

Púrpura, Tosse e Febre. Apresentação de Síndrome de Churg-Strauss

E. Torre*, I. Miranda*, R. Corga*, C. Rodrigues**, D. Guerra***

Resumo

A Síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma vasculite rara de pequenos e médios vasos. Descreve-se o caso de um homem, 41 anos, com antecedentes de rinossinusite, asma alérgica e pericardite tuberculosa. Queixas de tosse produtiva, febre, mialgias, artralgias, púrpura nos membros inferiores e parestesias na perna esquerda com 2 semanas de evolução. Analiticamente: anemia, leucocitose, eosinofilia, elevação de parâmetros inflamatórios e imunoglobulinas E e G, citocolestase, alteração da coagulação, hematúria e proteinúria. Radiografia do tórax: sem infiltrado pulmonar. TC tórax e seios perinasais: áreas em “vidro despolido”, consolidação subpleural esquerda, pólipos nasossinusais e sinusopatia. Lavado broncoalveolar: alveolite eosinofílica. Provas funcionais respiratórias: síndrome obstrutivo. Biópsias de pele e músculo: vasculite leucocitoclástica, eosinófilos extravasculares. Eletromiografia: mononeuropatia múltipla. Concluiu-se por SCS. Iniciou corticoterapia, com boa resposta clínica, analítica e imagiológica. Perante o diagnóstico prévio de pericardite, presumivelmente tuberculosa, num doente com SCS, coloca-se a possibilidade de causa imunológica comum, discutindo-se esta questão.

Abstract

The Churg-Strauss Syndrome (CSS) is a rare medium and small vessel autoimmune vasculitis.

We report the clinical case of a 41-year old male patient with history of rhinosinusitis, allergic asthma and tuberculous pericarditis, who presented with a clinical condition starting two weeks before and consisting of productive cough, fever, myalgia, purpura on his lower limbs and left leg paresthesias. Blood tests revealed anaemia, leucocytosis, eosinophilia, elevated inflammatory parameters and immunoglobulins E and G, cholestasis and altered coagulation tests. Proteinuria and hematuria were documented as well. Chest X-ray was unremarkable. A thoracic and paranasal sinus computed tomography revealed ground-glass opacities, left subpleural consolidation, naso-sinus polyposis and sinusopathy. A bronchoalveolar lavage unveiled an eosinophilic alveolitis. A pulmonary function test showed an obstructive disorder. Skin and muscle biopsies were suggestive of leukocytoclastic vasculitis with extravascular eosinophils and an electromyography revealed a multiple mononeuropathy. Available data led to the diagnosis of CSS. Patient was started on corticotherapy, with a satisfactory clinical, analytical and radiological response. Considering the previous history of pericarditis, presumably of tuberculous etiology, in a patient with CSS, we discuss the possibility of a common immunological cause.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Churg-Strauss (SCS) ou Angeíte Granulomatosa Alérgica é uma vasculite necrosante de pequenos e médios vasos.

A incidência é de 1,3 a 6,8/1.000.000 de habitantes, ocorrendo entre os 14-75 anos de idade com maior incidência aos 50 anos e sem diferença significativa quanto ao sexo⁽¹⁻³⁾.

A etiologia é desconhecida. Embora a presença de autoimunidade seja evidente (hipergamaglobulinemia, elevação de imunoglobulina (Ig) E, positividade para anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (ANCA) e HLA-DRB4, a SCS parece ser desencadeada por fatores ambientais, fármacos ou atopia⁽³⁻⁴⁾.

O *American College of Rheumatology* (ACR) definiu a SCS como provável (especificidade de

99,7% e sensibilidade de 85%) quando 4 dos seguintes 6 critérios são identificados: asma, eosinofilia periférica >10%, alterações dos seios perinasais, infiltrados pulmonares transitórios ou migratórios, eosinófilos extravasculares e mono ou polineuropatia⁽⁵⁾.

O tratamento consiste em corticóides e outros imunossuppressores, de acordo com a presença de fatores de gravidade.

Serviço de Medicina 1, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE, Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo.

* Interno Complementar de Medicina Interna.

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna.

*** Diretora de Serviço de Medicina Interna.



Figura 1 - Lesões purpúricas, maculares e petequiais, nos membros inferiores.

Embora as recidivas sejam frequentes, quando o diagnóstico e terapêutica são efetuados atempadamente os doentes geralmente apresentam bom prognóstico⁽⁶⁻¹⁰⁾.

CASOS CLÍNICOS

Apresenta-se o caso de um homem, 41 anos, que foi internado em Dezembro de 2011. Tinha iniciado 15 dias antes tosse produtiva purulenta e hemoptóica, febre vespertina de 38°C, mialgias, artralguas migratórias (sobretudo joelho e tornozelo esquerdos), lesões eritemato-violáceas nos membros inferiores e hipostesia na perna esquerda. Referia como antecedentes rinite alérgica na infância, sinusite, asma alérgica desde há 10 anos e internamento em 2009 por pericardite tuberculosa. Medicado habitualmente com fluticasona, budesonido e formoterol. Quanto a antecedentes familiares: 3 irmãs com asma alérgica e uma delas com doença de Crohn. Na admissão hospitalar: pálido, emagrecido, hidratado, apirético, normotenso e sem sinais de dificuldade respiratória. Auscultação cardíaca sem alterações e pulmonar com crepitações finas inspiratórias bibasais. Hepatomegalia dolorosa, com bordo superior a nível do 6º espaço intercostal e bordo inferior 5 cm abaixo da grade costal. Lesões purpúricas, maculares e petequiais, nas pernas e região medial das coxas (Figura 1). Diminuição da sensibilidade profunda na face posterior da perna esquerda. Sem sinais de artrite. Analiticamente (Quadro I): anemia normocrômica normocítica, leucocitose, eosinofilia (53%), velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva elevadas,

taxa de protrombina de 46%, citocolestase, hipergamaglobulinemia, elevação de IgE, hematuria e proteinúria. Serologias víricas negativas. Doseamento de complemento normal e pesquisa de anticorpos anti-nucleares e ANCA negativa. Radiografia do tórax (RadT): sem infiltrado pulmonar. Tomografia computadorizada (TC) tórax: áreas de opacificação em “vidro despolido”; fo-

cos de consolidação subpleural no lobo inferior esquerdo; pequeno derrame pleural à esquerda (Figura 2). TC dos seios perinasais: desvio do septo nasal, esporão septal, pólipos nasossinusais e sinusopatia dos seios frontais (Figura 3). Durante o internamento manteve febre, tosse produtiva, mialgias, artralguas e hipostesia da perna esquerda. As lesões purpúricas estenderam-se até às nádegas e tronco e as já existentes tornaram-se mais avermelhadas e confluentes. Durante 3 dias teve dejeções líquidas, sem sangue ou muco. Repetiu RadT: infiltrado nos 2/3 inferiores do campo pulmonar esquerdo (Figura 4). Do restante estudo efetuado: hemoculturas, baciloscopias e parasitológico de fezes negativos. Ecografia abdominal: hepatomegalia homogênea. Eletrocardiograma: taquicardia sinusal; ecocardiograma com folhetos pericárdicos espessados. Provas funcionais respiratórias: síndrome ventilatório obstrutivo moderado, sem resposta

Quadro I - Estudo analítico efectuado.

Estudo analítico	Resultado	Valores de referência
Hb(g/dL)/Ht (%)	12,9/37,4	13,2-17,2 / 41,0-51,0
VGM (fL)/MCHC (g/dL)	88,0/34,5	80,1- 96,1 / 31,7-35,7
Leucócitos (10 ⁹ /L)	24220	4000 – 10 000
Eosinófilos (%) - 109/L)	53% - 12840	% / 1,0-3,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	252	150 - 400
Ureia/Creatinina (mg/dL)	29/0,70	17-43 / 0,8–1,3
Sódio/Potássio (mmol/L)	136/4,5	136-145 / 3,5-5,1
Glicose (mg/dL)	92	70 – 110
PCR (mg/dL)/VS (mm)	10.0/85	0,01-0,82 / 2-8
AST/ALT (UI/L)	62/116	8-35 / 10-45
GGT/FA (UI/L)	447/276	<55 / 30 - 120
Desidrogenase láctica (UI/L)	447	125 – 220
Bilirrubina Total (mg/dL)	2,24	0,3 -1,2
Taxa de protrombina (%)/INR	46/1,7	
Imunoglobulina G/ A/ M/ E	1775/287/65/3109	700-1600/60-400/40-230/<100
Serologias para hepatite A, B e C, Epstein Barr e Citomegalovirus	Negativos	
Complemento C3, C4, CH50	172/33/46	90-180 / 12-40/ 23-46
ANA/ANCA	Negativos	
Sedimento urinário		
Proteínas (mg/dL)/Eritrócitos (/uL)	77,8/30	- / 0-15

Hb: hemograma, Ht: hematócrito, VGM: volume globular médio, MCHC: concentração de hemoglobina globular média. PCR: proteína C reactiva, AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. GGT: gama glutamil transpeptidase. ANA: anticorpos antinucleares. ANCA: anticorpos anticítoclasma do neutrófilo.

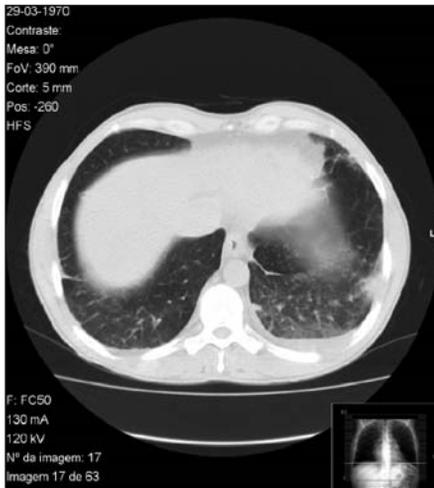


Figura 2 - TC tórax: áreas de opacificação em "vidro despolido". focos de consolidação subpleural no lobo inferior esquerdo. Pequena derrame pleural à esquerda.

ao salbutamol. Broncofibroscopia: sem alterações morfológicas; lavado broncoalveolar: alveolite eosinofílica intensa (73,6%). Biópsias cutânea e muscular: vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos; presença de eosinófilos extravasculares (Figura 5). Eletromiografia dos membros inferiores compatível com mononeuropatia múltipla. Perante a sintomatologia e exame físico, antecedentes de rinossinusite e asma alérgicas, eosinofilia periférica, pólipos nasais, mononeuropatia múltipla, achados radiológicos pulmonares e resultado de biópsia, concluiu-se por SCS. Iniciou prednisolona, 60mg/dia, com regressão de púrpura e queixas álgicas e desaparecimento de febre, tosse e expectoração, na primeira semana de terapêutica. Reavaliado em consulta externa, constata-se aos 3 meses de tratamento melhoria clínica, resolução da anemia e eosinofilia e normalização de VS, PCR e alterações radiológicas.

DISCUSSÃO

Dada a raridade da SCS o diagnóstico pode ser difícil. No caso descrito a apresentação foi clássica e por isso a doença foi prontamente identificada. De facto, o doente cumpria os 6 critérios de classificação do ACR.

A história natural da SCS divide-se em 3 fases que podem sobrepor-se. Uma fase prodrômica,



Figura 3 - TC seios perinasais: desvio do septo nasal, esporão septal, pólipos nasossinusais e sinusopatia dos seios frontais.

caracterizada por rinite alérgica, sinusite e asma. A asma pode preceder o diagnóstico da síndrome em 3 a 9 anos. A segunda fase refere-se a doença infiltrativa eosinofílica com envolvimento orgânico. Na terceira fase estão presentes sinais e sintomas de vasculite sistémica^(3,4,6,8). Perante o antecedente 2 anos antes, de pericardite tuberculosa sem confirmação microbiológica, sendo portanto diagnóstico de presunção e dado que a pericardite pode estar presente em 20% dos casos de SCS, os autores colocaram a hipótese de causa imunológica comum. Revendo o processo clínico, constatou-se naquela altura, valor máximo de 3,0% de eosinófilos ($300 \times 10^9/L$) no sangue periférico, IgE sérica normal e ANCA negativos. Análises do líquido pericárdico e pleural com 2% e 1% de eosinófilos respetivamente. O doente fez tratamento com antituberculosos durante 9 meses e prednisolona, 1mg/kg/dia, durante 4 meses, ficando assintomático. Apesar de ter realizado corticoterapia, os autores consideram que a pericardite não foi uma manifestação do SCS, já que não se tratou de pericardite eosinofílica. Assim a evolução clínica decorreu de acordo com a história natural da doença.

Tinha rinossinusite alérgica e asma com 10 anos de evolução. A apresentação ocorreu com manifestações de envolvimento orgânico (respiratório, cutâneo, sistema nervoso, renal e digestivo) e sinais de vasculite sistémica (púrpura nos membros inferiores).

Na SCS os sintomas sistémicos geralmente são: febre (57%), perda ponderal (70%), astenia, mialgias (52%) e artralgias (40%). Os sistemas



Figura 4 - Radiografia do tórax: Infiltrado nos 2/3 inferiores do campo pulmonar esquerdo; apagamento do ângulo costofrênico esquerdo.

de órgãos mais afetados são (por ordem decrescente) respiratório, sistema nervoso (SN) periférico, pele, cardiovascular, gastrointestinal, rim e SN central^(3,4,8,10).

O envolvimento respiratório é praticamente universal (96-100%), sendo a presença de asma fundamental para o diagnóstico^(4,5,6).

O envolvimento do SN manifesta-se principalmente por neuropatia periférica, sendo a *mononeurite multiplex* nos membros inferiores a apresentação mais comum.

As lesões cutâneas (eritematosas, maculopapulares, púrpura, pústulas ou nódulos) são comuns na fase vasculítica.

As complicações cardíacas incluem a pericardite aguda ou constrictiva, miocardite e enfarte do miocárdio^(2,4,8,10,11).

O envolvimento gastrointestinal manifesta-se por dor abdominal, diarreia, colite ou gastroenterite eosinofílica.

A afetação renal é habitualmente pouco significativa, podendo ocorrer proteinúria ou hematuria microscópicas ou insuficiência renal.

A avaliação laboratorial revela tipicamente anemia normocromica normocítica, eosinofilia periférica, elevação dos parâmetros inflamatórios e de IgE, complexos imunes circulantes e hipergamaglobulinemia. Todos estes achados se verificam no caso descrito, exceto a presença de ANCA. De fato estes anticorpos não são critério de diagnóstico estando presentes entre 38 a 59% dos casos^(2,4,8). O lavado broncoalveolar revela uma alta percentagem de eosinófilos, tal como se verificou no doente apresentado (73,6%).

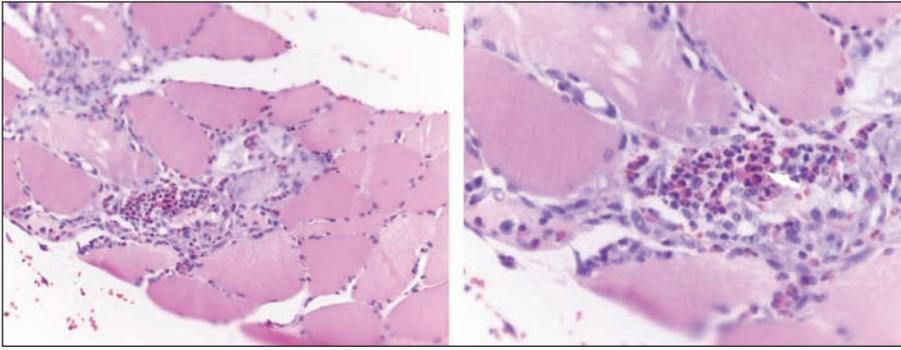


Figura 5 - Biópsia pele e músculo: Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, com presença de eosinófilos extravasculares. Sem evidência de granulomas ou necrose fibrinóide vascular.

Quanto aos achados radiológicos identificam-se infiltrados pulmonares bilaterais multifocais e transitórios, que na TC do tórax correspondem a opacificações do parênquima. A TC dos seios perinasais pode mostrar sinusite, desvio do septo nasal ou polipose nasal.

Nas provas funcionais respiratórias pode encontrar-se um padrão obstructivo.

A eletromiografia revela frequentemente neuropatia axonal^(5,6,10).

A biópsia deve ser realizada nos órgãos presumivelmente afetados; os achados mais sugestivos são a vasculite necrosante extravascular, normalmente com infiltrado eosinofílico⁽¹²⁾. O eletrocardiograma, o ecocardiograma e os exames endoscópicos podem ser úteis para avaliar o envolvimento orgânico, tendo em conta a sintomatologia do doente. No nosso doente a diarreia foi pouco significativa, melhorando ao 3º dia, não justificando estudo do tubo digestivo.

A escolha do tratamento baseia-se na presença de fatores de gravidade: insuficiência renal (creatinina >1,58 mg/dl); proteinúria >1g/dia; hemorragia gastrointestinal, perfuração, isquemia ou pancreatite; envolvimento do SNC; e cardiomiopatia.

Os corticosteróides são a base do tratamento, devendo ser iniciado na dose de 1mg/kg/dia. Nos doentes com ≥1 fator de gravidade deve associar-se ciclofosfamida^(2,6,8,11). No caso descrito o doente não apresentava nenhum daqueles fatores pelo que fez apenas corticoterapia.

A imunoglobulina humana tem sido usada nos doentes com neuropatia periférica e déficit motor^(8,9). O componente sensitivo tem geralmente uma evolução mais indolente⁽¹¹⁾. No doente descrito não se verificou déficit motor e após início de corticoterapia houve melhoria das parestesias de membro inferior esquerdo, pelo que não foi proposta esta terapêutica.

Outros tratamentos têm sido indicados nos doentes com SCS e envolvimento multissistêmico grave ou recidivante: plasmáfereze, interferão alfa, 15-deoxipergualina, globulina anti-tímócito, micofenolato mofetil, infliximab, omalizumab e rituximab⁽⁶⁻⁹⁾.

O prognóstico depende da lesão dos órgãos alvo. Com a introdução dos corticóides houve uma redução da mortalidade com uma sobrevivência de 90% a 1 ano e de 50% aos 7 anos. As recaídas ocorrem em ~25% dos casos^(3,4,10,11). Durante o tratamento os doentes devem ser vigiados quanto a sintomas da vasculite, eosinofilia, marcadores da inflamação e achados imagiológicos^(6,8). A principal causa de morte é a doença cardíaca^(6,8,10,11).

No caso descrito, aos 3 meses de seguimento verificou-se melhoria clínica, analítica e imagiológica, prevendo-se uma evolução favorável. ■

Correspondência:

Edgar Torre
Rua do Viso, nº 543
4905-214 Alvarães
E-mail: egastorre@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol.* 2005; 32: 1076-1080.
2. Grau RG. Churg-Strauss syndrome: 2005-2008 update. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10: 453-458.
3. UpToDate, versão 19.2.
4. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 587-594.
5. Masi AT, Hunder 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: 1094-100.
6. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 3-12.
7. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 586-94.
8. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 310-317.
9. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, et al. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: S35-40.
10. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss Syndrome: Clinical study and long term follow up of 96 patients. *Medicine.* 1999; 78: 26-37.
11. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology.* 2001; 40: 763-771.
12. Hervier B, Durant C, Masseau A, et al. Use of muscle biopsies for diagnosis of systemic vasculitides. *J Rheumatol.* 2011; 38: 470-4.