

# Síndrome de Churg-Strauss em criança de 6 anos – Controvérsias a propósito de um caso

## *Churg-Strauss Syndrome in a 6-year old child: controversies on a case-report*

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (6): 515-520

Vânia Machado<sup>1</sup>, Teresa Nunes<sup>2</sup>, Iva Brito<sup>3</sup>, Artur Bonito-Vítor<sup>4</sup>, Luísa Guedes Vaz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Reumatologia

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria

<sup>5</sup> Chefe de Serviço de Pediatria

Unidade de Pneumologia e Imunoalergologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João, Porto.

### RESUMO

Descreve-se o caso de uma criança de 6 anos com asma brônquica que, após seis meses de terapêutica com um antagonista dos receptores dos cisteinil-leucotrienos, desenvolve um quadro multisistémico com marcada eosinofilia, atingimento do estado geral e envolvimento cutâneo, cardíaco e renal, com boa resposta à instituição de corticoterapia sistémica, a qual contudo necessita de manter na dose de 0,5 mg/kg/dia. Discute-se a hipótese diagnóstica de síndrome de Churg-Strauss, bem como a sua associação com os antagonistas dos receptores dos cisteinil-leucotrienos.

**Palavras-chave:** Antagonistas dos leucotrienos, asma, síndrome de Churg-Strauss.

### ABSTRACT

We report the case of a 6 year-old child with asthma who, after 6 months therapy with a cysteinil-leukotriens receptor antagonist, developed a multisystemic syndrome, with marked eosinophilia, significant constitutional symptoms and cutaneous, renal and cardiac involvement, with a good response to systemic steroids, which are currently still needed at a dose of 0.5 mg/Kg/day. The diagnosis of Churg-Strauss Syndrome is discussed as well as its possible association with cysteinil-leukotriens receptor antagonists.

**Key-words:** Asthma, Churg-Strauss syndrome, leukotrien antagonists.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg Strauss (SCS) é uma vasculite eosinofílica muito rara, cuja expressão multisistémica – pulmonar (asma em 100% dos casos), neurológica, cutânea e cardíaca – se traduz numa variabilidade de manifestações clínicas<sup>1</sup>.

O diagnóstico é essencialmente clínico, progredindo habitualmente em três fases: prodrómica, caracterizada por asma, com duração de alguns anos; eosinofilia periférica, geralmente também prolongada; e vasculite sistémica<sup>2</sup>. Esta síndrome reveste-se de alguma controvérsia, dadas as inúmeras formas de apresentação possíveis, a evolução geralmente lenta, em que as fases descritas se podem sobrepor entre si, e a dificuldade no diagnóstico diferencial, particularmente com outras vasculites pulmonares e outras entidades causadoras de pneumonia eosinofílica<sup>2</sup>.

A classificação do *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>1</sup> – asma; eosinofilia >10%; infiltrados pulmonares; neuropatia; alterações nos seios perinasais; infiltração de eosinófilos em biópsia –, substituiu a de Lanham (1984)<sup>1</sup> – asma; eosinofilia > 1,5 x10<sup>9</sup>; vasculite em 2 ou mais órgãos extrapulmonares –, sendo a sua aplicação mais ou menos consensual. No entanto, o cumprimento obrigatório de 4 dos 6 critérios previstos para confirmar o diagnóstico pode ser difícil, nomeadamente nas fases mais iniciais da doença e nas denominadas formas frustres/incompletas (ou *SCS-like*, assim denominado pela sua evolução atípica em doentes asmáticos medicados com corticoterapia sistémica, a qual pela grande eficácia no tratamento da SCS, suprime a vasculite subjacente<sup>3,4</sup>.

O desconhecimento dos mecanismos básicos de etiologia das lesões histológicas (infiltração eosinofílica em vasos de pequeno e médio calibre) é mais um obstáculo ao diagnóstico, postulando-se hipóteses de reacções imunológicas a vacinas e farmacológicas<sup>2</sup>; a confirmação por biópsia pode ser um desafio clínico, dado as características histológicas poderem não ser evidentes na amostra tecidual.

A polémica relacionada com a SCS acentuou-se nos últimos anos, ao surgirem descritos inúmeros casos associados ao uso de antagonistas dos receptores dos leucotrienos, registando-se um aumento da incidência da SCS. Sugeriram-se vários mecanismos patofisiológicos: reacção idiossincrática ou de hipersensibilidade<sup>1,5</sup>, efeito farmacológico directo<sup>3</sup>, coincidência de introdução de um fármaco no decurso da história natural da doença<sup>4</sup>; nenhuma delas foi objectivamente comprovada até à data. Para além de ensombraarem as reconhecidas vantagens da utilização desta classe de fármacos agentes anti-inflamatórios não esteróides no tratamento da asma – melhoria da função pulmonar, diminuição dos sintomas nocturnos e redução da corticoterapia<sup>6</sup>, a possibilidade de evolução atípica descrita também nestes casos é mais um obstáculo no diagnóstico desta síndrome.

A idade de ocorrência da SCS varia entre os 14 e os 75 anos<sup>2</sup>, sendo a sua prevalência extremamente reduzida em idade pediátrica, mas descrita na literatura<sup>7</sup>; não existe até à data nenhuma referência a casos diagnosticados em crianças em Portugal.

## CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso clínico de uma criança de 6 anos, do sexo masculino, seguida na consulta de Pneumologia Pediátrica por doença pulmonar crónica.

Referidos como antecedentes pessoais: gestação de 40 semanas, serologias maternas –VDRL negativo e AgHBs negativo (restantes desconhecidas), parto por cesariana, Apgar 10/10, antropometria ao nascer – peso 3430 g, comprimento 47 cm, perímetro cefálico 34 cm, ausência de incidentes neonatais; desenvolvimento psíquico adequado e calendário vacinal actualizado. Mãe asmática e vários casos de bronquite mal esclarecida na família materna.

Dos antecedentes patológicos destacam-se episódios recorrentes de infecções respiratórias desde o primeiro ano de vida, associados a broncoespasmo, mais frequen-

tes no início da Primavera e do Outono, que motivaram idas frequentes ao serviço de urgência, sendo instituída terapêutica com broncodilatadores, corticoterapia inalada e antibioterapia. Sem necessidade de internamentos hospitalares. Melhoria da sintomatologia respiratória entre os 2 e os 4 anos mas com má evolução ponderal (cruzamento de percentis, com passagem do p50-75 para <p5) e reagravamento do broncoespasmo por volta dos 4 anos, altura em que, segundo a mãe, foi diagnosticada asma e detectada anemia pelo médico assistente, tendo iniciado tratamento com ferro e montelukast (este último efectuado durante 6 meses).

Aos 5 anos, por agravamento marcado a nível respiratório, apresentação de sinais de insuficiência respiratória crónica – tórax em quilha, cianose periférica, hipocratismo digital e síndrome de dificuldade respiratória (SDR) moderada – e malnutrição, foi internado no Hospital de São João, tendo sido colocadas as hipóteses diagnósticas de fibrose quística e bronquiolite obliterante.

Para além das alterações clínicas descritas, o restante exame objectivo era normal; o estudo complementar realizado revelou eosinofilia periférica (20%;  $3,73 \times 10^9/L$ ) e hipergamaglobulinemia (3140 mg/dL); a pesquisa de mutações para a fibrose quística foi negativa. ATAC pulmonar de alta resolução mostrou acentuação do interstício broncovascular predominando nas bases, discretas bronquiectasias cilíndricas dispersas pelos dois lobos inferiores, onde também se visualizava discreto espessamento da parede brônquica. Estes achados, conjugados com a clínica, foram interpretados como compatíveis com a hipótese de bronquiolite obliterante, pelo que foi orientado para a consulta de Pneumologia Pediátrica.

Durante o internamento, foi iniciada corticoterapia sistémica endovenosa, da qual completou 8 dias de terapêutica em esquema de desmame, tendo sido prescritos para ambulatório corticoterapia e broncodilatadores inalatórios, assim como oxigenoterapia nocturna.

Manteve relativa estabilidade clínica até aos 6 anos, altura em que se desenvolve um quadro de mialgias migratórias acompanhado por nódulos subcutâneos dolorosos,

queixas pouco valorizadas pela mãe e mantidas durante alguns meses, surgindo também hematuria macroscópica episódica com um mês de evolução, motivo pelo qual recorre à consulta de Pneumologia Pediátrica e é reinternado.

Na admissão confirmaram-se os sinais de insuficiência respiratória crónica já referidos e constatou-se malnutrição severa. Observaram-se dois nódulos subcutâneos, infracentrímetros, respectivamente no couro cabeludo e na superfície extensora do antebraço, com sinais inflamatórios (dor, rubor). Apresentava também febre baixa e hipertensão com valores persistentemente acima do p95 + 20mmHg. Na auscultação pulmonar eram audíveis sibilos, roncos e crepitações dispersas, em ambas as fases respiratórias. Ao exame osteoarticular não se observaram alterações, e no exame neurológico registou-se hiperestesia e diminuição da força muscular em ambos os membros inferiores, com limitação da marcha.

Do estudo complementar analítico salienta-se: anemia hipocrómica microcítica (Hgb: 11,9 g/dL), eosinofilia periférica (32,7%,  $3,70 \times 10^9/L$ ), VS elevada (66 mm/h), hipergamaglobulinemia (2920 mg/dL) e hiperproteïnemia (94,7 mg/dL), IgE ligeiramente aumentada (117 UI/kL), diminuição de CH50 (16,2 mg/dL), pesquisa de factor reumatóide positiva, anticorpos anticardiolipina IgM positivos e aumento de imunocomplexos circulantes. Sedimento urinário activo com hematuria macroscópica e proteinúria na faixa nefrótica, com normal *clearance* da creatinina. O estudo imunológico – auto-anticorpos: ANA, ANCA, antiMBG, anti DNA, anti-histonas, ECA, fenotipagem de linfócitos, C3, C4, foi negativo ou normal, assim como a prova de suor, quimotripsina fecal, PCR, CPK, aldolase, alfa1-AT e serologias para toxocarose, hidatidose e fascioliose. O estudo da coagulação e protrombótico foi normal. As hemoculturas, o exame bacteriológico de urina e o exame parasitológico de fezes foram negativos. O estudo electrofisiológico por electromiografia dos membros inferiores não detectou alterações.

Os exames imagiológicos efectuados mostraram: acentuação do retículo intersticial bilateralmente com imagens

de infiltrados pulmonares compatíveis com o aspecto em “vidro despolido” na telerradiografia pulmonar, cardiomiopatia infiltrativa hipertrófica do VE, IM mínima e IT ligeira, com fracção de ejeção de 40% no ecocardiograma e aumento de ecogenicidade parenquimatosa na ecografia renal. Sem alterações na radiografia abdominal ou do esqueleto. Defeitos segmentares de hipodensidade traduzindo patologia parenquimatosa na cintigrafia pulmonar.

Os nódulos subcutâneos foram observados por dermatologia, não sendo possível biópsia por se encontrarem em fase de regressão.

A biópsia renal mostrou alguns glomérulos com sinais de glomeruloesclerose focal e segmentar, e outros com polimorfonucleares e eosinófilos nas ansas capilares; infiltrado tubulointerstitial de predomínio mononuclear.

Foi observado por ORL, não se encontrando alterações clínicas a este nível.

Efectuou terapêutica com anti-hipertensores, broncodilatadores inalados, oxigenoterapia e ciprofloxacina endovenosa. Ao sexto dia de internamento, por agudização da insuficiência respiratória, foi iniciada metilprednisolona endovenosa, com melhoria progressiva evidente no estado geral e recuperação da força muscular, desaparecimento do SDR, regressão da eosinofilia, normalização da VS e remissão da hematuria macroscópica.

Actualmente mantém terapêutica em ambulatório com corticoterapia oral (0,5 mg/kg/dia), tendo tido um reagramento respiratório quando se tentou reduzir a dose.

Realizou lavado broncoalveolar que se revelou inconclusivo e provas funcionais respiratórias que confirmaram o padrão de obstrução ventilatória moderada com insuflação pulmonar e reversão significativa após prova de broncodilatação.

## DISCUSSÃO

Relata-se o caso de uma criança de 6 anos com antecedentes de asma que após 6 meses de terapêutica com um antagonista dos leucotrienos, sem corticoterapia sis-

témica prévia, desenvolve um quadro multissistémico com atingimento do estado geral e manifestações clínicas de envolvimento de órgãos-alvo – a nível cutâneo, cardíaco, e renal.

A acentuada eosinofilia e o padrão imagiológico de infiltrados pulmonares bilaterais com padrão em vidro despolido levou ao despiste de causas de pneumonia eosinofílica, excluindo-se, pela negatividade de exames complementares, as parasitoses, e pela presença de manifestações extra-pulmonares a pneumonia eosinofílica crónica.

Outras causas de vasculite sistémica, nomeadamente doenças do foro reumatológico, também foram postas de parte pelos exames específicos.

A eosinofilia e os infiltrados pulmonares em contexto de asma preenchem três dos quatro critérios propostos pela ACR. Não foi possível confirmar a neuropatia, pois, apesar da clínica de hiperestesia, o EMG foi normal (embora se saliente a dificuldade de realização e interpretação deste exame na idade pediátrica e a menor frequência de atingimento neurológico nesta faixa etária). A biópsia renal mostrou glomeruloesclerose e infiltrado mononuclear; a presença deste último associa-se a cronicidade da SCS<sup>6</sup>.

O envolvimento cutâneo e cardíaco, tal como verificado neste caso, é frequente na SCS<sup>1</sup>, e é esta a hipótese de diagnóstico que nos parece mais provável pela conjugação dos dados clínicos e dos exames auxiliares referidos. A elevação da VS e dos imunocomplexos circulantes, a positividade de factor reumatóide, que pode estar presente<sup>2</sup>, somados à franca resposta à corticoterapia são a favor de doença auto-imune.

A ausência registada de ANCA pode ocorrer na SCS, pois a sua positividade dá-se em cerca de 46 a 75% dos casos<sup>8</sup>.

A particularidade deste caso reside na idade precoce de ocorrência e nos modelos patogénicos que podem ser implicados.

Vários autores postulam a hipótese de que a retirada de corticoterapia crónica desmascara uma doença infiltrativa eosinofílica primária oculta, clinicamente reconhecida até então como asma<sup>4,9</sup>, sendo esse o mecanismo

mais frequentemente apontado na gênese da SCS em asmáticos.

Outros refutam esta explicação, apresentando casos de SCS em doentes tratados com anti-leucotrienos sem corticoterapia crónica prévia<sup>10,11,12,13,14,15</sup>. Nestes, sublinha-se também a relação temporal entre o início da terapia com anti-leucotrienos e o aparecimento de alterações sistémicas. O caso que descrevemos enquadra-se nesta hipótese.

Existem ainda referências na literatura à possibilidade de o uso de corticoterapia inalada poder implicar uma forma frustrada de SCS<sup>4,16,17</sup>.

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios implicados na patogénese de várias doenças inflamatórias, como asma, artrite reumatóide, psoríase e doença inflamatória intestinal<sup>18</sup>.

A sua síntese bioquímica pela via da 5-lipoxigenase tem como precursor comum o ácido araquidónico, dando origem ao LTA<sub>4</sub>, leucotrieno instável rapidamente convertido em LTC<sub>4</sub> e o LTB<sub>4</sub>; do LTC<sub>4</sub> derivam também o LTD<sub>4</sub> e o LTE<sub>4</sub>. Estes últimos têm em comum o aminoácido cisteína, intitulando-se cisteinil-leucotrienos e ligando-se selectivamente a um subtipo de receptores distinto dos LTB<sub>4</sub>, exercendo efeitos de broncoconstrição e de edema do músculo liso. O LTB<sub>4</sub> liga-se ao receptor para os não cisteinil-leucotrienos, actuando fundamentalmente como factor quimiotáctico para os leucócitos. Os antagonistas dos leucotrienos inibem a ligação ao receptor dos cisteinil-leucotrienos<sup>5,6</sup>, frenando desta forma um mecanismo central da patogénese da asma.

Sugere-se que na presença de antagonistas dos leucotrienos os eosinófilos adquirem acções biológicas distintas<sup>3</sup>, relacionadas com o predomínio de efeitos dos LTB<sub>4</sub> pelo desequilíbrio na estimulação de receptores cisteinil e não cisteinil<sup>11,14,15</sup>, sugerindo-se um “estado de activação eosinófilica”<sup>5,15</sup>; no entanto, estes mecanismos não estão ainda bem esclarecidos. A apresentação atípica da SCS neste caso pode estar relacionada com estes mecanismos complexos que se traduzem numa desregulação do sistema imunológico<sup>19</sup> em terreno genético favorável (referência a casos mal definidos de bronquite na família).

Apesar da aparente boa evolução apenas com a corticoterapia neste doente, é provável a introdução de immunossuppressores num futuro próximo, dado o mau prognóstico associado ao envolvimento cardíaco<sup>20</sup> e ao curto tempo de evolução entre o diagnóstico de asma e o início da vasculite<sup>2</sup>.

## CONCLUSÕES

Os anti-leucotrienos são uma arma eficaz no controlo da asma e uma mais-valia, dado o alargamento do arsenal terapêutico possibilitar a redução da corticoterapia e dos efeitos laterais implicados na sua utilização<sup>6</sup>.

O antagonismo dos receptores dos leucotrienos do tipo cisteinil pode modificar mecanismos moduladores do sistema imunitário ainda desconhecidos, implicados na gênese da SCS<sup>2</sup>. A crescente incidência de registos da SCS desde a introdução desta classe de fármacos é uma realidade<sup>5</sup>, exigindo uma apertada farmacovigilância<sup>14</sup>.

A introdução de anti-leucotrienos em situações de asma moderada a grave, mesmo sem corticoterapia sistémica anterior, implica o despiste do aparecimento de eosinofilia<sup>5,22</sup>, de infiltrados pulmonares e de elevação da VS<sup>22</sup>.

A possibilidade de vasculite subjacente deve ser sempre considerada em asmáticos com evidências de doença multissistémica<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Conron M, Beynon H. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55:870-77.
2. Oliveira S, Mendonça C, Ambar J, Mendes B. Síndrome de Churg-Strauss – a propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol* 2005; 11: 73-83.
3. Churg A, Churg J. Steroids and Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 1998; 352:32.
4. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D. Churg-Strauss Syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117:708-713.

5. Stirling R, Chung K. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax* 1999; 54:865-6.
6. Drazen J, Israel E, O'Byrne P. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340 (3):197-206.
7. Turvey S, Vargas S, Phipatanakul W. Churg-strauss syndrome in a 7-year-old receiving montelukast and inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:274.
8. Wubbel C, Fulmer D, Sherman J. Chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 2003; 123:1763-6.
9. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR *et al.* Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279:455-7.
10. Green R, Vayonis A. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353:275-6.
11. Franco J, Artés M. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54:558-60.
12. Tuggey J, Hosker H. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55:805-6.
13. Stoloff S, Stempel D. Churg-Strauss Syndrome – Is there an association with leukotriene modifiers? *Chest* 2000; 118:1515-6.
14. Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57:183-5.
15. Guilpain P, Viillard JF, Lagarde P *et al.* Churg-Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. *Rheumatology* 2002; 41:535-9.
16. Churg A, Brallas M, Cronin S, Churg J. Formes frustrées de Churg-Strauss Syndrome. *Chest* 1995; 108:320-3.
17. Wechsler M, Drazen J. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1999; 116:266.
18. Josefson D. Asthma drug linked with Churg-Strauss syndrome. *BMJ* 1997; 315:330.
19. Milbrandt E, Byron J, Davis B. Progressive infiltrates and eosinophilia with multiple possible causes. *Chest* 2000; 118:230-4.
20. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss Syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117:117-24.
21. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontella A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:175-83.
22. Cruz D, Barnes N, Lockwood C. Difficult asthma or Churg-Strauss syndrome? *BMJ* 1999; 318:475-6.