

Síndrome de Churg-Strauss na Criança

Ana Nordeste¹, Alcide Marques², Conceição Robalo¹, Paula Estanqueiro¹, Manuel Salgado¹

RESUMO

A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite sistémica de etiologia desconhecida extremamente rara em crianças. Caracteriza-se pela presença de pelo menos quatro dos seguintes critérios: asma, eosinofilia (superior a 10% do diferencial de leucócitos), mononeuropatia ou polineuropatia, infiltrados pulmonares, anomalias dos seios perinasais e eosinófilos extra-vasculares na biópsia.

Descreve-se o caso de uma menina de 11 anos com síndrome febril prolongado, astenia, anorexia, emagrecimento, dor abdominal, poliartrite, polineuropatia e exantema violáceo. Tinha antecedentes de asma, infiltrados pulmonares, sinusite e pólipos nasais. A investigação revelou reagentes de fase aguda muito aumentados, eosinofilia (19%) e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos com padrão perinuclear e especificidade antimieloperoxidase (pANCA-MPO) positivos. Foi medicada inicialmente com prednisolona e aos três anos e meio de evolução foi associada azatioprina, com boa resposta.

Pretende-se lembrar esta patologia, que apesar de rara, pode ocorrer na população pediátrica, devendo ser considerada quando asma e eosinofilia se associam a vasculite sistémica.

Palavras-chave: Síndrome Churg-Strauss; vasculite; asma; eosinofilia

Nascer e Crescer 2007; 16(4): 235-238

INTRODUÇÃO

À excepção da púrpura de Henoch-Schonlein e da doença de Kawasaki, os

síndromes de vasculite primários são raros nas crianças⁽¹⁾.

A síndrome de Churg-Strauss (SCS), também chamada granulomatose alérgica e angeíte, é uma vasculite de etiologia desconhecida, que ocorre em doentes com asma e se caracteriza por eosinofilia e vasculite sistémica, sendo extremamente rara em crianças⁽¹⁾.

A American College of Rheumatology (ACR) desenvolveu critérios para a classificação da SCS (1990), sendo necessários pelo menos quatro dos seis critérios (sensibilidade de 85% e especificidade de 99,7%): asma, eosinofilia (superior a 10% da contagem diferencial de leucócitos), mononeuropatia ou polineuropatia, infiltrados pulmonares migratórios, anomalias dos seios perinasais e eosinófilos extra-vasculares na biópsia incluindo artéria, arteríola ou vénula^(2,3).

Apesar destes critérios, a classificação da SCS é por vezes difícil, uma vez que as características clínicas e patológicas se sobrepõem às de outras vasculites, sobretudo a poliarterite nodosa e granulomatose de Wegener⁽³⁾. Além disso, as lesões descritas por Churg e Strauss baseadas em exames histológicos, além de não serem encontradas frequentemente em biópsias, não são específicos, e a sua ausência não deve fazer rejeitar o diagnóstico de SCS^(3,4).

A utilização dos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) forneceu um novo marcador para o diagnóstico de SCS, apesar de não ser considerado critério de diagnóstico, já que aproximadamente 70% dos adultos com SCS têm ANCA com especificidade antimieloperoxidase (MPO)⁽³⁾. Na ausência de confirmação histológica de vasculite, um ANCA positivo com especificidade MPO ajuda a suportar o diagnóstico de SCS⁽⁵⁾.

Nos relatos de SCS em crianças, a positividade dos ANCA parece ser menos frequente⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Menina de 11 anos com quadro de síndrome febril prolongado, astenia, anorexia, emagrecimento, dor abdominal, poliartrite incapacitante, polineuropatia e exantema violáceo fixo com fases de maior e menor intensidade.

Tinha como antecedentes: asma desde os seis anos de idade, controlada com corticóides inalados, sem o recurso a antileucotrienos, infecções respiratórias de repetição (com infiltrados pulmonares em radiografia do tórax), adenoidectomia aos nove anos (por otites de repetição), sinusite e pólipos nasais.

As queixas actuais iniciaram-se 47 dias antes com febre elevada (39°C), que ainda mantinha, astenia, anorexia, emagrecimento quantificado em 7 Kg (13% do peso corporal) e poliartrite de grandes articulações (joelhos, pés e punhos). Na primeira semana de doença iniciou febre e odinofagia, e uma semana depois dor abdominal e diarreia, sem muco ou sangue, que duraram duas semanas. Na terceira semana de doença associou-se artrite dos joelhos bilateral, de predomínio vespertino, sem edema, nem calor, mas dor intensa e limitação funcional progressiva. Durante a quinta semana de doença, foi internada no Hospital Distrital da área de residência, tendo sido medicada com ácido acetilsalicílico (AAS 70 mg/Kg/dia), pela hipótese diagnóstica de artrite idiopática juvenil sistémica (AIJs). Na semana seguinte surgiu um exantema de máculas eritematosas, por vezes adquirindo um tom violáceo, localizadas às mãos e membros inferiores, em especial aos pés, fugaz (duração de algumas horas) e que

¹ Hospital Pediátrico de Coimbra

² Hospitais da Universidade de Coimbra (Departamento de Pneumologia)

agravava com a exposição ao frio, seguido de artrite dos punhos, quinto dedo da mão esquerda, joelhos e pés (atingia plantas e dedos), com incapacidade de marcha, obrigando-a a deslocar-se com o apoio de cadeira de rodas. Referia também parestesias do bordo medial e quinto dedo da mão esquerda.

À data do internamento no HPC, mantinha febre, apresentava-se pálida, com fácies triste, muito queixosa, com exantema atrás descrito, poliartrite muito dolorosa, incapacitante, com características neuropática, com hiperestesia e alodinia (dor despertada pelo roçar do lençol), atrofia muscular localizada aos antebraços, regiões tenar e hipotenar e pernas (gêmeos e quadríceps). A intensidade das dores musculoesqueléticas motivou a prescrição de morfina.

A investigação laboratorial inicial revelou hemoglobina de 10,8 gr/dl, 11.300 leucócitos/mm³ com 62% neutrófilos, 15% linfócitos, 19% (2.150/mm³) eosinófilos, PCR 26 mg/dl e VS 106 mm/H. Efectuou também sumária de urina, radiografia do tórax, radiografias dos ossos longos e pés e medulograma (por suspeita de doença maligna com vasculite), que não mostraram alterações relevantes. Os anticorpos antinucleares (ANA) foram negativos mas os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) revelaram-se positivos, com padrão perinuclear fortemente positivo e especificidade mieloperoxidase (MPO) francamente positiva (> 200 u/ml, positivo se superior a 20) e proteinase 3 (PR3) negativo. A associação de vasculite sistémica ANCA positivo, asma, pólipos nasais, eosinofilia evocou então o diagnóstico de SCS.

Realizou investigação complementar com ecografia abdominal e renal (com doppler) e ecocardiograma que não revelaram alterações e realizou biópsia cutânea que não abrangeu tecido lesado, dada a superficialidade dos cortes.

Ao terceiro dia de internamento iniciou terapêutica com prednisolona (PDN) (1mg/Kg/dia), ficando apirética dois dias depois, com melhoria progressiva dos sintomas constitucionais. Ao mesmo tempo constatou-se hipertensão arterial (HTA), iniciando nifedipina. Por manutenção das queixas dolorosas osteoarticulares,

com necessidade de recorrer a morfina, e após o diagnóstico de polineuropatia sensitiva confirmada por electromiografia, iniciou amitriptilina, gabapentina e carbamazepina, com alívio dos sintomas e recuperação progressiva da marcha, sob fisioterapia.

Os resultados da restante investigação efectuada, reacção de Widal e Wright, doseamento de imunoglobulinas, complemento sérico, enzimas musculares, provas de função hepática, serologias para hepatite B e C, doseamentos de renina e angiotensina II foram todos negativos ou normais para a idade. O factor reumatóide estava elevado (42,8l U/ml, valor de referência 0-20).

Ao 11º dia de internamento a contagem de eosinófilos periféricos era inferior a 5% e a VS tinha diminuído de 106 para 45 mm/h. Teve alta para o domicílio ao 24º dia de internamento quase sem queixas dolorosas, com marcha ainda claudicante, atrofia muscular e presença de exantema discreto localizado aos pés, que se exacerbava com o ortostatismo.

Nos meses seguintes manteve queixas intermitentes de mialgias, hiperestesia dos pés, exantema tipo livedo reticular nos meses mais frios, mas não voltou a ter queixas osteoarticulares. Suspendeu amitriptilina ao fim de 6 meses e gabapentina e nifedipina ao fim de nove, com redução muito gradual da PDN e associou enalapril mantendo a terapêutica inalatória habitual da asma (fluticasona e terbutalina).

Manteve intercorrências respiratórias significativas, por vezes com necessidade de aumento da dose de PDN, anti-bioterapia e broncodilatadores.

Três anos e quatro meses após o diagnóstico, verificou-se agravamento respiratório, com pieira quase permanente e dispneia para esforços moderados. A avaliação por angio-TAC da doença pulmonar revelou espessamento da parede brônquica, um micronódulo calcificado e imagens nodulares cavitadas. Com o objectivo de excluir infecção activa realizou broncofibroscopia, tendo os resultados da colheita de secreções para bacteriologia e do lavado broncoalveolar sido negativos, não tendo sido possível efectuar estudo de celularidade devido à presença

de secreções purulentas abundantes. Na sequência das alterações detectadas na TAC e agravamento dos sintomas obstructivos por polipose nasal e sinusite crónica (confirmadas por TAC seios perinasais), foi associada azatioprina (até 1mg/Kg/dia), com melhoria clínica evidente. Sete meses depois repetiu TAC torácica (alta resolução) que mostrou alguns brônquios de parede espessada e bronquiectasias, mas sem as lesões nodulares anteriormente descritas.

Actualmente tem 16 anos e mantém seguimento em consultas de reumatologia, pneumologia e ORL. Nos últimos meses tem-se mantido assintomática e sem sinais sistémicos. Está medicada com azatioprina (1 mg/Kg/dia), prednisolona (0,1mg/Kg/dia), dipiridamol (2 mg/Kg/dia). Continua a necessitar de medicação para controle da TA, estando actualmente sob enalapril (0,1 mg/Kg/dia). Dos controlos laboratoriais efectuados, salientam-se os valores de eosinófilos, que têm oscilado entre 40 e 500 e a VS entre 5 e 7 mm/h, mantendo p-ANCA e MPO-ANCA positivos, embora com positividade mais fraca. A função renal e sumárias de urina seriadas têm sido normais, bem como as ecografias abdominais e os ecocardiogramas.

DISCUSSÃO

Os relatos de SCS em crianças são escassos e geralmente de casos isolados⁽⁶⁾. Embora alguns autores admitam subdiagnósticos, devido à falta de especificidade, baixo índice de suspeição, e invasividade implicada na confirmação patológica⁽⁶⁾, mesmo em bons centros este diagnóstico é uma raridade⁽²⁾. Em 1.256 doentes observados em 21 anos na consulta de Reumatologia Pediátrica do HPC, este foi o único caso de SCS.

No caso apresentado, o diagnóstico inicial de AIJs evocado no hospital local era pertinente, pela associação de febre prolongada a poliartrite e exantema evanescente. Contudo, a exuberância das queixas dolorosas, com dor neuropática manifestada por hiperestesia e alodinia (dor despertada por estímulos insignificantes)⁽⁷⁾, questionaram o diagnóstico de AIJs.

As doenças malignas, em especial as leucemias e os linfomas, são causas

frequentes de dores intensas musculoesqueléticas na criança, e o facto das vasculites também poderem ser secundárias a doenças malignas, justificaram a realização do medulograma.

A nossa doente preencheu cinco dos seis critérios para a classificação da SCS, de acordo com a ACR⁽³⁾: asma, sinusopatia, eosinofilia superior a 10%, polineuropatia e história de infiltrados pulmonares. A investigação laboratorial revelou ainda pANCA-MPO positivo e PR3 negativo. Apesar de não ter sido possível obter confirmação histológica, pensamos que a clínica e a combinação de pANCA positivos com padrão MPO, são a favor de SCS.

A maioria dos doentes com a SCS progride desde um pródromo de asma de gravidade crescente até um estadio de infiltração eosinofílica pulmonar ou gastrointestinal, antes de desenvolverem a terceira fase de vasculite⁽³⁾. A asma foi no caso descrito a manifestação clínica inicial, precedendo a vasculite sistémica em aproximadamente cinco anos. Na fase de vasculite a asma estava bem controlada, à semelhança da descrição de outros casos^(1,3). A avaliação por TAC da doença pulmonar mostrou nódulos pulmonares cavitados, espessamento da parede brônquica e bronquiectasias, alterações também descritas na SCS^(3,8).

O envolvimento do sistema nervoso periférico é a característica mais distinta do processo de vasculite na SCS, com a neuropatia periférica (sobretudo na forma de mononeurite multiplex) ocorrendo em cerca de 75% dos casos em adultos^(3,8).

As lesões cutâneas na forma de púrpura vasculítica, livedo reticularis ou nódulos subcutâneos constituem uma das características mais comuns da fase de vasculite da SCS, reflectindo o envolvimento dos pequenos vasos^(3,8).

A dor abdominal e a diarreia surgiram na fase vasculítica, como também tem sido descrito⁽³⁾, mas posteriormente não apresentou sintomas sugestivos de envolvimento gastrointestinal.

A nossa doente apresentou polipose nasal marcada, descrita noutros casos de SCS mas também na granulomatose de Wegener. Contudo, nesta última, as manifestações nasais têm uma evo-

lução mais agressiva, com ulceração da mucosa e destruição óssea devido aos granulomas necrotizantes, associando-se antes a c-ANCA positivos com PR3 positiva⁽⁹⁾.

A presença de HTA em crianças com SCS parece ser frequente^(1,6). No caso descrito surgiu após a introdução da prednisolona, o que nos levou inicialmente a considerá-la iatrogénica. No entanto, a sua persistência, mesmo após redução da prednisolona, sugere um possível envolvimento renal, raro em adultos, mas observado em 40% das crianças numa série recente⁽¹⁾.

O prognóstico da SCS melhorou significativamente desde a introdução da corticoterapia (aumento da sobrevida, actualmente superior a 75% aos 5 anos), continuando a ser a terapêutica de primeira linha^(3,6). Os imunossuppressores (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, infliximab) em combinação com a corticoterapia são úteis nos casos mais graves, controlando os sintomas refractários e minimizando o desenvolvimento de recaídas^(1,10). Dado o muito limitado número de crianças com SCS publicadas, ainda há poucos estudos terapêuticos e a informação é limitada quanto à sobrevida e ao prognóstico. No caso descrito, a terapêutica com corticosteróides isolada inicialmente foi suficiente para controlar os sintomas, mas posteriormente foi necessário associar azatioprina, com boa resposta. A nossa doente não apresentou até ao momento nenhum dos factores de mau prognóstico (insuficiência renal, proteinúria >1gr/dia, envolvimento gastrointestinal grave, cardiomiopatia ou envolvimento do SNC)⁽¹¹⁾.

A nossa doente não negativou os p-ANCA, mas a persistência de ANCA positivos não parece ser útil na monitorização da actividade da doença, ao contrário da VS e da contagem de eosinófilos⁽³⁾.

Este caso ilustra a dificuldade e a importância de chegar ao diagnóstico de uma patologia que sendo rara, tem manifestações que são comuns em crianças, devendo ser considerada quando a asma e a eosinofilia se associam a sintomas compatíveis com vasculite sistémica.

CHURG-STRAUSS SYNDROME IN CHILDHOOD

ABSTRACT

Churg-Strauss syndrome is a systemic vasculitis of unknown etiology extremely rare in children. This disorder is characterized by the presence of at least four of these criteria: asthma, eosinophilia >10%, mononeuropathy or polyneuropathy, pulmonary infiltrates, paranasal sinus abnormality and extravascular eosinophils.

We describe a 11-year-old girl who presented with prolonged fever, astheny, anorexia, weight loss, abdominal pain, polyarthritis, polyneuropathy and a bluish-purple exanthem. She had a history of asthma, pulmonary infiltrates, sinusitis and nasal polyps. The laboratory studies showed elevated acute phase reactants, eosinophilia (19%) and perinuclear-ANCA with MPO-ANCA. She was initially treated with prednisolone and in combination with azathioprine three years and half after diagnosis, with good response.

We report this case to remind this serious uncommon disease, that may affect the pediatric population and must be considered when asthma, eosinophilia and systemic vasculitis are present.

Key-words: Churg-Strauss syndrome; vasculitis; asthma; eosinophilia

Nascer e Crescer 2007; 16(4): 235-238

BIBLIOGRAFIA

1. Louthrenoo W, Norasetthada A, Khunamornpong S, Sreshtaputra A, Sukitawut W. Childhood Churg-Strauss Syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26:6,1387-93
2. Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. Granulomatous vasculitis. Giant Cell arteritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. 2005; ch 26, p545-46
3. Abril A, Calamia K T, Cohen M. The Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatous Angiitis): Review and Update. *Sem Arthritis Rheum* 2003; 33:106-14

4. Guillevin L, Visser H, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. *J Rheumatol* 1993; 20:1345-9
5. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40:763-71
6. Boyer D, Vargas S, Slattery D, Rivera-Sanchez Y and Colin A. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review. *Pediatrics* 2006; 118 ;e914-e920
7. Stillman M. Clinical Approach to Patients with Neuropathic Pain. *Clev Clin J Med* 2006; 73:726-39
8. Conron M, Beynon H. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55:870-7
9. Schonermarck U, Lamprecht P, Csernok W e Gross W. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmatic antibodies (ANCA) and mieloperoxidase-ANCA. *Rheumatology* 2001; 40:178-84
10. Hellmich B, Gross W. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:25-35
11. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study of 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28

CORRESPONDÊNCIA

Ana Nordeste
Consulta externa de Medicina
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3000 Coimbra
ana_nordeste@sapo.pt