

## Mononeuropatia multiplex em paciente com síndrome de Churg-Strauss – caso clínico

### *Mononeuropathy multiplex in a Churg-Strauss syndrome patient – case report*

Filipe Gonçalves, Fernando Esculcas, Pedro Cunha, Jorge Cotter

#### Resumo

Um homem de 44 anos com asma e alergia a gramíneas recorreu ao nosso Serviço de Urgência por dispneia, tosse produtiva, parestesias, disestesias e disfonia. Foi internado com o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade. Verificou-se instalação de polineuropatia axonal aguda, com incapacidade para a marcha e dependência de terceiros, sem determinação da etiologia apesar de exaustiva investigação. A presença de eosinofilia periférica e ANCA-P com especificidade para a mieloperoxidase conduziram à hipótese de diagnóstico de vasculite associada a ANCA, na variante de síndrome de Churg-Strauss. O tratamento com prednisolona e ciclofosfamida conduziu a melhoria significativa, embora com persistência de neuropatia incapacitante, que também foi refractária à imunoglobulina intravenosa e ao rituximab.

Palavras chave: Síndrome de Churg-Strauss, vasculite associada a ANCA, mononeuropatia multiplex.

#### Abstract

A 44 year-old male with asthma and allergic to grass pollen came to our Emergency Department with dyspnea, productive cough, paresthesia, dysaesthesia and dysphonia. He was admitted with a diagnosis of community-acquired pneumonia. An acute axonal polyneuropathy has developed preventing the patient from walking becoming totally dependent on others. In spite of exhaustive investigation the aetiology was not ascertained. Peripheral blood eosinophilia and P-ANCA positivity with myeloperoxidase specificity led to the diagnostic hypothesis of ANCA associated vasculitis, namely Churg-Strauss syndrome. Treatment with prednisolone and cyclophosphamide achieved significant improvement, albeit a disabling neuropathy persisting and not responding well to intravenous immunoglobulin and rituximab.

Key words: Churg-Strauss syndrome, ANCA-associated vasculitis, mononeuropathy multiplex.

#### CASO CLÍNICO

Um homem de 44 anos com antecedentes pessoais de asma brônquica, alergia a gramíneas e hipertensão arterial, recorreu ao Serviço de Urgência referindo o início 2 semanas antes, de dispneia, parestesias e disestesias nos pés e antebraços e disfonia. Apresentou agravamento progressivo da dispneia que se associou a febre e tosse produtiva de expectoração mucopurulenta e hemoptóica. Para além da sua medicação habitual que consistia em terbutalina e salbutamol inalados, tinha sido medicado 7 dias antes com amoxicilina/ácido clavulânico e prednisolona em dose baixa, sem melhoria.

Apresentava os seguintes parâmetros vitais: frequência cardíaca de 152 bpm, tensão arterial (TA) de 152/68 mmHg, frequência respiratória de 28 cpm, saturação periférica de O<sub>2</sub> de 90% e temperatura axilar de 39,5 C. Ao exame físico, apenas havia a salientar, na auscultação pulmonar, a presença de sibilos dispersos.

Nas análises verificou-se leucocitose (15.000/ $\mu$ L) com eosinofilia (5.400/ $\mu$ L), hipoxemia (63,2 mmHg) e elevação da proteína C reactiva (52,7mg/L). A radiografia torácica demonstrou opacidade com broncograma aéreo peri-hilar esquerdo.

Foi internado e medicado com levofloxacina, brometo de ipratrópio e salbutamol em nebulização e prednisolona conforme já fazia anteriormente (5 mg/dia/PO) mas que no primeiro dia de internamento se aumentou para 75 mg/dia para tratamento da asma. Apresentou melhoria e subsequente resolução da sintomatologia respiratória. Por tomografia computadorizada (TC) foi demonstrada condensação com broncograma aéreo no segmento superior do lobo inferior esquerdo, que também resolveu. Não houve isolamentos bacteriológicos nos exames culturais de sangue e expectoração. Apresentou,

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Alto Ave – Unidade de Guimarães. Guimarães.

Recebido para publicação a 08.01.10  
Aceite para publicação a 11.11.10

## QUADRO I

## Investigação etiológica inicial, da neuropatia axonal aguda

Neuropatia associada a infecção VIH	Serologia VIH negativa
Síndrome de Guillain-Barré	História clínica não sugestiva; Sem proteinorráquia
Neuropatia associada a porfíria	Excreção urinária de porfirinas normal
Neuropatias tóxicas	Sem história de exposição farmacológica ou ocupacional
Neuropatia paraneoplásica	TC tóraco-abdomino-pélvico sem alterações sugestivas; Broncofibroscopia: paralisia da corda vocal esquerda; sem outras alterações; Citologia do aspirado brônquico: inflamação; PSA normal
Amiloidose	Pesquisa de substância amilóide na mucosa rectal, após coloração pelo método do vermelho do Congo: negativa
Défices nutricionais	Vitamina B12 normal
Hipotiroidismo	TSH e T4 livre normais
Autoimunidade	Anticorpos antinucleares negativos, C3 e C4 normais, IgE total = 2360KU/L (<120), ANCA-P 1/640, anti-mieloperoxidase = 74.4EU/mL (<6.0)

no entanto, agravamento da disфонia e diminuição progressiva da força muscular e da sensibilidade nos quatro membros, com maior intensidade à direita e predomínio distal, em luva e meia; ficou totalmente dependente de terceiros e incapaz de realizar marcha. As alterações motoras e sensitivas não se encontravam confinadas ao território de um nervo ou de vários nervos individualmente identificáveis, escapando a uma sistematização troncular ou radicular. A TC crâneo-encefálica demonstrou sinais compatíveis com sinusite maxilar, esfenoidal e de algumas células etmoidais. A electromiografia apresentou sinais de polineuropatia axonal aguda severa de predomínio motor e distal, atingindo todos os membros (mais acentuadamente os direitos). A observação por otorinolaringologia objectivou paralisia da corda vocal esquerda, sem alterações anatómicas. O *Quadro I* demonstra a investigação inicial da etiologia da polineuropatia, cujos resultados se foram obtendo. Das restantes análises efectuadas a destacar a presença de proteinúria de 936 mg/dia com função renal preservada (clearance da creatinina = 97,4 mL/min/L, 73m<sup>2</sup>) e sedimento urinário sem alterações.

Verificou-se desenvolvimento de atrofia da musculatura distal dos membros após cerca de 5 semanas, encontrando-se submetido a tratamento fisiátrico.

Estando melhorado do ponto de vista respiratório e estável do ponto de vista neurológico, e enquanto se aguardavam resultados de biopsia do nervo sural, pesquisa de substância amilóide na mucosa rectal,

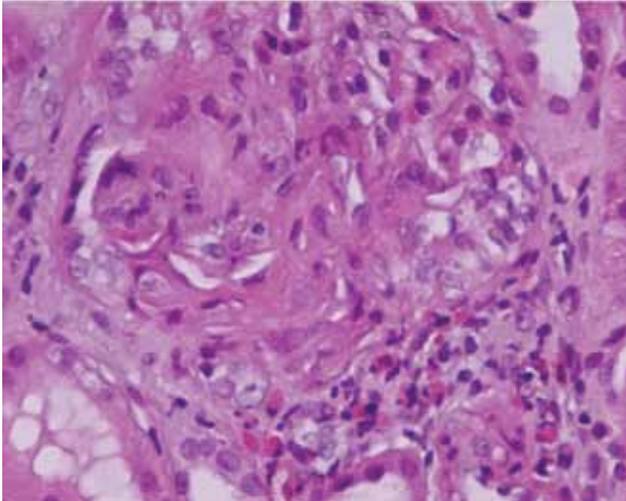
doseamento de porfirinas urinárias e autoimunidade, teve alta orientado para consulta externa de Medicina Interna e de Medicina Física e reabilitação.

Cerca de 3 semanas após a alta voltou ao Serviço de Urgência por dispneia e tosse produtiva de expectoração mucopurulenta que não tinham melhorado com cefeprozil e claritromicina que lhe haviam sido prescritos em ambulatório. Estava ainda medicado com hidroxizina, prednisolona em esquema de desmame, esomeprazol e terbutalina inalada.

Foi readmitido por suspeita de pneumonia, com nova opacidade do lobo inferior direito, e medicado com prednisolona (25 mg 8/8h), pantoprazol, brometo de ipratrópio e budesonido em nebulização. Nas análises destacava-se a presença de eosinofilia (4.200/μL).

Apresentou resolução da sintomatologia respiratória e do infiltrado pulmonar. Manteve hipertensão arterial (< 160/100 mmHg). Os exames culturais de sangue e expectoração foram negativos. O exame histológico do nervo sural evidenciou lesões muito graves de neuropatia axonal aguda, espessamento e hialinização das paredes dos capilares endoneurais. Obteve-se um título de ANCA-P de 1/640. O exame sumário de urina apresentava eritrocitúria (10 a 25 eritrócitos/campo) e proteinúria (++) que foi quantificada em 1.403 mg/24h.

A integração de toda a informação clínica obtida conduziu à formulação da hipótese de diagnóstico de vasculite associada a ANCA, nomeadamente Síndrome de Churg-Strauss (SCS). Controlada a tensão



Microscopia óptica do rim.

FIG. 1

arterial com nifedipina de absorção lenta e excluídos aneurismas da circulação renal por angiorressonância magnética, procedeu-se a biópsia renal que demonstrou aumento de células e matriz mesangial, presença de vários focos de inflamação túbulo-intersticial com infiltrado de eosinófilos, e arteríolas com alterações escleróticas crônicas compatíveis com seqüela de vasculite (Fig. 1). Esta biópsia foi realizada 7 semanas após a apresentação inicial.

A dose de prednisolona foi aumentada para 1 mg/kg/dia, adicionando-se após 10 dias ciclofosfamida mg/kg/dia, administrada oralmente.

Dez dias após o início da ciclofosfamida verificou-se regressão da eosinofilia (Quadro II). Aos 4 meses apresentou cistite hemorrágica, passando a ser administrada a ciclofosfamida em pulsos mensais por via

endovenosa, associada a mesna. Não voltou a apresentar esta complicação. A cistoscopia foi impossível devido a estenose uretral.

Na avaliação após 1 ano de terapêutica com ciclofosfamida verificou-se que o doente não voltou a apresentar sintomatologia respiratória, a auscultação pulmonar foi sempre normal, apresentou melhora gradual e lenta dos défices motores e sensitivos recuperando marcha claudicante e com base de sustentação alargada embora mantendo amiotrofia dos membros de predomínio distal e dos músculos intrínsecos das mãos, com conseqüente dependência de terceira pessoa para actividades da vida diária. Do ponto de vista laboratorial os eosinófilos mantiveram-se em número normal, a proteinúria regrediu progressivamente para um valor vestigial (156 mg/dia), normalizando-se o sedimento urinário. A electromiografia apresentava sinais compatíveis com polineuropatia mista sensitivo-motora severa.

Foram realizados 3 ciclos mensais de imunoglobulina humana na dose de 0,4 g/kg/dia durante 5 dias, sem quaisquer alterações da neuropatia. A depleção de linfócitos B mediante 2 pulsos de 1g de rituximab separados por 15 dias também não apresentou qualquer efeito.

## DISCUSSÃO

O caso clínico que se apresenta corresponde a uma apresentação típica de SCS, cumprindo todos os 6 critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)*. Apesar disso a raridade da doença contribuiu para atrasar o diagnóstico. A doença manifestou-se na sua forma generalizada de acordo com a categorização de níveis de gravidade da *European League Against Rheumatism (EULAR)*,<sup>1</sup> justificando a associação terapêutica de glicocorticoide e ciclofosfa-

## QUADRO II

Evolução laboratorial da Eosinofilia, Proteína C Reactiva (PCR), Velocidade de Sedimentação (VS) e ANCA-P

		Início de ciclofosfamida	Dia seguinte	5 dias após	10 dias após	1 mês e meio após	2 meses e meio após
Eosinófilos	4.200/mL		100/mL	1.400/mL	0	0	100/mL
PCR	9,4 mg/L		4,4 mg/L	4,5 mg/L	—	1,5 mg/L	—
VS	18 mm		—	—	—	8 mm	—
ANCA-P	1/640		—	—	—	1/80	negativo

Valor normal de PCR < 5,0 mg/L

mida. Foi utilizada a ciclofosfamida oral contínua tendo em conta os receios de maior risco de recidiva com a terapêutica endovenosa por pulsos. A proteinúria >1 g/dia constitui um dos 5 factores de mau prognóstico definidos pelo grupo francês de estudo das vasculites, defendendo os mesmos autores que a presença de pelo menos um desses factores de mau prognóstico indica a necessidade de associação de imunossuppressores.<sup>2</sup> O SCS evolui habitualmente em 3 fases sucessivas: a fase prodrómica corresponde ao aparecimento de asma rapidamente corticodependente; a hipereosinofilia sanguínea e tecidual caracteriza a segunda fase; finalmente surge, na terceira fase, a vasculite sistémica. No nosso caso, é possível descrever uma primeira fase caracterizada por asma, seguida, após um ano, de uma segunda fase que motivou o internamento e em que se manifestaram de forma simultânea a hipereosinofilia e a vasculite. Tem sido referida a presença ou ausência de ANCA como podendo discriminar entre dois subtipos de SCS: no primeiro caso predominando o envolvimento renal, neuropatia periférica e púrpura; no segundo caso o envolvimento cardíaco, infiltrados pulmonares não hemorrágicos e febre.<sup>3,4</sup> No nosso caso a presença de ANCA não discriminou claramente entre estes dois subtipos. O atingimento de pares craneanos é pouco frequente (1%).<sup>5</sup> O nosso doente apresentou envolvimento do nervo vago, que regrediu totalmente após terapêutica.

Na avaliação geral do doente após um ano de terapêutica persistia neuropatia incapacitante e verificou-se agravamento das alterações electromiográficas, o que motivou a introdução de imunoglobulina humana. Alguns autores defendem e estão a realizar ensaios clínicos sobre a utilização deste fármaco como terapêutica de segunda linha, particularmente nos casos de neuropatia e/ou miocardiopatia resistentes à terapêutica convencional.<sup>6</sup> Nalguns doentes com SCS foi demonstrada a redução das sequelas da vasculite, como a neuropatia persistente e incapacitante, através da combinação do regime convencional (glicocorticoide e ciclofosfamida) e a plasmaférese sincronizada com imunoglobulina humana, como terapêutica de primeira linha.<sup>2</sup>

Dada a ineficácia da imunoglobulina humana, optámos por tratar com rituximab com base em referências ao tratamento eficaz de alguns doentes com SCS refractário utilizando este fármaco.<sup>7</sup> Foram publicadas várias casuísticas em que se conclui pela eficácia do rituximab no tratamento de vasculites

ANCA positivas mais prevalentes que o SCS, nomeadamente granulomatose de Wegener e poliangiíte microscópica, refractárias ou com recidivas frequentes.<sup>8-10</sup> Recentemente surgiram dois estudos randomizados comparando o rituximab com a ciclofosfamida. O estudo RAVE demonstrou a não inferioridade do rituximab em relação à ciclofosfamida diária para a indução de remissão das vasculites ANCA positivas severas, podendo ser superior na doença recidivante.<sup>11</sup> O RITUXVAS concluiu que as taxas de remissão sustentada da vasculite renal ANCA positiva são elevadas tanto no grupo de doentes tratados com rituximab como com ciclofosfamida endovenosa.<sup>12</sup> No nosso caso não obtivemos melhoria da neuropatia pelo que as alterações presentes poderão ser já sequelares.

Os autores entenderam pertinente o relato deste caso pela sua apresentação severa e mutilante, num indivíduo de 38 anos, com manifestações refractárias às terapêuticas de primeira e segunda linha consensuais. Apesar disso, da intervenção terapêutica definida e apresentada, resulta uma parcial recuperação de autonomia. ■

## Bibliografia

1. C Mukhtyar, L Guillevin, MC Cid et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 :310-317.
2. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome, *Curr Opin Rheumatol* 2007 ; 19 :25-32.
3. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Churg-Strauss Syndrome, *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 :2926-2935.
4. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg-Strauss Syndrome, *Ann Intern Med* 2005 ; 143 :632-638.
5. Lhote F, Cohen P, Guilpain P, Guillevin L. Syndrome de Churg et Strauss, *Rev Prat* 2008 ; 58 :1165-1174.
6. Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss Syndrome : Induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy, *Allergol Int* 2007 ; 56 :97-103.
7. Grau RG. Churg-Strauss syndrome : 2005-2008 update. *Curr Rheumatol Rep* 2008 ; 10 :453-458.
8. Lovric S, Erdbruegger U, Kumpers P et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a single-centre experience with 15 patients, *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 :179-185.
9. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland A, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab, *Rheumatology* 2006 ; 45 :1432-1436.
10. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab, *J Intern Med* 2005 ; 257 :540-548.
11. Stone J, Merkel P, Spiera R et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-232.
12. Jones R, Tervaert J, Hauser T et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis, *N Engl J Med* 2010 ; 363 :211-220.