

## Síndrome de Churg Strauss: uma Vasculite Rara<sup>(\*)</sup>

### *Churg Strauss Syndrome: a Rare Vasculitis*

Luciana Calvo Mardegan<sup>(1)</sup>, Cinira Soledade<sup>(1)</sup>, Zoraida Sachetto<sup>(2)</sup>, Manoel Barros Bertolo<sup>(3)</sup>,  
Eliane Maria Ingrid Amstalden<sup>(4)</sup>, Adil Muhib Sâmara<sup>(3)</sup> e Sandra Regina M Fernandes<sup>(3)</sup>

#### RESUMO

O objetivo deste trabalho é avaliar as características demográficas, clínicas, laboratoriais e histopatológica de pacientes com diagnóstico de síndrome de Churg Strauss (SCS) acompanhados no ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/Unicamp). Foi realizado estudo retrospectivo dos prontuários dos pacientes com vasculite primária, classificados como SCS pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR). Foram observados cinco pacientes com diagnóstico de SCS (M/F:3/2, caucasóides). A média de idade do início da doença foi 46 anos (40-55). A média de tempo de seguimento foi de 2,37 anos (0,25-6). Sintomas sistêmicos, asma, neuropatia periférica e lesão cutânea foram observados em todos os pacientes. Envolvimento cardiovascular, renal e de trato gastrointestinal estiveram presentes cada qual em um paciente. Todos os pacientes apresentaram eosinofilia (>10%), e o p-ANCA foi positivo nos três casos investigados. A radiografia de tórax revelou infiltrado pulmonar intersticial em dois casos; em um, associado à derrame pleural. Na histopatologia, evidências de eosinófilos extravasculares foram encontradas nas biópsias cutâneas de 3/4 pacientes. Todos os pacientes foram tratados com prednisona. Em 3, houve a necessidade de associar-se imunossupressor. Nenhum paciente evoluiu a óbito. A SCS é uma patologia rara, com acometimento sistêmico, sendo a asma uma das principais e mais precoce manifestação. Todos os pacientes apresentaram sintomas sistêmicos, acometimento de pele e sistema nervoso periférico. Envolvimento renal, cardíaco e gastrointestinal foi observado, cada qual em um único paciente, diferindo de outras séries nas quais esses acometimentos são mais frequentes. Embora seja uma patologia grave e de prognóstico reservado, observamos evolução favorável com tratamento.

**Palavras-chave:** síndrome de Churg Strauss, vasculite primária, aspectos clínico-laboratoriais.

#### ABSTRACT

The aim of this report is to verify the demographic, clinical, laboratorial and histopathological findings of patients with CSS followed in a University Clinical Hospital. We reviewed the medical records of all patients with the diagnosis of CSS. Only patients who fulfilled ACR criteria were included. Five Caucasian patients were found, with a sex ratio M/F: 3/2. The mean age at disease onset was 46 years old (40 to 55) and the mean time of follow-up was 2.37 years (0.25 to 6). General symptoms, asthma, peripheral neuropathy and skin lesions were the most common clinical findings in all patients. Cardiovascular, gastrointestinal and renal involvement was found in one patient each. All patients presented hypereosinophilia (> 10%) and p-ANCA was present in 3 patients. The chest x-ray showed pulmonary parenchymal infiltrate in 2 cases and in 1 of them an unilateral pleural effusion. Skin biopsies showed extravascular eosinophilia in 3 out of 4. All patients were treated with prednisone and in 3 it was added immunosuppressive drug. No patient died during the follow-up. CSS is a rare disease with a multivisceral involvement and asthma is the main and the earliest symptom. General symptoms and involvement of skin and peripheral nerves were found in all patients. Renal, cardiovascular and gastrointestinal involvement was rare, differently from the literature series where these findings are more frequent. In spite of the CSS being a serious and life-threatening disease, these patients presented adequate response to the treatment and a favorable outcome.

**Keywords:** Churg Strauss syndrome, primary vasculitis, clinical-laboratorial findings.

\* Disciplina de reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Recebido em 25/9/2003. Aprovado, após revisão, em 20/11/2003.

1. Médico residente da FCM-Unicamp,
2. Médico assistente da FCM-Unicamp.
3. Professor doutor da disciplina de reumatologia da FCM-Unicamp.
4. Professor doutor da disciplina de anatomia patológica da FCM-Unicamp.

Endereço para correspondência: Luciana Calvo Mardegan. Hospital Universitário. Secretaria de Reumatologia da FCM-Unicamp. R. Vital Brasil 100, Cidade Universitária, Campinas, SP. E-mail: lumardegan@bol.com.br

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg–Strauss (SCS), descrita pela primeira vez em 1951, é uma vasculite sistêmica primária, rara, caracterizada por afetar vasos de pequeno calibre, pela presença de granulomas extravasculares e hipereosinofilia. Ocorre freqüentemente em indivíduos com história de asma e/ou rinite alérgica<sup>(1)</sup>. Acredita-se não haver predominância por sexo, embora algumas séries relatem discreto predomínio do sexo masculino<sup>(2)</sup>. Manifestações sistêmicas incluem mialgia, febre, perda de peso, artralgia, alterações cutâneas, neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, de trato gastrointestinal e cardiomiopatia<sup>(3)</sup>; os demais sistemas são comprometidos raramente. Na histopatologia, o granuloma eosinofílico é peri ou extravascular, porém muitas vezes é difícil de ser demonstrado, não sendo patognomônico da SCS<sup>(4)</sup>. Os critérios classificatórios do American College of Rheumatology (ACR) 1990 incluem presença de asma, anormalidade do sinus paranasal, neuropatia periférica, eosinofilia acima de 10% ou acima de 1500/ul (1,5 x 10<sup>6</sup>/l), infiltrado pulmonar não fixo e infiltrado eosinofílico extravascular em biópsias<sup>(5)</sup>.

Em razão da raridade da doença, não há consenso sobre o tratamento. Uma grande proporção de pacientes pode ser tratada com glicocorticóides como monoterapia inicial, porém, em alguns casos, a associação de agentes citotóxicos é necessária para controle da doença<sup>(6)</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar as características clínicas, laboratoriais, histopatológicas e a evolução dos pacientes com diagnóstico de SCS acompanhados no ambulatório de reumatologia do HC-Unicamp.

## RELATO DE CASO

Estudo retrospectivo do prontuário médico dos pacientes com diagnóstico de SCS de acordo com os critérios classificatórios do ACR<sup>(5)</sup>, acompanhados no ambulatório de vasculites, no período de 1982–2002. Foram avaliadas as manifestações clínicas, alterações radiológicas, laboratoriais e histopatológica.

Foram observados cinco pacientes (M/F 3/2), caucasóides, que preencheram os critérios do ACR. A média de idade do início da doença foi de 46 anos (40–55 anos) e a de seguimento foi de 2,37 anos (0,25–6 anos). O tempo decorrido entre o início dos sintomas asmáticos e o diagnóstico da SCS foi de 4,8 anos (1–9 anos). Todos os pacientes estudados apresentaram sintomas sistêmicos (febre e/ou emagrecimento), asma, neuropatia periférica e lesão

cutânea. As lesões cutâneas encontradas foram: púrpura palpável (2/5), livedo reticular (2/5) e lesão ulcerada em polpas digitais (1/5). Neuropatia periférica esteve presente em todos os casos. Em quatro dos cinco casos, apresentou-se bilateralmente, acometendo tanto membros superiores quanto inferiores. Em um caso estava presente apenas em membros inferiores. O acometimento de trato gastrointestinal e renal foi encontrado cada qual em um paciente. A nefropatia apresentou evolução favorável com o tratamento sem perda de função renal. Hipertensão arterial sistêmica e alteração de sedimento urinário (representado por hematúria, proteinúria não nefrótica e leucocitúria) foram observadas em um paciente, que não evoluiu com insuficiência renal. Um paciente apresentou quadro de abdome agudo com perfuração intestinal (ocorrido em outro serviço).

Características clínicas e demográficas na Tabela 1. Um paciente apresentou acometimento cardíaco, caracterizado por bloqueio incompleto de ramo direito, e também dilatação das veias cava e supra-hepática. Todos os pacientes apresentaram eosinofilia (>10%), 4/5 revelavam leucocitose. Anemia normocrômica e normocítica esteve presente em 3/5 dos pacientes e plaquetose em 2/5. A velocidade de hemossedimentação (VHS) estava acelerada em 3 pacientes durante o início do seguimento, normalizando após o tratamento. O p-ANCA foi positivo nos três casos investigados. Sorologias para hepatite B, hepatite C e sorologia para HIV foram negativas em todos os pacientes. O fator antinúcleo (FAN) também não apresentou positividade em nenhum paciente. A pesquisa de fator reumatóide mostrou-se positiva, em títulos baixos, em 2/5 de nossos pacientes. A dosagem de imunoglobulina E sérica (Ig E) mostrou-se bastante elevada nos dois casos pesquisados. A radiografia do tórax revelou infiltrado pulmonar intersticial difuso em dois casos, havendo, em um, associação com derrame pleural. A ultra-sonografia de abdome realizada em quatro pacientes revelou discreta hepatomegalia em um e sinais de nefropatia parenquimatosa em outro. Em dois pacientes foi realizado ecocardiograma, sendo que em um caso havia insuficiência mitral leve (Tabela 2). Foi realizada biópsia cutânea em quatro pacientes, sendo que três apresentaram vasculite e dessas, duas com infiltração de eosinófilos (Figura 1). Foram realizadas três biópsias de músculo, não sendo evidenciados sinais de vasculite em nenhuma, porém atrofia e atividade muscular degenerativa estavam presentes em todos os casos. Na histopatologia das duas biópsias de nervos realizadas, uma apresentava sinais de vasculite aguda com necrose segmentar de perineuro e a outra diminuição de axônios mielínicos com espessamento de parede de vasos médios e infiltrado

linfocitário. A única biópsia renal realizada revelou glomerulonefrite focal segmentar necrosante com presença de crescentes (Tabela 3). Todos os pacientes foram tratados com prednisona oral. Foi associado imunossupressor (ciclofosfamida) para o tratamento de três casos. A indicação da

ciclofosfamida foi a não resposta a prednisona em 2 pacientes e a nefropatia no terceiro. Nenhum paciente fez uso de inibidores de leucotrienos para o controle da asma durante o seguimento. Não houve evolução a óbito durante o período do estudo.

TABELA 1  
SÍNDROME DE CHURG STRAUSS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS EM 5 PACIENTES

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	M	M	M	F	F
Idade	47	43	40	55	45
Tempo seguimento	68 meses	3 meses	25 meses	12 meses	30 meses
Sintomas sistêmicos	+	+	+	+	+
Asma	+	+	+	+	+
Polineuropatia	+	+	+	+	+
Pele - púrpura	-	+	+	-	-
- livedo	-	-	-	+	+
- úlcera digital	+	-	-	-	-
HAS	-	-	-	+	-
Perfuração de delgado	+	-	-	-	-
AVCI	-	-	-	-	+
Insuficiência renal	-	-	-	-	-
Óbitos	-	-	-	-	-

+ presente/ - ausente

TABELA 2  
SÍNDROME DE CHURG STRAUSS  
EXAMES SUBSIDIÁRIOS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Eosinofilia > 10%	+	+	+	+	+
Anemia Hb < 12	-	+	-	+	+
Leucocitose > 15 mil	+	-	-	-	+
Plaquetose > 450 mil	-	-	-	+	-
Urina 1 - hematúria	-	-	-	+	-
- proteinúria	-	-	-	+	-
VHS elevado	+	-	-	-	+
ANCA	+	-	NR	+	+
ECG alterado	-	+	-	-	-
RX tórax alterado	+	-	-	-	+

NR: não realizado; + presente/ - ausente

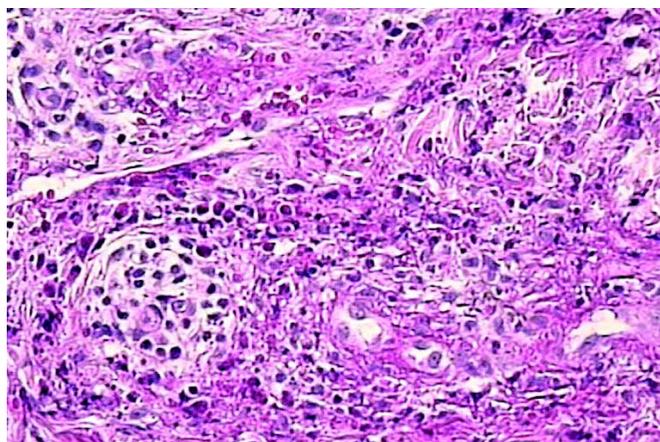


FIGURA 1A – Fragmento de pele exibindo vasculite de pequenos vasos. Observa-se tumefação endotelial, depósitos de fibrina focal e permeação transmural de elementos inflamatórios mononucleares e eosinófilos ( Hx E original 20X).

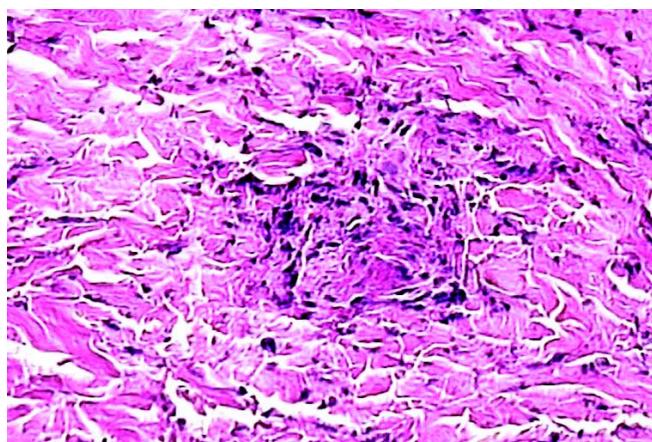


FIGURA 1B – Corte de pele mostrando envolvimento de pequeno vaso dérmico com necrose fibrinóide e infiltrado inflamatório crônico inespecífico predominantemente perivascular (Hx E 20X).

TABELA 3  
SÍNDROME DE CHURG STRAUSS  
HISTOPATOLÓGICO

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Pele - sem vasculite	+			NR	
- vasculite c/ eosinófilos		+	+		+
- vasculite s/ eosinófilos					
Nervo		NR	NR	NR	
Músculo - com vasculite	-	NR	NR	-	-
Rim - GNFS	NR	NR	NR	+	NR

GNFS: glomerulonefrite focal segmentar; NR: não realizado; + presente/ - ausente

## DISCUSSÃO

A SCS afeta principalmente adultos com média de idade de 40-45 anos. Em séries mais recentes foi estabelecida uma média de 50 anos. A frequência homem/mulher varia muito, acreditando-se haver discreto predomínio masculino<sup>(2)</sup>, dados também encontrados em nossa casuística. A SCS é a vasculite sistêmica primária mais rara; a asma é uma das principais e mais precoce manifestação. Quando comparada à asma brônquica, a asma da SCS é mais tardia, grave e requer uso mais freqüente de corticoesteróides. Alguns autores sugerem que a introdução de prednisona nesses casos consiga controlar a sintomatologia, mascarando

a SCS e retardando o seu diagnóstico. Atualmente, com o uso dos inibidores de leucotrienos para o controle da asma, o corticóide não tem sido mais tão utilizado. Algumas vasculites anteriormente controladas com o esteróide podem agora ser evidenciadas pelo clínico. Nenhum de nossos pacientes fazia uso dos inibidores de leucotrienos. A frequência de rinite alérgica observada em nossa casuística (3/5) foi semelhante à observada em séries já publicadas anteriormente<sup>(6,7)</sup>. A asma é acompanhada por infiltrado pulmonar em 2/3 dos casos<sup>(2,4)</sup> e essa associação, na ausência de infecção, é bastante sugestiva para o diagnóstico. Dois pacientes apresentaram infiltrado pulmonar nessa série, sendo um deles, tardiamente no curso da doença e o outro

um infiltrado intersticial bilateral concomitante ao diagnóstico, que desapareceu após 20 dias de terapêutica com prednisona. O infiltrado pulmonar é geralmente periférico, reticular, simétrico, bilateral e desaparece rapidamente após instituição terapêutica<sup>(2,4,8)</sup>. Opacidades nodulares bilaterais podem estar presentes, mas raramente cavitam, como o observado na granulomatose de Wegener. A presença de infiltrado alveolar difuso é sugestiva de hemorragia pulmonar, achado presente em 4% dos pacientes de uma série da literatura<sup>(9)</sup>. Neste estudo esse dado não foi encontrado, provavelmente em razão do pequeno número de pacientes e da baixa frequência da hemorragia pulmonar. Derrames pleurais são pouco comuns na literatura. Apenas um paciente, dos dois com imagem de infiltrado pulmonar, apresentou esse achado, superando os aproximadamente 8% da literatura<sup>(8,9)</sup>.

Artralgia migratória acometendo punhos, joelhos e/ou tornozelos é relatada em aproximadamente 45% dos pacientes, porém artrite franca não é um achado comum<sup>(8,9)</sup>. Em nossa casuística, três apresentaram artralgia migratória ou aditiva e nenhum desenvolveu artrite. Todos os nossos pacientes apresentaram febre e/ou emagrecimento. Na literatura, essa perda de peso rápida e significativa foi encontrada em 70,8% dos pacientes, precedendo o diagnóstico de SCS. Na presença de manifestações sistêmicas em pacientes com asma e ausência de infecção, a SCS deve ser sempre investigada, principalmente quando o paciente desenvolve lesões cutâneas e neuropatia periférica.

O acometimento cardiovascular ocorre em metade dos pacientes e pode ser a primeira manifestação de SCS. As manifestações cardíacas variam desde achados eletrocardiográficos em pacientes assintomáticos, até insuficiência cardíaca grave<sup>(2,8,9)</sup>. Outros envoltimentos cardíacos incluem infiltração eosinofílica do miocárdio, vasculite coronariana, hipertensão arterial sistêmica e pericardite. A regurgitação mitral foi freqüente (50%) em uma série com 12 pacientes avaliados com ecocardiograma<sup>(10)</sup>. Neste estudo o ecocardiograma foi realizado em dois pacientes e essa alteração foi visualizada em um, em associação a discreta efusão pericárdica, que já havia sido observada nesse paciente há três anos em um outro serviço.

O envolvimento neurológico esteve presente em todos os nossos pacientes, superando os 60% encontrados na literatura. Geralmente manifesta-se por neuropatia periférica, sendo que o envolvimento de SNC é menos freqüente (25%), e pode variar de distúrbios psiquiátricos a mielite transversa, acidente vascular cerebral, epilepsia e coma<sup>(2)</sup>. Uma de nossas pacientes apresentou acidente vascular

cerebral isquêmico, sem seqüela. Um estudo com 47 pacientes mostrou que 53,2% apresentavam neuropatia sendo 68% mononeuropatia múltipla e 24% polineuropatia distal simétrica<sup>(11)</sup>. Guillevin, entretanto, não encontrou polineuropatia progressiva bilateral em sua série<sup>(9)</sup>; em nossa casuística todos os pacientes apresentaram mononeuropatia múltipla, grave, sendo necessário a introdução de ciclofosfamida em dois casos para controlar os sintomas. Ambos os pacientes apresentaram boa resposta clínica da neuropatia com a medicação.

O envolvimento renal está presente em 16% a 49% dos pacientes, mas, geralmente, é considerado leve. Podem estar presentes hematuria, proteinúria, hipertensão ou ainda, mais raramente, perda de função renal. Guillevin reportou que 26% dos pacientes de sua casuística apresentavam acometimento renal, e desses, 5% desenvolveram insuficiência renal leve<sup>(9)</sup>. Apenas um dos pacientes apresentou hipertensão e sedimento urinário alterado com hematuria e proteinúria, sem alteração de função renal. Esse paciente apresentou boa evolução, com melhora do sedimento e função renal preservada.

O trato gastrointestinal pode ser acometido em 37% a 62% dos casos<sup>(6)</sup> por vasculite mesentérica e/ou infiltrado eosinofílico na parede intestinal, causando isquemia, perfuração, necrose, fístula, hemorragia ou sintomas obstructivos<sup>(2)</sup>. A dor abdominal severa, sem causa aparente, à semelhança da que ocorre na poliarterite nodosa, também é descrita na literatura<sup>(9)</sup>. Não há consenso se o acometimento de trato gastrointestinal é um critério de prognóstico ruim na SSC<sup>(2,6)</sup>. O único paciente de nossa casuística que apresentou perfuração intestinal estava internado em outro serviço, restando-nos poucos dados; contudo, não evoluiu com seqüela ou complicações.

As lesões cutâneas estão presentes em quase dois terços dos pacientes relatados na literatura<sup>(6,9)</sup> e podem ser a manifestação inicial da doença. Púrpura palpável e nódulos são as lesões mais freqüentes<sup>(2,6,9)</sup>, porém encontramos maior frequência de livedo reticular e púrpura palpável. Na histologia de fragmentos da pele, presença de granuloma eosinofílico é rara e não é patognomônico da SCS<sup>(9)</sup>. Neste estudo a biópsia de pele foi a mais sensível para mostrar a presença de vasculite de pequenos vasos (3/4), sendo compatível com a taxa de 66% encontrada na literatura<sup>(9)</sup>. Não foi encontrado granuloma eosinofílico em biópsias de pele, apenas infiltrado eosinofílico em 2 casos. A biópsia de músculo mostrou muito pouca utilidade para evidenciar presença de vasculite em nossa casuística; não sendo encontrada em nenhum dos três casos biopsiados. Nesses três pacientes,

o que observamos foi atrofia e denervação (100%), achados encontrados em 18% das biópsias de músculos descritas por Solans<sup>(7)</sup>. Em contrapartida, no estudo de Guillevin *et al.*<sup>(9)</sup>, envolvendo 48 biópsias de músculo, 47% mostravam vasculite muscular, duas, atrofia fascicular e o restante, normal<sup>(9)</sup>.

Das duas biópsias de nervos realizadas, apenas uma mostrou sinais de vasculite de pequenos vasos, sendo que na literatura essa taxa é de, aproximadamente, 60%. Em razão do pequeno número de pacientes, não conseguimos estabelecer a eficácia das biópsias nos diversos sítios, porém ressaltamos que a biópsia de pele, além de ser a menos agressiva, foi a que apresentou maior positividade. As lesões, consideradas típicas, descritas por Churg e Strauss<sup>(1)</sup> (infiltrado tissular rico em eosinófilos, vasculite necrosante e granuloma extravascular), não são freqüentemente vistas em biópsias<sup>(12)</sup>, não são específicos<sup>(13)</sup> e a sua ausência não exclui o diagnóstico de SCS.

Guillevin, em seu seguimento de 96 pacientes, encontrou 24% de óbitos, sendo que desses 47,8% estavam diretamente relacionados com vasculite<sup>(9)</sup>. Em análise multivariada nessa mesma publicação, encontrou-se como fatores de pior prognóstico o envolvimento miocárdico e o de trato gastrointestinal, independente da terapêutica instituída. Em uma série menor de 32 pacientes houve 12,5% de óbitos e desses, 75% relacionados também com vasculite (vasculite intestinal e disseminada)<sup>(7)</sup>. Apesar desses dados, o prognóstico da SCS é considerado bom, com remissão ocorrendo na maioria dos casos.

Em nossa casuística, embora o número de pacientes seja pequeno e o tempo médio de seguimento curto (a maioria dos óbitos descritos como secundários à doença ocorrem nos

dois primeiros anos)<sup>(9)</sup>, não houve nenhum óbito. Há de se considerar que apenas um paciente apresentou vasculite intestinal e um outro acometimento cardíaco leve, representado por insuficiência valvar e não por envolvimento miocárdico.

Por ser uma patologia rara, não existe consenso sobre a melhor terapêutica a ser instituída. Atualmente o corticóide é a medicação de primeira escolha, na dose de 1mg/kg/dia até remissão da doença, com retirada gradual em até um ano. A principal discussão é quando associar um imunossupressor e quais os riscos e benefícios dessa associação. Segundo Guillevin *et al.*<sup>(9)</sup>, o FFS é um excelente preditor de risco de mortalidade. Com um FFS  $\geq 2$  o risco de óbito aumenta significativamente e nesse grupo a associação de ciclofosfamida deveria ser precoce<sup>(3,9)</sup>. Não existe um consenso sobre a melhor forma de administração da ciclofosfamida. Aparentemente a eficácia das duas formas de administração é semelhante, entretanto a toxicidade da administração oral é superior.

Concluindo, a SCS é uma patologia rara, com acometimento sistêmico, sendo a asma uma das principais e mais precoce manifestação. Os achados clínicos e laboratoriais foram semelhantes aos de outras séries já publicadas, sendo o acometimento de pulmões, pele e sistema nervoso periférico os mais comuns. O acometimento renal, cardíaco e de trato gastrointestinal foi observado, cada qual, em um único paciente, diferindo de outras séries nas quais esses acometimentos são mais freqüentes. Embora seja uma patologia grave e de prognóstico reservado, observamos evolução favorável com o tratamento. Ressaltamos que, em adultos asmáticos, com sinais e sintomas sistêmicos, sem foco infeccioso, a SCS deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial.

## REFERÊNCIAS

- Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27: 277-301, 1951.
- Cottin V, Cordier JF: Churg Strauss syndrome. *Allergy* 54: 535-51, 1999.
- Lanford CA: Treatment of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and churg strauss syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 44: 508-12, 2001.
- Katzenstein ALA. Diagnostic features and differential diagnosis of churg strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol* 114: 767-72, 2000.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 33: 1094-100, 1990.
- Lhote F, Cohen P, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis and Churg Strauss syndrome. *Lupus* 7: 238-58, 1998.
- Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al.: Churg Strauss syndrome: outcome and long term follow up of 32 patients. *Rheumatology* 40: 763-71, 2001.
- Leff AR, North I, Streck ME: Churg Strauss syndrome. *Lancet* 361: 587-94, 2003.
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud N, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P: Churg Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 78: 26-37, 1999.
- Morgan JM, Raposo L, Gibson DG: Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome shown by electrocardiography. *Br Heart J* 62: 462-6, 1989.
- Nagashima T, Cao B, Takeuchi N, et al: Clinicopathological studies of peripheral neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neuropathology* 22, 299-307, 2002.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg Strauss syndrome. *Medicine* 63: 65-81, 1984.
- Guillevin L, Jais P, Weschesler B: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss vasculitis: a study of 165 patients. *Br J Rheumatol* 27: 258-64, 1988.