

# Capítulo 6

## Síndrome de Churg-Strauss\* Churg-Strauss syndrome

JULIANA MONTEIRO DE BARROS<sup>1</sup>, TELMA ANTUNES<sup>2</sup>, CARMEN SÍLVIA VALENTE BARBAS<sup>3</sup>

### Resumo

A síndrome de Churg-Strauss caracteriza-se por asma, eosinofilia e graus variados de vasculite sistêmica. As formas mais graves com acometimento cardíaco, gastrointestinal, sistema nervoso central e renal requerem ciclofosfamida para seu tratamento.

**Descritores:** Síndrome de Churg-Strauss/diagnóstico; Vasculite/diagnóstico; Síndrome de Churg-Strauss/terapia

### Abstract

Churg-Strauss syndrome is characterized by asthma, eosinophilia and various degrees of systemic vasculitis. The most severe forms of the disease, presenting cardiac, gastrointestinal, central nervous system and renal involvement, require cyclophosphamide therapy.

**Keywords:** Churg-Strauss syndrome/diagnosis; Vasculitis/diagnosis; Churg-Strauss syndrome/therapy

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg Strauss é uma doença auto-imune e de etiologia indeterminada. Seu diagnóstico é difícil, não somente pela raridade, mas também pela sobreposição clínica e anatomo-patológica que pode haver entre diferentes vasculites, podendo, por este motivo, ter sua prevalência subestimada.

Descrita primeiramente em 1951 por Churg e Strauss, foi definida como angeíte granulomatosa, determinada por três critérios maiores: presença de vasculite necrotizante, infiltração tecidual eosinofílica e de granulomas extravasculares.<sup>(1)</sup>

Em 1990, o *American College of Rheumatology* revisou tais critérios, sendo que pelo menos quatro dos seis critérios diagnósticos seguintes devem estar presentes para o diagnóstico da síndrome de Churg-Strauss: asma grave a moderada, eosinofilia periférica (>10% ou  $1,5 \times 10^9/L$ ), mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares transitórios, comprometimento dos seios paranasais e exame anatomopatológico obtido de biópsia demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares.<sup>(2-3)</sup>

A etiologia da doença ainda não está totalmente esclarecida, mas parece haver um importante

componente alérgico e imune-mediado, já que há forte relação de pacientes com eosinofilia persistente (> 6 meses) e asma, além de títulos elevados de IgE sérica em alguns casos. O papel dos eosinófilos pode ser tanto protetor, por sua capacidade de fagocitose, como também lesivo ao epitélio, por ação direta.<sup>(1-3)</sup>

A história natural da síndrome divide-se em três fases: a primeira, mais longa, prodrômica, cursa com asma e sinais e sintomas prévios de rinite e sinusite; a fase eosinofílica, que se pode manifestar em anos, sendo marcada por eosinofilia periférica e infiltrados eosinofílicos teciduais semelhantes à síndrome de Löffler ou pneumonia eosinofílica crônica; e a fase vasculítica, que pode ser grave, e aumentar muito a morbi-mortalidade dos pacientes.<sup>(2-3)</sup>

Embora seja reconhecida como doença sistêmica, há preferência pelos sistemas nervoso e respiratório, e pele. As manifestações extrapulmo-nares incluem perda de peso, mialgia e artralgia (37,5%). Após os pulmões, o coração é o local mais acometido, contribuindo com 48% dos óbitos, principalmente por infarto agudo do miocárdio, pericardite aguda ou constrictiva. O tratamento deve ser

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

1. Pós-Graduada da disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

2. Doutora em Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

3. Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP) Brasil.

instituído prontamente para se evitar infarto agudo do miocárdio, seguido de falência cardíaca refratária. Parestesia dolorosa (mononeurite multiplex) e lesões de pele eritematosas e nodulares podem ocorrer em 44% dos pacientes.<sup>(4-9)</sup> A superposição de sintomas é um fator marcante das vasculites e deve-se estar atento para isso.

A maioria dos casos apresenta inicialmente sintomas respiratórios (56%), como asma acentuada e de início tardio, sendo o passado de atopia um achado freqüente.<sup>(10)</sup> Numa série de 32 pacientes, todos apresentavam asma como achado inicial e 53%, infiltrados pulmonares ao radiograma de tórax. Há relatos de pacientes que desenvolveram síndrome de Churg-Strauss após infecções recorrentes por *Staphylococcus aureus*, suscitando a hipótese de que a auto-imunidade do hospedeiro pode ser modificada pela presença de superantígenos, já que estes causam uma resposta 50 mil vezes maior das células T que em indivíduos normais, o que resulta em maior dano inflamatório. Em última análise, isso mantém o nível de citotoxinas elevado e, assim, em permanência da atividade do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), num ciclo de retroalimentação positivo.<sup>(7)</sup>

A associação entre síndrome de Churg-Strauss e pacientes com asma em tratamento com antileucotrienos em substituição ao corticosteróide oral vem sendo amplamente discutida, sendo relatada também sua associação com vacinas de dessensibilização. A ação dos leucotrienos na asma vem sendo estudada ao longo dos anos e seus efeitos são bem determinados: os cisteinil-leucotrienos promovem a contração muscular das vias aéreas, aumentam a permeabilidade vascular e a produção de muco, e notadamente a infiltração dos tecidos por células inflamatórias, todas ações pró-inflamatórias, aumentando também a quimiotaxia de eosinófilos e de neutrófilos. Os antileucotrienos são antagonistas específicos que competem com os receptores para cisteinil-leucotrienos, e têm efeito agonista ao efeito dos corticosteróides, assim como a teofilina e o salmeterol, sendo usados em associação com o corticóide inalatório no tratamento da asma. O quadro clínico é típico da síndrome de Churg-Strauss e os primeiros sinais aparecem dentro de dias, até cerca de um ano após o início do tratamento de asma com antileucotrienos.

Uma das teorias para o desenvolvimento da síndrome de Churg-Strauss nessa situação é que,

ao se diminuir a dose do corticóide sistêmico pela melhora do quadro clínico de asma com o uso do antileucotrieno, apareceriam os sinais e sintomas da vasculite sistêmica previamente mascarados pelo uso do corticóide sistêmico. Porém, levando-se em consideração que a maioria dos pacientes em uso de antileucotrienos faz uso somente de corticóides inalatórios, seria improvável que uma pequena dose de corticóide pudesse mascarar uma forma subclínica da síndrome de Churg-Strauss. Ademais, a raridade da doença traz um efeito paradoxal à sua ocorrência elevada em pacientes que foram submetidos a tratamento com antileucotrienos, o qual, inclusive, é tempo-dependente. Reações de hipersensibilidade podem ser descartadas, já que vasculites alérgicas são, por definição, leucocitoclásticas, e não granuloma-tosas, como é o caso da síndrome de Churg-Strauss. Mais aceitável é o fato de que o bloqueio dos receptores para cisteinil-leucotrienos pode provocar um desequilíbrio na estimulação dos mesmos, levando a um aumento das células B circulantes, e, sendo os leucotrienos quimioatrativos de eosinófilos e neutrófilos, estaria preparado o campo para o desenvolvimento de vasculite. O mesmo mecanismo foi descrito com Zileuton<sup>®</sup>, um inibidor da 5-lipoxigenase, o que torna a teoria acima pouco provável.

A evolução da doença é a mesma daquela dos pacientes que não fizeram uso de antileucotrienos, porém mais favorável, podendo remitir sem reativações após suspensão da medicação.<sup>(8-12)</sup>

As manifestações radiológicas da síndrome de Churg-Strauss são muito variáveis, ocorrendo de 27% a 93% dos pacientes. Infiltrados pulmonares antecedem vasculite sistêmica em 40% dos casos. Em revisão retrospectiva realizada em doze anos, as consolidações algodonosas periféricas, multifocais e bilaterais foram o achado mais comum, em 67% dos casos. Outros achados encontrados foram: infiltrados intersticiais bibasais, linhas septais, infiltrados reticulares e micronodulares difusos, espessamento brônquico, nódulos de tamanhos variados, com aumento hilar e mediastinal (hiperplasia reacional), cavitações e, em menor número de casos, derrame pleural bilateral que tende a ser eosinofílico (>10%), mesmo sem anormalidades parenquimatosas, daí a tendência de alguns autores de suspeitarem de infecção prévia como evento desencadeante da doença.

A tomografia de tórax em série retrospectiva

de Choi *et al*<sup>(13)</sup> mostrou 100% de anormalidades, contra 88% de Worthy *et al*,<sup>(14)</sup> sendo essa diferença atribuída a critérios diagnósticos para a síndrome – é provável que anteriormente a prevalência da doença tenha sido subestimada. A presença de aprisionamento aéreo ocorreu em 72% dos casos, de uma série de 154 pacientes. Os achados mais comuns foram: infiltrado intersticial alveolar difuso em vidro fosco com nódulos centro-lobulares (< 5 mm) ao seu redor em 89% dos casos, com possibilidade de distribuição subpleural (69%), e que esses achados sugerem vasculite seguida de necrose hemorrágica; espessamento brônquico, arteriolar e dos septos interlobulares, os primeiros sinais de comprometimento cardíaco; consolidação subpleural lobular, associada a infiltrado intersticial e aumento do calibre vascular (37%), refletindo vasculite pulmonar com infiltração celular perivascular. Talvez o único achado que possa distinguir a síndrome de Churg-Strauss de outros infiltrados pulmonares eosinofílicos seja o espessamento brônquico à tomografia de tórax, já que é observado com frequência em pacientes com asma, condição essencial para ocorrência dessa vasculite.

A diferenciação tomográfica com pneumonia eosinofílica crônica é a existência de consolidação homogênea periférica (que responde rapidamente a corticosteróides), enquanto que a consolidação de distribuição lobular com freqüente associação a nódulos centrolobulares e opacidades em vidro fosco é fortemente sugestiva da síndrome de Churg-Strauss.<sup>(13-16)</sup>

O diagnóstico diferencial deve ser feito com asma de difícil controle, pneumonia eosinofílica e outras vasculites. Os critérios desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* podem não ser totalmente reprodutíveis quanto à presença ou não de vasculite, principalmente em áreas com baixa prevalência da doença, já que visam ao diagnóstico em pacientes com vasculite previamente documentada.<sup>(2)</sup> Talvez a dificuldade diagnóstica se deva à heterogeneidade de manifestações patogênicas; essa variabilidade ocorre de acordo com os diferentes fatores estimulantes do meio ambiente e com a resposta imune, determinada por diferentes genótipos e fenótipos, com conseqüente maior ou menor susceptibilidade à doença. Por esse motivo não é incomum haver pacientes com critérios diagnósticos para granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, artrite

reumatóide, entre outros.

A diferenciação e o diagnóstico corretos são, portanto, itens fundamentais para tratamento e seguimento adequado desses pacientes, já que as vasculites têm grande impacto não somente na qualidade de vida, como também na morbi-mortalidade por essas doenças.<sup>(17-24)</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de Churg-Strauss baseia-se numa escala de gravidade dos principais órgãos acometidos, cada um contribuindo para um ponto, em ordem crescente de gravidade: trato gastrointestinal (sintomas), proteinúria (> 1g/d por três dias), insuficiência renal (C > 1,5 mg/dL), alterações em sistema nervoso central e cardiopatia.<sup>(25)</sup> Nestes casos, após a introdução de corticoterapia com metilprednisolona (1 mg/d), a ciclofosfamida (4-5 mg/d) é introduzida se houver mais de um ponto na escala. A taxa de remissão para tais pacientes é de 80%, com reatividade em torno de 25% e sobrevida em dez anos de 79,4%.

Obtida a remissão inicial, mantém-se prednisona (1 mg/kg) por um mês, com redução paulatina, e ciclofosfamida (2 mg/kg) por um ano.

O maior problema do tratamento são os seus efeitos colaterais, principalmente com a ciclofosfamida, o que pode ocorrer em 42% dos casos. A vigilância constante, com hemograma e urina I seriados podem detectar formas de mielossupressão e de hematúria (17% e 40% dos casos respectivamente), as quais podem evoluir para aplasia de medula e neoplasia vesical (15%). Infecção recorrente é outro problema que se origina da imunossupressão, o que seria ainda um fator de gatilho para a teoria de superantígenos já citada. A infertilidade, principalmente relacionada ao sexo feminino pode chegar a 57% dos casos, e a probabilidade de desenvolvimento de linfoma aumenta em onze vezes na população imunossuprimida com ciclofosfamida. Portanto, adquirida a remissão imediata, o melhor tratamento é aquele que menos efeitos deletérios causará ao paciente. Outras drogas já foram estudadas, em sua maioria para pacientes vasculite ANCA-associada. A azatioprina é uma alternativa, porém, em estudo com 115 pacientes, 34% deles eram portadores de ANCA positivo. A sobrevida foi muito semelhante à do grupo de pacientes tratados com prednisona e ci-

clofosfamida.<sup>(26)</sup>

A imunoglobulina humana endovenosa pode ser uma alternativa segura na dose de 400 mg/kg/dose em sessões mensais para aqueles pacientes que apresentam neuropatia periférica, ou mesmo lesão direta de *vasa nervorum* com conseqüente déficit motor. O bloqueio na ativação linfocitária, ação direta na cascata de coagulação e diminuição da reação linfóide são efeitos que determinam controle de doença, principalmente naqueles casos em que o tratamento clássico combinado não surtiu efeito. Espera-se cerca de 75% de resposta com essa terapêutica. A plasmaferese, da mesma forma, é usada como adjuvante nos casos mais graves e tem sua indicação principal para aqueles pacientes com dano renal acentuado, assim como com neuropatia periférica refratária a tratamento com corticóides. A remoção de substâncias tóxicas como citocinas, auto-anticorpos e imunocomplexos estabiliza a atividade do sistema reticuloendotelial e das células T, levando à estabilidade clínica da doença.<sup>(27-28)</sup> O micofenolato mofetil (MMF), um antimetabólito específico usado correntemente em transplantados renais e de fígado, vem sendo testado como promessa de segurança terapêutica para granulomatose de Wegener, mas sem evidência clara para uso na síndrome de Churg-Strauss. Numa descrição de caso de síndrome de Churg-Strauss, tratada com micofenolato mofetil durante um ano e seis meses, associado a prednisona (25 mg/d), houve boa resposta, com melhora dos sintomas clínicos, ganho de 100% no volume expiratório forçado no primeiro segundo e normalização da eosinofilia periférica, aumentando a possibilidade de seu uso em maior escala no futuro<sup>(29)</sup>. Os inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) têm seu papel nas formas graves e/ou refratárias. Estudo recente com 32 pacientes utilizou *Infliximab*<sup>®</sup> (0,5 mg/kg, nas semanas 0, 2, 4, 6 e 10 de tratamento), associado a corticóides, durante um ano, com reinfusão a cada seis semanas até remissão completa. Houve bloqueio persistente da destruição endotelial pela ativação neutrofílica ANCA-induzida, determinando remissão de 88% e possibilidade de redução mais rápida de corticóides. A reativação de 20% foi considerada como escape, já que uma parcela da amostra portava ANCA-c positivo. O maior problema, no entanto, foram as infecções recorrentes (21%), muitas vezes graves e de vários sítios, como infecções do trato urinário, principalmente

por *klebsiella*. Outros patógenos encontrados foram: *nocárdia*, hemófilos, estafilococos e micobactérias, estas últimas um sério problema em se tratando da realidade brasileira. Ainda, nestes casos, o uso de imunossupressor foi fator de risco adicional para ocorrência de infecções. O uso de interferon- $\alpha$  ainda vem sendo testado, porém, está clara a substituição em relação à toxicidade da ciclofosfamida. Sua ação mielossupressora ocorre diretamente na produção de eosinófilos, o que em última análise, acarreta diminuição da liberação de grânulos eosinofílicos, causando assim, menor lesão tecidual. Apesar dos fortes indícios de controle de vasculite, mais estudos são necessários para seu uso em larga escala.<sup>(30)</sup>

## PROGNÓSTICO

O prognóstico depende diretamente da lesão de órgãos-alvo. Em estudo prospectivo com 342 pacientes com proteinúria, insuficiência renal, alterações cardiovasculares, intestinais e de sistema nervoso central, foram significativamente relacionados com maior mortalidade as presenças de sintomas do trato gastrointestinal e proteinúria (> 1 g/d), ambas com  $p < 0,0001$  (54,2% e 48%, respectivamente).<sup>(30)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277-301.
2. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend 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(8):1094-100.
3. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):345-52.
4. Nagashima T, Cao B, Takeuchi N, Chuma T, Mano Y, Fujimoto M, et al. Clinicopathological studies of peripheral neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neuropathology*. 2002;22(4):299-307.
5. 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(2):65-81. Review.
6. Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(6):603-13.
7. Capizzi SA, Specks U. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect*. 2003;18(1):17-22. Review.
8. Somogyi A, Muzes G, Molnar J, Tulassay Z. Drug-related Churg-Strauss syndrome? *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1998;17(2-3):63-74. Review.
9. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA*. 1998;279(24):1949.

10. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, Ayabe M, Rikimaru T, Oizumi K. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(3 Pt 1):534-5.
11. Guilpain P, Viillard JF, Lagarde P, Cohen P, Kambouchner M, Pellegrin JL, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):535-9. Review.
12. Diri E, Buscemi DM, Nugent KM. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci.* 2003;325(2):101-5.
13. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest.* 2000; 117(1):117-24.
14. Worthy SA, Müller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):297-300.
15. Hirasaki S, Kamei T, Iwasaki Y, Miyatake H, Hiratsuka I, Horiike A, et al. Churg-Strauss Syndrome with pleural involvement. *Intern Med.* 2000;39(11):976-8.
16. Buschman DL, Waldron JA Jr, King TE Jr. Churg-Strauss pulmonary vasculitis. High-resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):458-61.
17. Ramakrishna G, Connolly HM, Tazelaar HD, Mullany CJ, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome complicated by eosinophilic endomyocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(6):631-5. Review.
18. Ames PR, Roes L, Lupoli S, Pickering M, Brancaccio V, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombosis in Churg-Strauss syndrome. Beyond vasculitis? *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1181-3.
19. Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(4):337-41.
20. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 1999;122(Pt 3):427-39.
21. Liou HH, Liu HM, Chiang IP, Yeh TS, Chen RC. Churg-Strauss syndrome presented as multiple intracerebral hemorrhage. *Lupus.* 1997;6(3):279-82.
22. Strauss L, Churg J, Zak FG. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis; a histopathologic study. *J Invest Dermatol.* 1951;17(6):349-59.
23. Orriols R, Munoz X, Ferrer J, Huget P, Morell F. Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis. *Eur Respir J.* 1996; 9(1):175-7.
24. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(6):594-8.
25. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Genereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1638-45.
26. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
27. Leva M, Dignett P, Rossi E, Viassolo L, Zolezzi A, Passalacqua G, Quaglia R, Canonica GW. 897 Successful treatment of Churg-Strauss syndrome with mycophenolate mofetil [abstract]. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S293.
28. Binstadt BA, Geha RS, Bonilla FA. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: implications for intravenous immunoglobulin therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):697-703. Review.
29. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93(7):433-9.
30. Langford CA, Sneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(1):3-10. Review.