor e claudicação.

Três semanas antes do internamento notou o aparecimento de parestesias e hipostesia dolorosa e tátil em ambas as mãos, embora mais à direita, e o aparecimento de lesões cutâneas em ambos os membros inferiores, papulares e dolorosas ao toque, não confluentes e não pruriginosas.

Uma semana antes do internamento, houve agravamento do quadro respiratório com crises de dispneia muito mais frequentes, cedendo incompletamente aos broncodilatadores. Um dia antes do internamento, a dispneia tornou-se praticamente permanente, com muito fraca resposta à terapêutica, pelo que o doente é trazido ao serviço de urgência.

O doente era não fumador e tinha como antecedentes relevantes hipertensão arterial conhecida desde há 1 ano, medicada com captopril 50mg + hidroclorotiazida 25 mg diariamente, e episódios sugestivos de alergia de tipo imediato a vários anti-inflamatórios não esteróides e à penicilina, com angioedema, urticária e dispneia.

A observação mostrava T. axilar 37,3°Celsius, pulso 110 ppm, rítmico, amplo, regular, mas com extra-sístolia frequente, T.A. 160/95 mmHg, dispneia moderada, com frequência respiratória de 28 ciclos/minuto, mas sem cianose periférica ou central.

Nas fossas nasais havia exuberante polipose (Fig. 1A) e na orofaringe observava-se a presença de candidíase.

Na observação pulmonar evidenciavam-se sinais de broncospasmo e roncospasmos dispersos. A observação cardíaca e abdominal eram normais.

Nos membros evidenciava-se dor à palpação das massas musculares e à mobilização de ambos os membros inferiores, sendo dolorosa a palpação de ambas as tibiotársicas, mas sem outros sinais inflamatórios. Apresentava ainda algumas lesões cutâneas dispersas pelos dois membros inferiores (Fig. 2) violáceas, papulosas, dolorosas ao toque e com centro úlcero-necrótico, sugestivas de vasculite.

O exame neurológico evidenciava atrofia muscular distais e assimétricas dos 4 membros, especialmente evidentes nas eminências ténares de ambas as mãos, com diminuição da força muscular nos movimentos das mãos e pés, mais acentuadas à direita; hipostesia tátil, dolorosa, térmica e vibratória em luva e meia e vários erros na avaliação da sensibilidade postural, também mais acentuada à direita. Os reflexos osteo-tendinosos e cutâneos, as provas de coordenação motora e o exame dos pares cranianos não revelavam alterações significativas.

Exames complementares de diagnóstico

O hemograma mostrava: eritrócitos 4.600.000/mm³; hemoglobina 13,9 gr/dl; hematócrito 42%; volume globular médio 92 micra³; leucócitos 28.000/mm³ (N-43%, L-4%, E-52%, B-0%, M-1%); plaquetas 405.000/mm³ e V.S. 61 mm/1.^a hora.

Nos valores bioquímicos evidenciavam-se funções hepática e renal normais, urina II sem alterações, dehidrogenase láctica 436 UI/l, proteínas totais 6,1 gr/dl com electroforese mostrando aumento policlonal das gama-globulinas (27%). A imuno-electroforese revelava doseamentos normais de IgG, IgA e IgM e um valor de IgE: 1980 KU/l. As cadeias Kapa e Lambda tinham valores normais. A gasimetria arterial revelava: pH 7,43; pO₂ 67 mmHg (sat 92%); pCO₂ 43mmHg; e HCO₃⁻ 27mmol/l.

O doente era portador de análises antigas (Quadro 1), sendo evidente a elevação progressiva dos valores de IgE total desde há cerca de 8 meses e a eosinofilia desde há cerca de 20 dias antes do internamento.

O ECG mostrava taquicardia sinusal com ligeiras alterações inespecíficas da repolarização ventricular.

A radiografia do tórax (Fig. 3) mostrava cardiomegalia e infiltrados pulmonares heterogêneos, de contornos mal definidos, nos 2 campos pulmonares.

O doente era ainda portador de exames efectuados há menos de 15 dias:

QUADRO I
Evolução dos Valores Laboratoriais

	24-11-92	25-05-93	08-07-93	28-07-93*	09-08-93**	28-09-93	30-03-94	28-09-94
Eritrócitos	5060000	5310000	5090000	4600000	4220000	4210000	4980000	4880000
HG	14.9	16.9	16.1	13.9	12.8	12.8	14.5	14.3
Leucócitos	7000	8700	13000	28000	13.540	8900	7600	5500
% Neutr	60	79	41	43	77	72	70	65
% Eosin	4	2	37	52	3	2	2	3
% Basof	0	0	0	0	0	1	0	1
% Linfoc	33	13	14	4	12	16	21	28
% Mono	3	6	8	1	8	9	7	3
Plaquetas	352000	303000		403000	461000	392000	410000	
V.S.	14	2	28	61	37	15	16	12
IgE (KU/l)	163	1085		1980	427	235	180	205

*Data do internamento: 28/07/93

**Início da corticoterapia: 01/08/93

Ecocardiografia - fracção de ejeção 32%, cavidades não dilatadas; ecografia abdominal sem alterações; TAC dos seios perinasais (Fig 1B) - extensa polipose naso-sinusal com opacificação de todas as cavidades perinasais, bem como das fossas nasais. Durante o internamento, efectuou os seguintes exames complementares de diagnóstico:

Mielograma - aumento do n.º de eosinófilos (40% da celularidade total) em todas as fases maturativas, sem outras alterações.

Pesquisa de auto-imunidade - ANA, antiDNA, anti Sm, anti RNP, anti Ssa, anti Ssb, anti- centrómero, anti Scl70, RA test, c-ANCA e p-ANCA todos negativos. Pesquisa de complexos imunes circulantes negativos; doseamentos normais de C3, C4 e CH100. serologia para Hepatite B - Positividade de AchBs, AchBe e AchBc (IgM negativa); Negatividade de AgHBs e AgHBe.

Testes cutâneos e pesquisa de precipitinas para aspergillus - negativos.

Radiografias de tórax - a repetição da radiografia da urgência mostrou os mesmos aspectos, mas as repetições a partir do 5.º dia do internamento já não mostraram quaisquer infiltrados pulmonares.

TAC torácico - efectuada ao 5.º dia do internamento, não mostrou quaisquer alterações.

Biópsia cutânea - a biópsia de uma das zonas de lesão no membro inferior mostrou a presença de vasculite, mas sem granulomas ou infiltração eosinófila.

Biópsia pulmonar - Só foi possível efectuar-la cerca de 2 semanas após a admissão e já sob terapêutica. O exame histológico não mostrou quaisquer alterações.

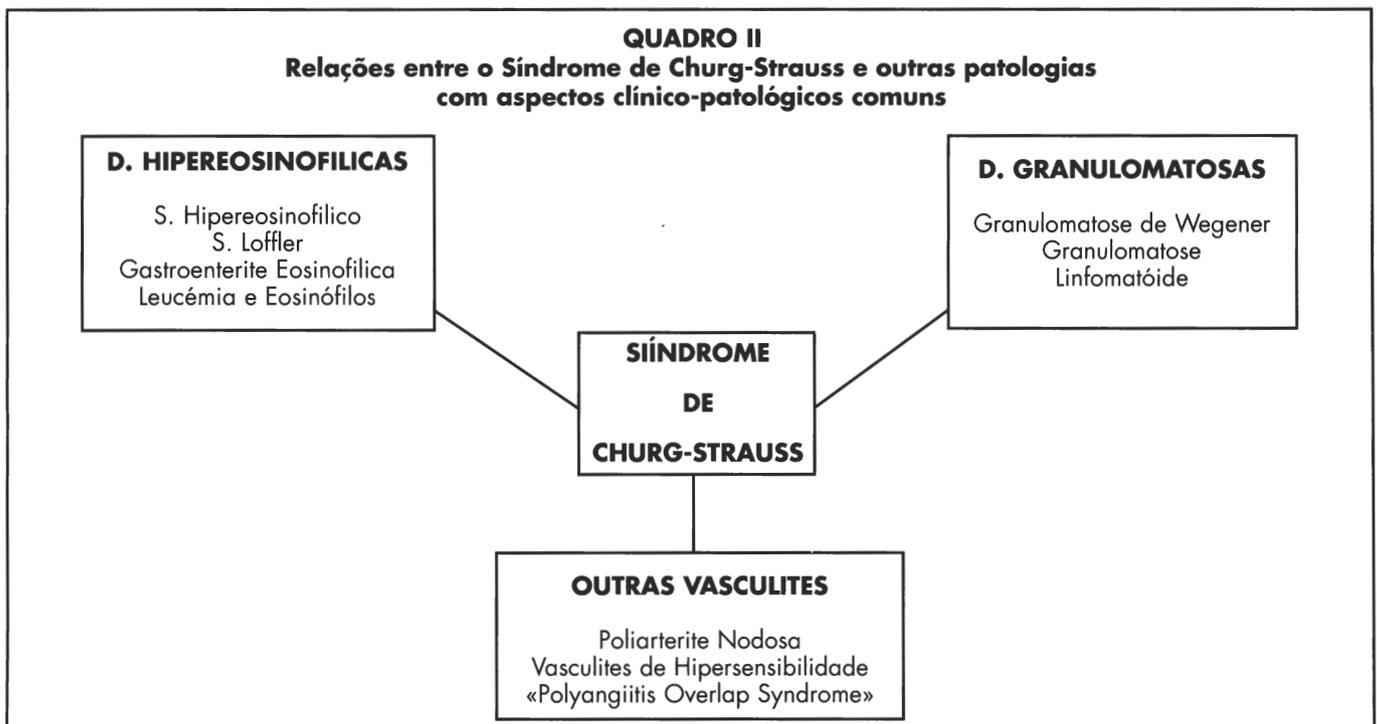
Electromiograma - padrão compatível com mononeuropatia múltipla, mais intensa à direita.

Dado estar-se perante uma vasculite com expressão sistémica com características que nos fizeram pensar estar-mos perante uma SCS, instituiu-se, ao 5.º dia do internamento, prednisolona na dose de 2 mg/Kg/dia, tendo-se observado rápida melhoria do estado geral, da dificuldade respiratória e das queixas cutâneas - não houve aparecimento de novas lesões e as que existiam começaram a regredir —, acompanhando-se da evolução laboratorial patente no Quadro I, com desaparecimento da eosinofilia e, posteriormente, da leucocitose, e com regressão dos valores da V.S. e da IgE total. As queixas neurológicas dos membros inferiores melhoraram significativamente a partir da primeira semana de tratamento, com recuperação da capacidade de deambulação autónoma, mas observou-se manutenção das queixas de hipostesia bilateral dos membros superiores, com ainda grande dificuldade na realização de actividades finas, envolvendo coordenação sensitivo-motora.

Atendendo à acentuada melhoria do estado geral e à ausência de lesões viscerais significativas não se iniciou qualquer outra terapêutica imunossupressora. O doente teve alta cerca de 3 semanas após o internamento, em esquema de redução progressiva muito lenta da corticoterapia sistémica.

Cerca de dois meses após a alta, e ainda sob corticoterapia, verificou-se reagravamento da neuropatia periférica, com grave limitação funcional — perda da capacidade de oponência, só sendo possível a preensão palmar, e deterioração importante da função cardíaca (FE 22%, dilatação e hipocinésia generalizada das cavidades esquerdas), sem alterações de ritmo, acompanhando-se de cansaço intenso e mal-estar geral. Não havia evidência de

QUADRO II
Relações entre o Síndrome de Churg-Strauss e outras patologias com aspectos clínico-patológicos comuns



lesão renal. Atendendo a esta evolução, iniciou-se, em internamento, ciclofosfamida 2mg/Kg/dia e.v., com subsequente passagem a per os, que se manteve durante 11 meses, suspendendo-se devido a toxicidade hematológica (pancitopenia). Durante esta terapêutica, assistiu-se a acentuada recuperação do estado geral, progressiva recuperação dos valores da fracção de ejeção (FE 34% aos 6 meses) e a regressão das queixas de neuropatia, com

recuperação de todos os movimentos das mãos e dedos, mantendo, contudo, ligeira hipostesia de ambas as mãos. É ainda de referir, a título de curiosidade, que durante a terapêutica com ciclofosfamida se observou uma regressão clínica e radiológica muito pronunciada da polipose nasosinusal, que anteriormente, e mesmo com corticoterapia sistémica, nunca tinha sido conseguida.

QUADRO III
Critérios de Classificação 1990
- American College of Rheumatology
(Síndrome de Churg-Strauss)

1. ASMA
2. EOSINOFILIA DO SANGUE PERIFÉRICO > 10%
3. APARECIMENTO DE MONO OU POLINEUROPATIA
4. INFILTRADOS PULMONARES NO R.X. TORAX TRANSITÁRIOS OU MIGRATÓRIOS (EXCLUEM-SE INFILTRADOS FIXOS)
5. ANOMALIAS DOS SEIOS PERINASAIS
6. BIÓPSIA CONTENDO VASOS, COM ACUMULAÇÃO DE EOSINÓFILOS EM ÁREAS EXTRA-VASCULARES

4 ou mais critérios: sensibilidade = 85%;
 especificidade = 99,7%

Discussão

A síndrome de Churg-Strauss (SCS), também designada por angeíte alérgica granulomatosa, é uma vasculite sistémica necrosante afectando principalmente vasos de pequeno e médio calibre e levando frequentemente ao aparecimento de granulomas.

A identificação de uma vasculite com intensa eosinofilia e manifestações pulmonares proeminentes remonta a 1939, quando Rackeman e Greene¹ identificaram um subgrupo de doentes com estas características, diagnosticados como poliarterite nodosa (PAN). Contudo, foi só em 1951, com os trabalhos de Churg e Strauss², que se destacou definitivamente a SCS como entidade diagnóstica autónoma e distinta da PAN. Este diagnóstico era possível com base na identificação da lesão de Churg-Strauss, composta por 3 aspectos histológicos: vasculite necrosante, infiltração tissular por eosinófilos e granulomas extravas-

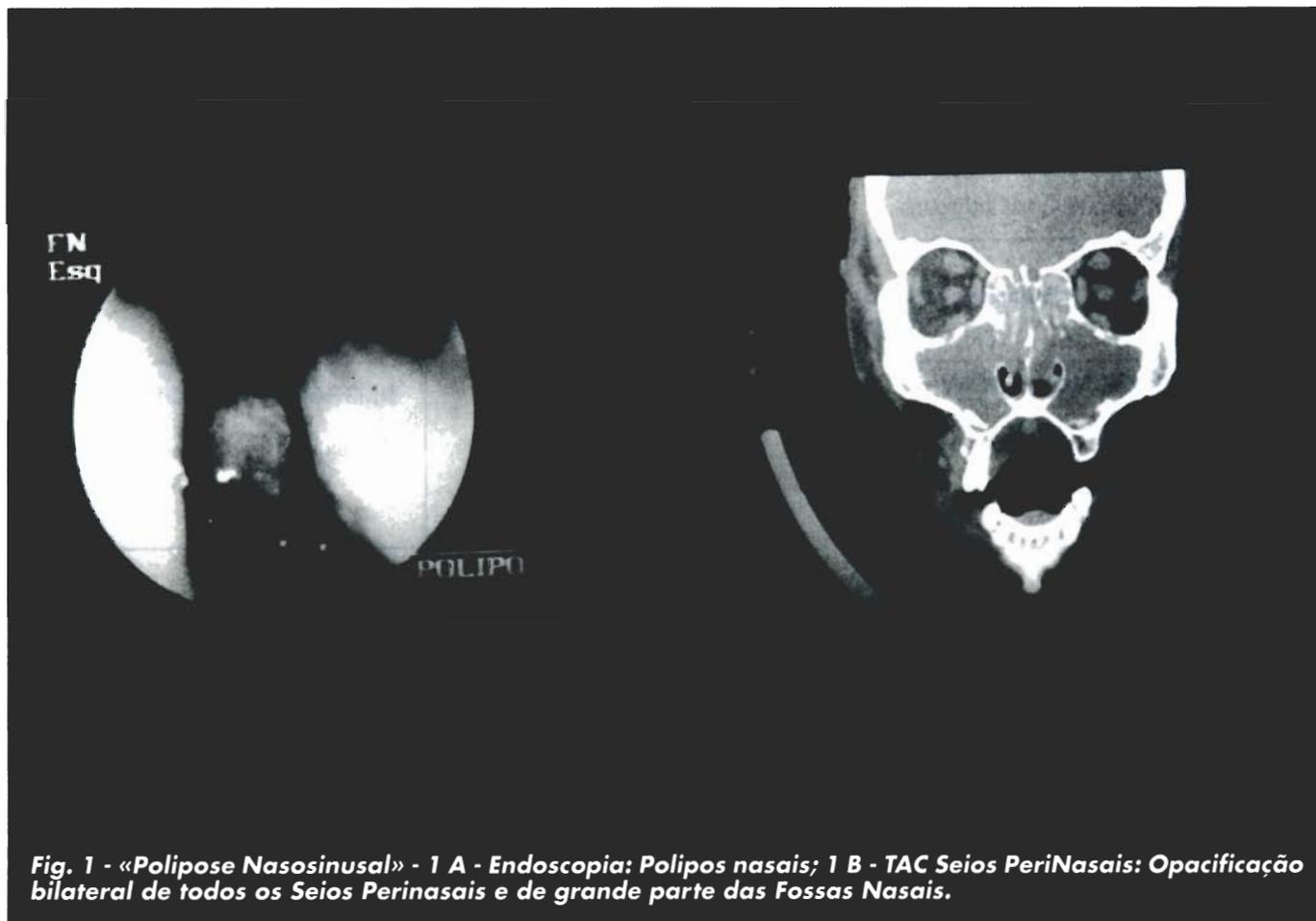


Fig. 1 - «Polipose Nasosinusal» - 1 A - Endoscopia: Polipos nasais; 1 B - TAC Seios PeriNasais: Opacificação bilateral de todos os Seios Perinasais e de grande parte das Fossas Nasais.

culares. O diagnóstico diferencial é assim feito sobretudo com doenças hipereosinófilas, granulomatosas ou outras vasculites, podendo-se representar esquematicamente as relações entre estas entidades como se apresenta no Quadro II.

Dado serem frequentes as vasculites sistêmicas com asma e eosinofilia que não apresentavam os 3 aspectos histológicos, alguns autores começaram a propôr a suficiência do padrão clínico para o reconhecimento da SCS³. Dentro deste padrão existem frequentemente três fases, cujo aparecimento sequencial também se observou neste doente: uma prodrômica, com duração de anos, que consiste em doença alérgica (asma, rinite), aparecendo em idade adulta e sem antecedentes familiares de atopia; uma segunda fase caracterizada pelo aparecimento da eosinofilia e infiltração tissular eosinófila; e uma terceira fase com vasculite sistêmica e lesões multi-órgãos, durante a qual é frequente observar-se melhoria do quadro asmático, havendo, contudo, em cerca de 20% dos casos, agravamento da asma, coincidindo com a fase vasculítica.

No culminar da evolução dos conceitos diagnósticos encontram-se os critérios de classificação elaborados pelo American College of Rheumatology⁴ em 1990 (Quadro III), conjugando 6 critérios: clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos. A presença de pelo menos 4 destes critérios confere ao diagnóstico uma sensibilidade e especificidade significativas, deixando assim de inviabilizar o diagnóstico a ausência de lesões histológicas típicas.

No caso apresentado existem 5 dos 6 critérios propostos. A demonstração histológica não se verificou, quer na biópsia cutânea (o que é relativamente frequente, excepto quando existem nódulos subcutâneos e se biopsiam esses nódulos), quer na biópsia pulmonar que só pôde ser efectuada cerca de uma semana após início da corticoterapia. A biópsia de nervo e músculo, caso o doente a

tivesse autorizado, poderia eventualmente ser positiva. A biópsia renal não foi efectuada, dado não existirem alterações da função renal nem do sedimento.

A história da terapêutica da SCS pode dividir-se grosseiramente em 3 fases: a primeira, pré-corticoterapia, com uma evolução uniformemente fatal; a segunda, com a introdução da corticoterapia sistêmica, que veio permitir o controlo de grande parte dos doentes; e a terceira, com o advento dos imunossuppressores — principalmente ciclofosfamida ou azatioprina —, regra geral associados à corticoterapia sistêmica, permitindo um melhor controlo das formas graves com envolvimento visceral extenso. Vários autores preconizam a corticoterapia isolada nas formas moderadas, dada a sua menor toxicidade⁵, embora outros recomendem a adição precoce de outros imunossuppressores, mesmo em formas menos graves da SCS.

Nas formas graves ou com resposta insuficiente à corticoterapia, a necessidade de fármacos imunossuppressores é consensual, não havendo, contudo, unanimidade no fármaco de eleição, na dose ou tempo de manutenção da terapêutica.

A plasmaferese não é actualmente recomendada no tratamento da SCS, dada a sua associação não oferecer qualquer vantagem consistente⁶.

Neste doente, a terapêutica instituída inicialmente foi Prednisolona 2mg/Kg/dia. Os corticosteróides têm sido a base da terapêutica e a resposta é usualmente boa, frequentemente com melhoria acentuada dos sintomas gerais, alérgicos e da vasculite logo na primeira semana, sendo muito mais lenta a resposta da neuropatia periférica. A redução progressiva desta corticoterapia deve ser sempre muito lenta, a definir pela evolução do estado geral e das funções cardíaca e renal.

Logo que se constatou agravamento da neuropatia periférica e da função cardíaca, adoptou-se o esquema recomendado por Fauci⁷ de ciclofosfamida 2mg/Kg/dia,



Fig. 2 - Vasculite dos membros inferiores

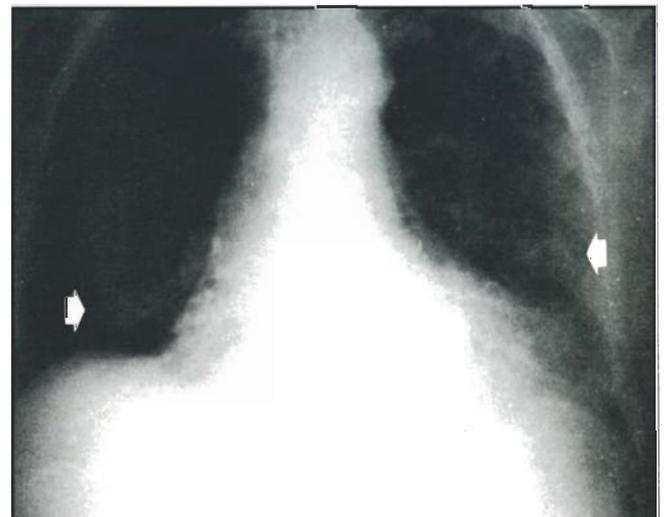


Fig. 3 - Infiltrados pulmonares transitórios

com eventual transição para azatioprina também em dose de 2mg/Kg/dia ao fim de doze meses, dada a sua menor toxicidade.

Com a imunossupressão conseguiu-se restabelecimento da função cardíaca e diminuição muito significativa do compromisso neuropático, conseguindo o doente recuperar uma autonomia funcional anteriormente perdida.

Após a interrupção da terapêutica com ciclofosfamida — por toxicidade hematológica — não houve evidência de recorrência, clínica ou laboratorial, nomeadamente reaparecimento de eosinofilia ou aumento dos valores de IgE, considerado um dos marcadores mais precoces de reactivação da doença ³. As recorrências tardias, embora mais raras que noutras vasculites sistêmicas, podem ocorrer, mas, se forem detectadas precocemente, apresentam boa resposta à reintrodução da imunossupressão.

O prognóstico é actualmente considerado bom. Na série da Clínica Mayo, a sobrevida aos 5 anos foi 62% com sobrevida média de 9 anos, sendo o envolvimento cardíaco responsável por cerca de 50% das mortes ⁸. Outras séries, de menores dimensões, referem sobrevidas aos 5 anos na ordem dos 80%. O aparecimento do quadro vasculítico pouco tempo após o início do quadro respiratório parece conferir um pior prognóstico.

Quanto à morbidade desta patologia, ela está relacionada fundamentalmente com o envolvimento cardíaco, com a persistência das lesões neurológicas, com as manifestações da doença alérgica nasal e brônquica, e com a presença frequente de hipertensão arterial, normalmente necessitando de dois ou mais fármacos para o seu controlo.

Bibliografia

1. Rackemann FM, Greene ES. Periarteritis Nodosa and Asthma. *Trans Assoc Am Phys* 1939; 54:112-118.
2. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
3. 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; 63:65-81.
4. Masi AT, Hinder GG, Lie JT 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.
5. Gaskin G, Pusey CD. Systemic Vasculitis. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Carr D, Ritz E, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 1992: 629-630.
6. Guillevin L, Fain O, Lhote F et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 208-215.
7. Fauci AS. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:211-223.
8. Chumbley LC, Harrison EG, De Remeé RA. Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg- Strauss Syndrome). *Mayo Clin Proc* 1977; 52:477-484.