

Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica da:

Síndrome de Churg-Strauss

INTRODUÇÃO

Em 1951, Churg e Strauss descreveram uma série de 13 casos que tinham asma, eosinofilia, inflamação granulomatosa, vasculite necrosante sistêmica e glomerulonefrite necrosante. A síndrome de Churg-Strauss (CSS), ou angéite granulomatosa alérgica, é uma síndrome vasculítica eosinofílica rara, que afeta pequenos e médios vasos. Parece estar relacionada com anticorpos contra-antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA), assim como a granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica^(1,2).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) apresenta 6 critérios para o diagnóstico da síndrome de Churg-Strauss. Estes critérios são: 1) asma; 2) eosinofilia de mais de 10% no sangue periférico; 3) sinusite; 4) infiltrado pulmonar (pode ser transitório); 5) histologia mostrando vasculite eosinofílica; 6) mononeurite múltipla ou polineuropatia. A presença de quatro ou mais critérios produz uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%⁽³⁾.

As causas da síndrome de Churg-Strauss são desconhecidas. É possivelmente uma reação alérgica a um agente infeccioso ou a drogas (fármacos, por exemplo). Nesse último caso vários relatos têm sido descritos como formas fármaco-induzidas. Por sua vez, síndrome semelhante a de Churg-Strauss se desenvolve como uma complicação rara em pessoas com asma que são esteroide-dependente tratados com antagonistas dos receptores de leucotrienos (por exemplo, montelucast) quando diminuem a dose de corticoides. Alguns autores sugerem que a complicação provavelmente está relacionada com a retirada de esteroides e não para os medicamentos propriamente ditos^(4,7).

FREQUÊNCIA

Nos Estados Unidos se relatam uma incidência aproximada de 2,5 casos por 100.000 adultos por ano⁽⁵⁾.

Glauce Leão Lima

Residente (R4) de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – “Francisco Morato de Oliveira”.

MORTALIDADE / MORBIDADE

As principais causas de morbidade e de mortalidade são miocardite e infarto do miocárdio secundário à arterite coronariana⁽⁵⁾.

Com o tratamento, em um ano a taxa de sobrevivência é de 90% e em cinco anos de taxa de sobrevivência é de 62%.

SEXO

Quanto ao sexo, foi observada uma incidência maior no sexo masculino do que no feminino^(2,5).

IDADE

A idade de início varia de 15-70 anos, com uma média de aproximadamente 38 anos. A síndrome de Churg-Strauss em pacientes pediátricos é bem descrito, mas na sua maioria como relatos de casos. A idade média ao diagnóstico é de cerca de 50 anos^(1,2,3,5).

ASPECTOS CLÍNICOS

A síndrome de Churg-Strauss é dividida em três fases:

- Fase inicial: também chamada de prodrômica é caracterizada pela presença de doenças atópicas (rinite alérgica e asma). Essa fase pode durar vários anos⁽²⁾;
- A infiltração eosinofílica (fase menos precoce): pode ocorrer como pneumonia eosinofílica ou infiltração em outros sítios como o trato gastrointestinal⁽²⁾;
- Vasculite: a forma sistêmica com vasculite necrotizante. A fase vasculítica normalmente desenvolve den-

tro de três anos do aparecimento da asma, embora possa ser adiado por várias décadas. Os sinais e sintomas mais proeminentes são: pulmonares, cardíacos, dermatológicos, renais e envolvimento de sistema nervoso periférico⁽²⁾.

Os sinais e sintomas foram relatados em uma casuística publicada por Guillevin et al. (1999):

- Sintomas constitucionais - mal-estar, fadiga, sintomas gerais, perda de peso (70%), febre (57%), mialgias (52%);
- Vias aéreas superiores - geralmente se dá na forma de rinite alérgica e pólipos nasais. Apesar de não serem infrequentes, sinusites de repetição, lesões necróticas de vias aéreas superiores são raras;
- Sintomas pulmonares - asma em mais de 90% dos casos, que pode preceder a vasculite em até dez anos ou, menos frequentemente, coincide com o aparecimento da vasculite. É geralmente da forma persistente e, por isso, os pacientes são tratados com corticosteroides. Este, por sua vez, pode mascarar outras características da síndrome. Também pode ocorrer tosse crônica e, mais gravemente, episódios de hemoptise;
- Artralgias (40%);
- Manifestações cutâneas (49%) - aparecimento variável, mas nenhuma forma específica; púrpura palpável, nódulos cutâneos ("granuloma de Churg-Strauss"), erupção cutânea urticariforme, bolhas necróticas e isquemia digital também podem ocorrer;
- Manifestações cardíacas - os sintomas relacionados com a insuficiência cardíaca, miocardite, pericardite, pericardite constrictiva e infarto do miocárdio secundário à vasculite coronariana;
- Sintomas gastrointestinais (31%) - gastrite, colite (o que inclui dor abdominal [59%], diarreia [33%] e sangramento GI [18%]);
- Sistema nervoso - neuropatia periférica, mononeurite múltipla (forma mais frequente, ocorrendo em até 77% dos pacientes), acidente vascular cerebral (raro);
- Rins - glomerulonefrite pauci-imune podendo levar à insuficiência renal.

DIAGNÓSTICO

Estudo laboratorial^(2,3,5,7,9)

- Hematologia
 - Eosinofilia, geralmente com pelo menos 10% de eosinófilos (5.000-9.000 ou eosinófilos/ μ L)
 - Anemia
- Níveis elevados de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR)

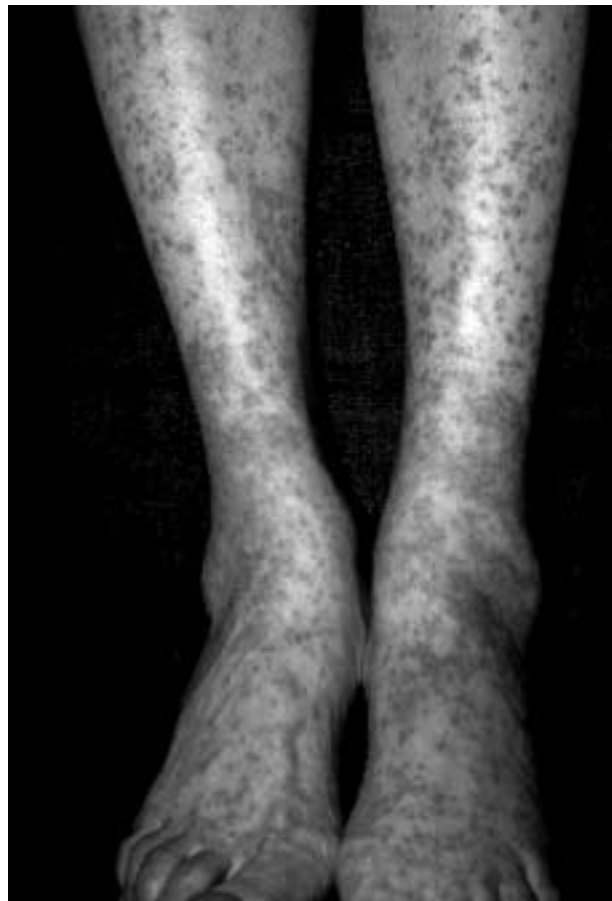


Figura 1 - Vasculite cutânea.

- Função renal
 - Níveis séricos elevados de ureia e creatinina sérica nos casos de acometimento renal mais grave
 - Sedimentos anormais na urina, como proteinúria, hematúria microscópica
- Anticorpos contra-antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA): 70% dos pacientes são perinuclear-ANCA (p-ANCA)-positivos (anticorpo antimyeloperoxidase)
- Aumento da IgE sérica
- Hipergamaglobulinemia
- Fator reumatoide positivo em baixos títulos

Imagem

- Radiografia de tórax^(2,3,4,7)
 - Opacidades pulmonares podem ser encontradas em 26% a 77% dos casos ou não demonstrar anormalidades em aproximadamente 25% dos pacientes.
 - Opacidades parenquimatosas localizadas geralmente são bilaterais e periféricas.



Figura 2 - Áreas de condensação principalmente em lado direito.

- Cavitação é rara.
- Infiltrados pulmonares podem ser transitórios. Ocasionalmente, os infiltrados são semelhantes aos observados em pacientes com pneumonia eosinofílica crônica, entretanto os mesmos podem ser nodulares.
- Extensas opacidades podem sugerir hemorragia intra-alveolar como resultado de capilarite alveolar.
- Derrames pleurais são observados em 53% dos casos, podendo ser de caráter eosinofílico.
- Alargamento hilar nodal ocasionalmente tem sido relatado.
- Tomografia computadorizada (TC)^(4,10)
 - Achados incluem áreas parenquimatosas periféricas de consolidação de vidro fosco semelhante ao da pneumonia eosinofílica crônica.
 - Muito menos comumente é notado a presença de nódulos (de 5 mm a 3,5 cm), com cavitação ou broncograma aéreo.
 - Dilatação brônquica e espessamento brônquico também podem ser visíveis.
 - TC de alta resolução pode visualizar alargamento de artérias pulmonares periféricas sugerindo vasculite.
- Outros exames de imagem podem ser indicados em caso de complicações da doença, incluindo tomografia abdominal para pancreatite, a angiografia coronária para isquemia miocárdica, ecocardiografia para avaliar insuficiência cardíaca congestiva (ICC), endoscopia digestiva alta por hemorragia gastrointestinal, assim

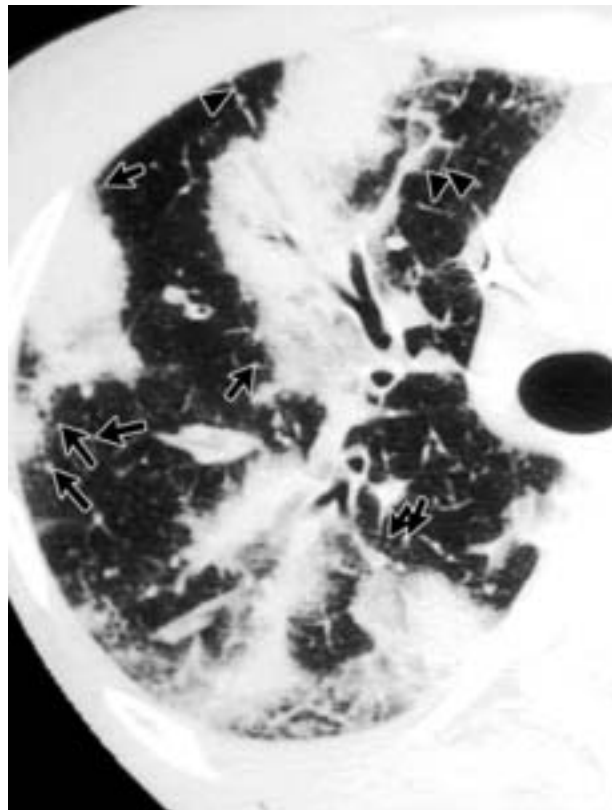


Figura 3 - Áreas de condensação pulmonar e áreas em "vidro fosco".

como eletroneuromiografia para avaliar condução nervosa periférica.

OS ACHADOS HISTOLÓGICOS

As alterações histopatológicas, encontradas principalmente no pulmão, incluem a presença de granulomas, bem como a presença de vasculite necrotizante envolvendo artérias e pequenas vênulas. Os granulomas são compostos por um centro eosinofílico circundado por macrófagos epitelioides e células gigantes. No caso de acometimento renal, a biópsia renal mostra glomerulonefrite focal ou crescênica. Glomerulonefrite esta que não se diferencia de outras formas de glomerulonefrite pauci-imune. Em alguns casos, pode ser útil biópsias de nervo ou de músculo⁽¹⁻⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL^(2,7)

Doenças eosinofílicas: síndrome de Löeffler, pneumonia eosinofílica crônica, síndrome hipereosinofílica, leucemia hipereosinofílica.

Vasculites: granulomatose de Wegener, poliangeíte

microscópica, poliarterite nodosa, crioglobulinemia, síndrome de Goodpasture.

TRATAMENTO^(2,7,11,13)

Glicocorticoides em monoterapia são geralmente adequados para o tratamento da síndrome de Churg-Strauss.

A prednisona é administrada na forma de 0,5-1,5 mg/kg/dia ou de 40-60 mg/dia via oral, ao longo de 6 a 12 semanas para remissão clínica.

Em longo prazo baixas doses podem ser exigidas indefinidamente.

Drogas citotóxicas são necessárias em menos de 20% dos pacientes. E seu uso ocorre quando há envolvimento mais grave.

A ciclofosfamida é administrada na dose de 1,2 mg/kg/dia via oral.

Também pode ser administrada em forma de pulso-terapia de 500-1000 mg/m² IV.

A dose é ajustada de acordo com a resposta clínica, resposta hematológica e de toxicidade.

Casos mais brandos podem beneficiar-se com o uso de azatioprina (2 mg/kg/dia), do micofenolato de mofetil (2-3 g/dia) ou do metotrexato (15-25 mg/semana).

Outros tratamentos incluem interferon-alfa, infliximabe, rituximabe, plasmáfese e globulina imuneintravenosa.

Os testes laboratoriais que podem correlacionar com a atividade incluem VHS e eosinofilia periférica. Os níveis de ANCA não se correlacionam com a atividade da doença^(2,7,9).

PROGNÓSTICO^(13,15)

Em termos globais, sem tratamento, a taxa de sobrevida de cinco anos é de cerca de 25%.

Com o tratamento a sobrevida em um ano é de 90% e em cinco anos a sobrevida é de 62%.

Causas de morte incluem:

- Insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou ambos (causa mais comum);
- Insuficiência renal;
- Hemorragia cerebral;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Estado asmático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Churg Strauss Syndrome. Seo, P; Stone, J.H. Em: Current Diagnosis and Treatment : Rheumatology, Imboden, J., 2007, p. 292-296.
2. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2003;21(6 Suppl 32):S69-77 [Medline].
3. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. Nov 1995;21(4):911-47 [Medline].
4. Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax*. Jun 1999;54(6):558-60. [Medline].
5. Guillevin, L. et al. Churg-Strauss Syndrome. Em: Rheumatology, Hochberg. Fourth Edition. 2008; 1543-1550.
6. Tuggey JM, Hosker HS. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax*. Sep 2000;55(9):805-6 [Medline].
7. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: Wegener's Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis and The Churg Strauss Syndrome. Stone, J.H. Em: Primer of Rheumatic Diseases, Klippel, 2008; 21: 416-427.
8. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. Disease of the month. The Churg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. Sep 1999;10(9):2048-55 [Medline].
9. Cohen P, Guillevin L, Baril L, et al. Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg-Strauss syndrome: follow-up of 53 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 1995;13(2):193-8. [Medline].
10. Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol*. Feb 1998; 170(2):297-300 [Medline].
11. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. Jan 1999; 78(1):26-37 [Medline].
12. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. Aug 2006;65(8):1116-7.
13. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. Jan 1996;75(1):17-28 [Medline].
14. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. Sep 2003;115(4):284-90 [Medline].
15. Todd DC, Cockcroft DW. Prolonged survival in Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jan 2004; 92(1):92-3 [Medline].