

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



Síndrome de Churg-Strauss e Discussão de um Caso Clínico

por

Rebeca Vargas Monte Alto

Orientada por

Dra. Maria de La Salette Valente

Dissertação de Mestrado Integrado de Medicina

23 de Julho de 2008

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Dra. Maria de La Salette Valente, Especialista em Pneumologia no Centro Hospitalar Cova da Beira e Tutora de Pneumologia no 4º Ano da Faculdade de Ciências da Saúde.

DECLARAÇÕES

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

Covilhã, 23 de Julho de 2008

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar, esta dissertação é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato.

A orientadora,

Covilhã, 23 de Julho de 2008

RESUMO

Síndrome de Churg-Strauss e Discussão de um Caso Clínico

Rebeca Vargas Monte Alto

Introdução: A síndrome de Churg-Strauss foi inicialmente denominada angeíte e granulomatose alérgica, descrevendo a combinação de uma inflamação eosinofílica, granulomas extravasculares e vasculite necrozante. A síndrome é uma vasculite associada a asma e eosinofilia. O atingimento respiratório é marcado principalmente por uma asma tardia, geralmente severa, resistente à corticoterapia, associada a uma rinite alérgica e por vezes polipose nasal e rinosinusite. As manifestações vasculíticas são marcadas por um envolvimento multiorgânico. O prognóstico é geralmente bom, mas o envolvimento cardíaco e do sistema nervoso central estão associados a um mau prognóstico. A radiografia do tórax revela frequentemente infiltrados alveolares de limites mal definidos, por vezes migratórios. Os anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos de tipo perinuclear, são fortemente evocadores do diagnóstico. Clinicamente o diagnóstico é colocado na presença de asma, eosinofilia superior a 1500/ μ l e uma vasculite sistémica com o envolvimento de dois órgãos extrapulmonares. O diagnóstico necessita frequentemente do recurso à biopsia. O tratamento repousa sobre a corticoterapia, associada nas formas de mau prognóstico a imunossuppressores (ciclofosfamida).

Objectivo: Expôr um caso clínico com síndrome de Churg-Strauss, com a respectiva revisão do tema baseada principalmente nos artigos científicos publicados sobre a síndrome nos últimos vinte anos. Artigos originais foram revistos assim como alguns tratados de medicina interna, pneumologia e doenças vasculares.

Métodos: Recolha de bibliografia através das bases de dados digitais oferecidas pela Universidade, nomeadamente a PubMed (através do Portal B-on, da Fundação para a Computação Científica Nacional), com os termos “síndrome de Churg-Strauss”, “angeíte granulomatosa alérgica” e “vasculite associada aos ANCA”. nos idiomas português, inglês e francês.

Resultados e Discussão: No presente caso clínico, assume relevância a história de asma brônquica de difícil controle com múltiplas agudizações e com episódios recorrentes de hemoptises, num paciente com história de pólipos nasais e rinosinusite e antecedente de AVC hemorrágico. A eosinofilia elevada orientou a investigação diagnóstica. O diagnóstico diferencial colocou-se com pneumonia eosinofílica, asma de difícil controlo e síndrome de hipereosinofilia idiopática. O tratamento com corticoesteróides foi eficaz e a redução gradual permitiu doses de manutenção baixas.

Conclusão: O diagnóstico da síndrome de Churg-Strauss é raro e o diagnóstico deverá ser equacionado em todos os pacientes com asma brônquica não controlada e eosinofilia marcada, para providenciar o tratamento adequado precocemente, o que pode prevenir o dano orgânico permanente.

Palavras Chave: Síndrome de Churg-Strauss, eosinofilia, vasculites associadas aos ANCA

ABSTRACT

Churg-Strauss Syndrome and Discussion of a Case Report

Rebeca Vargas Monte Alto

Introduction: The Churg-Strauss Syndrome was originally called “allergic granulomatosis and angiitis”, describing the combination of eosinophilic inflammation, extravascular granulomas and vasculitis. The syndrome is a vasculitis associated with asthma and eosinophilia. Asthma, generally severe and corticosteroids resistant, associated to allergic rhinitis and sometimes to nasal polyposis and rhinosinusitis, is the most common sign of respiratory injury. The vasculitis can affect many organs. Although these facts, the prognosis could be good, except if heart or central nervous system were damaged. The chest X-ray shows non-fixed pulmonary infiltrates, with undefined limits. The presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies suggests the diagnosis. For the clinical features, the Churg-Strauss Syndrome diagnosis is done in the presence of asthma, eosinophilia greater than 1500/ μ l and a systemic vasculitis. Biopsy is necessary to confirm the diagnosis. The disease responds well to treatment with steroids, although some patients, with a worse prognosis, benefit from the addition of immunosuppressive agents, particularly cyclophosphamide.

Goal: Explain a clinical case and make a review of Churg-Strauss Syndrome from the most recent published articles and textbooks of Internal Medicine, Respiratory Medicine and Vascular Diseases.

Methods: A bibliographic search was done in Medline database (through the B-on platform), with the key-words “Churg-Strauss Syndrome”, “allergic granulomatosis angiitis” and “ANCA associated vasculitis”, in Portuguese, in English and in French.

Results and Discussion: In this clinical case, the severe asthma, treatment refractory, with multiple exacerbations and some episodes of haemoptysis, is the most important sign of the disease. The patient also has nasal polyposis and rhinosinusitis and a previous history of hemorrhagic stroke. The hypereosinophilia was responsible for the further investigations. Eosinophilic pneumonia, severe asthma and idiopathic hypereosinophilia were the diagnosis hypotheses considered. The treatment with steroids was efficient and the gradual dose-decrease allows a small dose-maintenance.

Conclusion: The Churg-Strauss Syndrome is rare and the diagnosis should be excluded in all patients with severe asthma and hypereosinophilia. An early diagnosis provides an early treatment, which can prevent the permanent organs damage.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, eosinophilia, ANCA associated vasculitis

à Adelson, Lúcia, Daniel e Sarah

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior pela formação de qualidade oferecida e pelo permanente incentivo à aprendizagem e enriquecimento pessoal.

À minha orientadora, Dra. Maria de La Salette Valente, pelo estímulo, partilha de saber e apoio dados na elaboração desta dissertação, pela amizade e confiança demonstradas.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, pelo ânimo, apoio e optimismo.

À Dra Inês Vicente pela cooperação e disponibilidade em relação ao estudo do caso clínico.

À Sara Rocha pela amizade, ajuda preciosa e incentivo constante.

À Cláudia Carvalho e João Freire pelo carinho, partilha de experiência e ânimo nos momentos difíceis.

À Dra. Rosa Saraiva, pelos conselhos e orientação na aquisição bibliográfica.

Aos administrativos do departamento de gestão de doentes pela disponibilidade e auxílio no acesso à informação clínica.

Ao Pedro Sousa sempre acessível, pelo suporte informático.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACR – American College of Rheumatology
- ACE – Enzima Conversora da Angiotensina
- AFP – Alfa-fetoproteína
- ANCA – Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- CA 19-9 – Antígeno Hidrocarbonado 19-9
- CEA – Antígeno carcino-embrionário
- CHCC – Chapel Hill Consensus Conference
- CSF – Factor estimulador de colónias
- DDR1 – Receptor do domínio da discodéina 1
- ECP – Proteína catiónica eosinofílica
- EDN – Neurotoxina derivada do eosinófilo
- EFR – Exploração Funcional Respiratória
- EPO – Eosinofiloperoxidase
- FGF – Factor de crescimento dos fibroblastos
- GM-CSF – Factor estimulador da colónia de granulócitos-macrófagos
- GW – Granulomatose de Wegener
- HTA – Hipertensão Arterial
- IAEP – Pneumonia eosinofílica idiopática aguda
- IC – Intervalo de Confiança
- ICEP – Pneumonia eosinofílica idiopática crónica
- ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1
- IL – Interleucina

INF – Interferão gama
sIL-2R – Receptor solúvel para a interleucina 2
LBA – Lavado Broncoalveolar
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
MBP – Proteína básica principal dos eosinófilos
MPO – Mieloperoxidase
NO – Óxido nítrico
PAF – Factor activador de plaquetas
PAM – Poliangeíte Microscópica
PAN – Poliartrite Nodosa
PCR – Proteína C Reactiva
PDGF – Factor de crescimento derivado das plaquetas
SCS – Síndrome de Chrug-Strauss
SNC – Sistema Nervoso Central
TC – Tomografia Computorizada
TGF – Factor de crescimento transformador
TNF – Factor de necrose tumoral
TRAIL – Ligando indutor de apoptose relacionado com o TNF
UMA – Unidades Maço Ano
VCAM-1 – Molécula de adesão das células vasculares 1
VSP – Vasculites Sistémicas Primárias

Índice

Declarações.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Agradecimentos.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	vii
Capítulo I. Introdução.....	1
Capítulo II. Metodologia.....	3
Capítulo III. Contextualização do Tema	5
Vasculites.....	6
O endotélio e as suas funções.....	6
Papel do endotélio na Inflamação.....	7
Definição de Vasculite.....	9
Mecanismos imunopatológicos das vasculites.....	10
Vasculites causadas por infecção directa	11
Vasculites mediadas por imunocomplexos.....	11
Vasculites mediadas por ANCA.....	13
Vasculites mediadas por células.....	15
Classificação das Vasculites Não infecciosas	16
Vasculites dos grandes vasos.....	17
Vasculites de vasos de médio calibre.....	18
Vasculites de pequenos vasos.....	20
Síndrome de Churg-Strauss.....	24
Definição e contextualização histórica.....	24
Epidemiologia.....	26
Incidência e prevalência das vasculites e SCS nas diferentes partes do mundo.....	26
Incidência segundo idade e sexo.....	28
Factores ambientais.....	29

Associação da SCC e fármacos e com procedimentos de dessensibilização alérgica.....	30
SCC e Atopia.....	31
Fisiopatologia.....	32
Papel dos linfócitos T.....	33
Eosinófilos e Eosinofilia	36
ANCA.....	43
Genética.....	44
Manifestações Clínicas.....	44
Achados Anatomopatológicos.....	49
Diagnóstico.....	51
Prognóstico.....	55
Tratamento.....	57
IV: Apresentação e Discussão do Caso Clínico.....	63
Estudo de Caso Clínico.....	64
Identificação.....	64
História da Doença Actual.....	64
Antecedentes Pessoais.....	65
Revisão por Órgãos e Sistemas.....	67
Exame Objectivo	69
Exames complementares de diagnóstico requisitados em consultas anteriores ao internamento.....	74
Resumo.....	77
Hipóteses de Diagnóstico	78
Estudo Complementar.....	87
Interpretação dos resultados.....	90
Seguimento do doente.....	93
Prognóstico.....	94
V. Conclusão.....	96
Bibliografia.....	99

I. INTRODUÇÃO

Esta dissertação insere-se no âmbito da conclusão do mestrado em Medicina. O tema tratado é do domínio da Pneumologia, mais especificamente das doenças sistémicas com afectação pulmonar. Escolhi a pneumologia por ser uma área de interesse, constituindo uma das hipóteses de especialidade futura. Desde o 4º ano de curso interessei-me pela doenças e pacientes pulmonares. Por outro lado, interessei-me particularmente por patologias com manifestações sistémicas, nomeadamente do âmbito da reumatologia. Assim esta síndrome reúne critérios de pertença a ambas às especialidades, permitindo um contacto mais aprofundado com as mesmas, e conseqüentemente um maior juízo crítico em relação à escolha da especialidade.

A Síndrome de Churg-Strauss é uma doença multissistémica que se apresenta com rinite alérgica, asma, eosinofilia e vasculite sistémica de vasos de pequeno e médio calibres (Gomes & Sotto-Mayor, 2003). Por ser uma síndrome rara, o diagnóstico pode estar subestimado.

O trabalho compreende um capítulo inicial de contextualização do tema, onde foi considerado importante uma revisão abreviada das vasculites, desde os parâmetros mais fisiológicos e imunológicos às classificações com uma referência breve a cada vasculite. Seguidamente encontra-se uma revisão mais exaustiva e específica sobre a síndrome de Churg-Strauss. Por fim a discussão de um caso clínico com relevância diagnóstica.

Objectivo: expôr um caso clínico com síndrome de Churg-Strauss, com a respectiva revisão do tema baseada principalmente nos artigos científicos publicados sobre a síndrome nos últimos vinte anos.

II. METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta dissertação teve por base, primeiramente, uma recolha de bibliografia através das bases de dados digitais oferecidas pela Universidade, nomeadamente a PubMed (através do Portal B-on, da Fundação para a Computação Científica Nacional), com os termos “síndrome de Churg-Strauss”, “angeíte granulomatosa alérgica” e “vasculite associada aos ANCA” nos idiomas português, inglês e francês, e da qual se recolheu um total de 74 artigos, 56 em com texto integral e 18 apenas em resumo. A escolha da bibliografia teve em conta as referências utilizadas por autores recentemente reconhecidos na investigação da Síndrome de Churg-Strauss, dos quais, R. Watts, S. Lane, L. Guillevin, G. Rolla. Foi também realizada a pesquisa através de manuais de referência em papel, de patologia, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, de imunologia, *Kuby Immunology*, de medicina interna, *Harrison Medicina Interna* e *Cecil Tratado de Medicina Interna*, de pneumologia, *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* e de doenças vasculares, *Pan Vascular Medicine*. A bibliografia corresponde ao período entre 1951 e 2008.

No que diz respeito à recolha de dados sobre o doente, procedeu-se à consulta do processo clínico fornecido pelo departamento de gestão de doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira, após a devida autorização do Presidente do Conselho de Administração do hospital. O anonimato da doente será mantido ao longo do texto, no sentido de preservar a protecção de dados pessoais.

Sendo um estudo de caso, compreende-se que as conclusões retiradas permitem apenas um conhecimento mais profundo da patologia e uma integração da teoria na prática, no sentido da aprendizagem clínica e desenvolvimento de competências do aluno, não se pretendendo, portanto, generalizar os dados obtidos ou concluídos à população geral.

III. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

VASCULITES

O endotélio e as suas funções

Os vasos sanguíneos, enquanto conduto para as células e moléculas do sistema imune, estão intimamente envolvidos na regulação e alvo das respostas imunes, o que ocorre principalmente através das células endoteliais (Edgell & Jennette, 2002).

Schoen (2004) salienta que o endotélio, por sua vez, é um tecido flexível, multifuncional que tem propriedades de síntese e metabólicas efectuando a troca de moléculas grandes e pequenas através da parede dos vasos. Essa troca depende da sua característica semi-permeável que se altera mediante a acção de factores hemodinâmicos (como o aumento da pressão arterial) e vasoactivos (id, histamina na inflamação). Por outro lado, o endotélio vascular tem uma variabilidade fenotípica baseada no local anatómico e adaptação dinâmica aos estímulos locais, trata-se da *activação endotelial*, que mais especificamente é a capacidade de responder a vários estímulos ajustando as suas funções constitutivas através da expressão de novas funções adquiridas. Os inductores da activação endotelial são as citocinas e produtos das bactérias. As células endoteliais activadas, expressam moléculas de adesão, produzem citocinas e quimiocinas, factores de crescimento, moléculas vasoactivas, moléculas do complexo major de histocompatibilidade, procoagulantes, anticoagulantes e uma variedade de outros produtos biologicamente activos (Tabela 1). O endotélio tem várias funções, enumeradas na tabela 1, entre as quais, a capacidade de

sinalizar o local de saída e facilitar a migração dos mediadores celulares e moleculares para a inflamação.

Tabela 1 – Propriedades e Funções das Células Endoteliais
<i>Manutenção da Barreira de Permeabilidade</i>
<i>Formação de Reguladores Anticoagulantes, Anti-trombóticos e Fibrinolíticos</i> Prostaciclina Trombomodulina Moléculas tipo heparina Activador do plasminogénio
<i>Produção de Moléculas Pró-trombóticas</i> Factor de Von Willbrand Factor tissular Inibidor do activador do plasminogénio
<i>Produção da Matrix Extracelular (colagénios e protaglicanos)</i>
<i>Modulação da Corrente Sanguínea e da Reactividade Vascular</i> Vasoconstritores: endotelina, ECA Vasodilatadores: NO, prostaciclina
<i>Regulação da Inflamação e da Imunidade</i> IL-1, IL-6, quimiocinas Moléculas de adesão: VCAM-1, ICAM, selectina-E, selectina-P Moléculas de histocompatibilidade
<i>Regulação do Crescimento Celular</i> Estimuladores do crescimento: PDGF, CSF, FGF Inibidores do crescimento: heparina, TGF- β
<i>Oxidação de LDL</i>
Adaptado de Schoen in Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2004.

Papel do endotélio na Inflamação

A inflamação é o principal mecanismo para ambas as imunidades inata e adquirida e as células endoteliais no local da inflamação estão intimamente envolvidas no recrutamento de leucócitos, adesão e diapedese (Edgell & Jennette, 2002).

No indivíduo saudável o endotélio responde aos mediadores inflamatórios segundo uma distribuição anatómica. Pelo que a adesão dos leucócitos e passagem de plasma ocorre normalmente em vénulas mas não nos capilares ou

arteríolas. Os receptores dos mediadores, como a histamina, e as moléculas envolvidas na inflamação, como as moléculas de adesão, são principalmente expressos nas vénulas. Depois de várias horas de inflamação, os capilares também aumentam a sua permeabilidade.

Edgell & Jennette (2002) referem que o endotélio orchestra a inflamação. Assim, as células endoteliais são responsivas aos mediadores como a histamina, trombina e PAF (factor activador de plaquetas) produzidos pelo local de lesão, que estimulam a redistribuição das selectinas-P e de grânulos intracelulares (corpos Weibel-Palade) para a superfície endotelial. Os macrófagos, mastócitos e células epiteliais residentes respondem ao agente de lesão secretando citocinas TNF, IL-1 e quimiocinas, que por sua vez actuam nas vénulas pós-capilares estimulando a expressão de moléculas de adesão. Seguidamente ocorre a marginação, ou seja, no local da inflamação, a corrente sanguínea lentifica e os leucócitos assumem uma posição periférica ao longo da superfície endotelial (Kumar et al., 2004). Dá-se a adesão leucocitária, o deslizamento e a transmigração. O primeiro evento é a expressão das selectinas E e P pelo endotélio, que se ligam aos oligossacáridos dos leucócitos (Kumar et al., 2004).

A diferente expressão de moléculas de adesão leucocitária vai modular o recrutamento de diferentes tipos de leucócitos nas diversas fases da inflamação (Edgell & Jennette, 2002). O TNF e IL-1 induzem também a expressão de receptores das integrinas leucocitárias, que são moléculas da família das imunoglobulinas, ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1) e VCAM-1 (molécula de adesão das células vasculares 1) que se ligam às integrinas dos

polimorfonucleares e mononucleares, respectivamente. Ao mesmo tempo as células endoteliais contraem-se para aumentar a permibilidade dos vasos. O próximo passo é a diapedese dos leucócitos através do endotélio, onde interagem as metaloproteínas (lisam a matriz da lâmina basal). Em situações normais, neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos e basófilos, utilizam a mesma passagem para para migrar da corrente sanguínea aos tecidos (Kumar et al., 2004), este processo ocorre com uma lesão mínima do endotélio (Edgell & Jennette, 2002). Quando o gradiente pró-inflamatório atinge um nível elevado, os leucócitos ficam completamente activados, libertando as suas armas. Existe um intervalo de tempo até a activação máxima dos leucócitos e a sua saída completa dos vasos, o que protege a parede dos vasos de ser lesada. Em contrapartida, na vasculite, os leucócitos tornam-se totalmente activados na fase de adesão ao endotélio, causando assim dano vascular.

Para além do endotélio, as células da camada de músculo liso também estão envolvidas nas respostas inflamatórias. As aminas vasoactivas, citocinas, prostaciclina e NO causam dilatação arteriolar aumentando o aporte sanguíneo local e facilitando o movimento dos mediadores inflamatórios.

Definição de Vasculite

Vasculite é um termo que compreende diversas entidades nosológicas, clinico-patológicas, caracterizadas histologicamente por inflamação celular e destruição da parede dos vasos sanguíneos e clinicamente pelo tipo e localização dos vasos afectados. O espectro de doença varia e depende da dimensão, número e localização dos vasos envolvidos (Watts et al., 2005). Qualquer tipo de vaso e qualquer órgão pode estar envolvido, podendo afectar

artérias, arteríolas, capilares, vénulas e veias de grande, médio e pequeno calibre (Wiik, 2003). As manifestações clínicas normalmente incluem sinais e sintomas constitucionais, como febre, mialgias, artralguas, mal-estar geral, ou manifestações locais de isquémia. Das vasculites sistémicas, vários tipos afectam a aorta e vasos de médio calibre, porém a maioria afecta os vasos de pequeno calibre (arteríolas, vénulas e capilares) (Shoen, 2004).

Por convenção as vasculites sistémicas primárias (VSP) são a granulomatose de Wegener (GW), a poliangeíte microscópica (PAM), a poliartrite nodosa (PAN) e a síndrome de Churg-Strauss (SCS) (Watts et al., 2005).

Mecanismos imunopatológicos das vasculites

Os mecanismos imunopatológicos mais frequentes das vasculites são a invasão directa da parede vascular por agentes infecciosos (id, *Rickettsia rickettsi*, causando Febre escaronodular) e por mecanismos mediados pelo sistema imune, nomeadamente complexos imunes antigénio-anticorpo (id, crioglobulinémia causada pelo vírus da hepatite C), anticorpos com especificidade para antigénios da parede vascular (id, anticorpos anti-membrana basal glomerular na origem da síndrome de Goodpasteur) ou anticorpos específicos para os leucócitos (autoanticorpos anticitoplasma dos neutrófilos, que causam a poliangeíte microscópica). Lesões por agentes físicos e químicos, como as irradiações e o traumatismo, também podem causar dano vascular (Edgell & Jennette, 2002).

Vasculites causadas por infecção directa

Segundo Edgell & Jenette (2002), na vasculite causada por infecção directa, ocorre uma invasão directa da parede vascular por agentes infecciosos vasotróficos, os agentes podem ser bactérias (*Nisseria* e *Rickettsia*), fungos e vírus. A invasão da parede vascular pode ocorrer por via hematológica ou por extensão contígua dos tecidos perivasculares. Manifestações clínicas incluem púrpura como resultado de ruptura de vários vasos de pequeno calibre. A inflamação na vasculite infecciosa deve-se às respostas imunes ao agente patogénico, mas também por activação de mediadores inflamatórios formados na degradação dos microrganismos.

Algumas categorias de vasculites que são consideradas como idiopáticas ou cuja causa é atribuída a processos inflamatórios autoimunes não-infecciosos, podem na realidade ser causadas por infecções vasculares de agentes não-identificados.

Vasculites mediadas por imunocomplexos

Os antígenos das vasculites mediadas por imunocomplexos podem ter origem exógena (como agentes terapêuticos injectados ou agentes infecciosos) ou podem ser autoantígenos. Os agentes terapêuticos que foram implicados na etiologia das vasculites incluem antibióticos (sulfonamidas) e proteínas heterólogas (estreptoquinases clonadas, anticorpos monoclonais de rato) (Edgell & Jennette, 2002). As manifestações associadas à hipersensibilidade a fármacos variam desde uma hipersensibilidade dos pequenos vasos e uma vasculite leucocitoclástica a poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener e síndrome de Churg-Strauss (Shoen, 2004). As infecções contribuem neste mecanismo

libertando antigénios na circulação que participam na formação de imunocomplexos patogénicos, um exemplo é a vasculite associada à hepatite B, hepatite C e infecções por Streptococos. Os autoanticorpos, por sua vez, podem ligar-se a autoantigénios formando complexos imunes patogénicos. É exemplo a localização vascular de complexos imunes na vasculite do lupus eritematoso sistémico, que contém múltiplos autoanticorpos e ligandos de autoantigénios.

Os complexos imunes patogénicos localizados nas paredes dos vasos podem ter origem em complexos imunes pré-formados que se encontram na circulação sanguínea e secundariamente se depositam nos vasos ou podem ser formados *in situ* a partir de anticorpos livres que se ligam a antigénios das paredes dos vasos (id, colagénio tipo IV na síndrome de Goodpastur) (Edgell & Jennette, 2002), (Shoen, 2004). Os antigénios inatos (presentes na parede do vaso sanguíneo) podem não ser constitutivos, mas podem ter a sua expressão activada. Depois do depósito de complexos imunes da circulação ou formação *in situ*, as células efectoras da reacção inflamatória (neutrófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos, mastócitos, plaquetas e células endoteliais) e os mediadores do sistema humoral (complemento, citocinas, plasmina e os sistemas da coagulação) são activados. Os neutrófilos e monócitos activados libertam enzimas tóxicas e metabolitos tóxicos do oxigénio causando necrose, hemorragia e trombose. A activação do endotélio e das plaquetas alteram o carácter antitrombótico usual dos vasos sanguíneos para um ambiente pró-trombótico localizado (Edgell & Jennette, 2002), (Kumar et al., 2004). A vasculite mediada por imunocomplexos inicia-se com uma inflamação aguda e infiltração neutrofilica e evolui para uma reacção crónica com predomínio de

mononucleares. A activação dos linfócitos e macrófagos intramurais e perivasculares estimulam processos proliferativos e de esclerose que resultam no espessamento e fibrose da camada íntima e média.

A etiologia do mecanismo por complexos imunes pode ser documentada pela identificação imunohistológica de depósitos granulares de imunoglobulinas na parede vascular (Edgell & Jennette, 2002), (Shoen, 2004). No exame histológico a fase crónica da vasculite pode ser difícil de diferenciar de outras doenças vasculares como a arteriosclerose não vasculítica.

Vasculites mediadas por ANCA

As vasculites associadas aos ANCA compreendem um grupo de doenças caracterizadas por uma vasculite necrozante dos pequenos vasos com envolvimento frequente dos rins, escassez de depósitos imunes na parede dos vasos sanguíneos e a presença (na maioria dos casos) de autoanticorpos contra os constituintes dos neutrófilos, em particular a mieloperoxidase (MPO) e a proteinase 3 (PR3). As entidades nosológicas pertencentes a este grupo são a granulomatose de Wegener, a poliangeíte microscópica e a síndrome de Churg-Strauss (Kallenberg, 2008).

A presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA) é demonstrada pelo facto do plasma de muitos pacientes com vasculite reagir com antígenos citoplasmáticos dos neutrófilos (Shoen, 2004). ANCA são um grupo heterogéneo de autoanticorpos direccionados contra as enzimas encontradas principalmente nos grânulos primários dos neutrófilos, no lisossoma dos monócitos e nas células endoteliais (Savigne et al, 2005), (Shoen, 2004). A descrição destes autoanticorpos é baseada nos padrões de imunofluorescência

de neutrófilos fixados em corantes de alcóol. O resultado é a presença de dois padrões principais: um mostra a localização citoplasmática do corante (c-ANCA), onde o alvo mais importante é a PR3 que é um constituinte dos grânulos neutrofilicos; outro cora a região perinuclear (p-ANCA) e é normalmente específico para a MPO. Os c-ANCA são tipicamente encontrados na granulomatose de Wegener e os p-ANCA são encontrados na maior parte dos casos de poliangeíte microscópica e síndrome de Churg-Strauss (Kallenberg, 2008), (Shoen, 2004), (Wiik, 2003). As vasculites associadas a PR3-ANCA têm apresentações clínicas muito diferentes das vasculites associadas a MPO-ANCA. Os ANCA têm alta especificidade para as vasculites de pequenos vasos (98,6%), nomeadamente arteríolas, capilares e vénulas, que são caracterizadas pela ausência ou escassez da coloração da parede vascular para as imunoglobulinas no exame imunohistoquímico (Choi et al., 2001), (Wiik, 2003). Segundo Edgell & Jennette (Edgell & Jennette, 2002) essa escassez de imunoglobulinas na parede vascular sugere que nem a localização dos imunocomplexos, nem a ligação directa de anticorpos patogénicos está na origem das chamadas vasculites pauci-ímmunes ou vasculites de pequenos vasos, Assim falta uma prova definitiva que os ANCA provocam vasculites. No entanto o facto do nível de ANCA reflectirem o grau de actividade inflamatória, servindo estes como marcadores diagnósticos, sugere que estes autoanticorpos são importantes na patogénese da doença (Edgell & Jennette, 2002), (Shoen, 2004). Por outro lado tem aumentado a evidência clínica e experimental que os autoanticorpos têm um papel primário ou pelo menos complementar na indução das vasculites de pequenos vasos (Edgell & Jennette, 2002). A evidência mais

convincente de que os ANCA causam vasculite é a aparente indução de ANCA por alguns fármacos, nomeadamente aminoguanidinas, tiouracilo, hidralazina e penicilamina, onde a descontinuação destes fármacos resulta no desaparecimento dos ANCA e remissão da vasculite (Edgell & Jennette, 2002).

Harper citado em Shoen (Shoen, 2004), propõe uma hipótese plausível para o papel dos ANCA nas vasculites: 1) uma alteração subjacente (id, infecção) gera citocinas pró-inflamatórias como o TNF ou o factor estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos e produtos microbianos como as endotoxinas, que activam a expressão de PR3 e MPO na superfície dos neutrófilos, monócitos e outras células inflamatórias. 2) A expressão de PR3 e MPO estimula a formação de ANCA. 3) Os ANCA reagem com os neutrófilos circulantes facilitando a sua desgranulação e adesão às células endoteliais. 4) Os polimorfonucleares activados pelos ANCA causam toxicidade endotelial, resultando em apoptose e necrose. Existem ensaios experimentais *in vitro* e em modelos animais que apoiam o potencial patogénico dos ANCA, porém nenhum imita de forma inequívoca as vasculite pauci-ímmunes humanas associadas aos ANCA.

Vasculites mediadas por células

A imunidade mediada pelas células T tem demonstrado um papel importante na patogénese de algumas variantes de vasculites caracterizadas por infiltração predominante de linfócitos, monócitos e macrófagos. Um exemplo é a rejeição aguda vascular dos aloenxerto. A arterite de células gigantes e arterite de Takayasu são caracterizadas por uma infiltração de linfócitos, monócitos e macrófagos, produzindo inflamação granulomatosa com células gigantes multinucleadas. Este padrão de infiltração sugere que estas vasculites podem

ser causadas por respostas imunes mediadas por células (Edgell & Jennette, 2002).

Classificação das Vasculites Não infecciosas

As vasculites sistémicas são classificadas de acordo com a dimensão e localização anatómica dos vasos sanguíneos envolvidos, nas características histológicas das lesões e nas manifestações clínicas (Shoen, 2004).

A ausência de uma terminologia unificada e classificação para as várias vasculites na década de 80, levou a várias tentativas para formular uma nomenclatura clinicamente aplicável, no entanto ainda não existe um sistema universalmente aceite. A nomenclatura criada em Chapel Hill International Consensus Conference tem sido extensamente aceite por causa da sua simplicidade e facilidade de utilização no contexto clínico (Wiik, 2003), sendo esta utilizada nesta revisão. Esta classificação divide as vasculites naquelas que envolvem as grandes artérias (a aorta e os seus ramos principais), os vasos de médio calibre (as artérias viscerais principais) e os pequenos vasos (capilares, vénulas, arteríolas e ocasionalmente pequenas artérias) (Jennette & Falk, 2005). Há uma extensa sobreposição de características entre as vasculites, nomeadamente no tipo de vaso envolvido e características clínicas e histológicas. A classificação de acordo com o calibre do vaso pode ser reductora uma vez que a propriedade dos vasos é apenas uma das características clínicas, laboratoriais e patológicas que deve ser tida em conta no diagnóstico (Edgell & Jennette, 2002).

Vasculites dos grandes vasos

As duas categorias principais para as vasculites dos grandes vasos, a arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu, são ambas caracterizadas por uma inflamação granulomatosa de células gigantes da aorta, dos seus ramos principais ou ambos (Jennette & Falk, 2005). Inicialmente uma fase activa é marcada por uma inflamação crónica transmural seguindo-se a esclerose numa fase crónica (Edgell & Jennette, 2002).

A arterite de Takayasu é mais frequente na Ásia mas ocorre em todo o mundo. Os pacientes são jovens, tendo início da doença nas primeiras três décadas de vida. Em contrapartida o início da arterite das células gigantes é rara antes dos 50 anos. A etiologia de ambas é desconhecida atribuindo-se uma causa infecciosa ou de autoimunidade. Na arterite de Takayasu é frequente o envolvimento do arco aórtico, sendo por vezes designada como “síndrome do arco aórtico”. Há diminuição da corrente sanguínea secundária ao estreitamento das principais artérias das extremidades. Esta arterite tem duas fases clínicas: inicia-se com sintomas constitucionais (febre, fraqueza, anorexia, mal-estar geral, emagrecimento, suores noturnos) e artralguas, seguindo-se, depois de um intervalo de vários meses ou anos, uma fase vaso-oclusiva com manifestações de estreitamento e oclusão arterial (Edgell & Jennette, 2002). O envolvimento renal é frequente (Jennette & Falk, 2005).

A arterite de células gigantes ou arterite temporal afecta principalmente os ramos extra-cranianos da artéria carótida. A presença de polimialgia reumática suporta o diagnóstico da arterite temporal, e o envolvimento renal é frequente (Jennette & Falk, 2005). É mais prevalente em caucasianos, especialmente na

Europa do norte. A arterite temporal envolve geralmente múltiplas artérias do pescoço e da cabeça, mas pode afectar artérias de qualquer parte do corpo, podendo cingir-se a apenas um órgão como o útero ou mama. O sintoma mais comum é a cefaleia, tendo 50% dos casos inflamação da artéria temporal com rigidez, nodularidade e diminuição do pulso. Outros sintomas incluem claudicação da mandíbula, disfunção da língua, otalgia, surdez, cegueira, claudicação intermitente das extremidades superiores e inferiores, fenómeno de Raynaud e diminuição ou ausência de pulso das extremidades superiores e inferiores. A polimialgia reumática é caracterizada por dor e rigidez do pescoço, músculos proximais dos ombros e anca (Edgell & Jennette, 2002). A idade do paciente e a presença de polimialgia reumática são os melhores critérios de diferenciação da arterite de células gigantes e arterite de Takayasu (Jennette & Falk, 2005). A restrição do envolvimento das artérias com alto índice de elastina, a acumulação da inflamação em torno de fragmentos de elastina e a fagocitose de elementos de elastina pelos macrófagos sugerem que a arterite de células gigantes resulta de uma resposta autoimune à elastina. Tem-se identificado a presença de *Chlamydia pneumoniae* em biopsias da artéria temporal podendo sugerir que esta arterite resulta da inflamação crónica à infecção indolente por clamídia (Edgell & Jennette, 2002).

Vasculites de vasos de médio calibre

As vasculites de vasos de médio calibre restringem-se às artérias viscerais principais, como as artérias coronárias, hepática e mesentérica e os seus ramos. Assim a evidência do envolvimento de vasos mais pequenos do que artérias (arteríolas, capilares e vénulas), cuja manifestações são glomerulonefrite,

púrpura ou hemorragia pulmonar, descarta uma vasculite de vasos de médio calibre (Jennette & Falk, 2005). O envolvimento de pequenas artérias sobrepõe-se a algumas manifestações das vasculites de pequenos vasos, correspondentes ao seu envolvimento arterial. As duas principais categorias das vasculites de médio calibre são a poliartrite nodosa e a doença de Kawasaki (Edgell & Jennette, 2002). Ambas as entidades causam arterite necrozante aguda que pode ser complicada por trombose e hemorragia (Jennette & Falk, 2005).

O termo poliarterite nodosa tem sido usado de forma variável ao longo dos anos. As primeiras definições incluíam pacientes com envolvimento de vasos mais pequenos do que artérias, que hoje seriam diagnosticados com GW, SCS e PAM. No entanto hoje sabe-se que esses pacientes diferem significativamente nas manifestações clínicas, história natural de doença e mecanismos patológicos. A PAN apresenta pseudoaneurismas, que são uma erosão através da parede vascular para o tecido perivascular (Edgell & Jennette, 2002). Este foco necrótico predispõe a trombose e enfarto distal com risco de causar hemorragia maciça se houver erosão para a superfície de uma víscera. Na PAN ocorre necrose fibrinóide segmentar com destruição lítica do tecido vascular e perivascular e passagem de constituintes do plasma, incluindo proteínas da coagulação. O sistema de coagulação é activado e forma-se fibrinas na zona de necrose, produzindo, histologicamente, um material acidofílico fibrinóide (Jennette & Falk, 2005). As manifestações clínicas da PA incluem dor ou fraqueza muscular, neuropatia periférica, nódulos cutâneos, ulceração, gangrena periférica e enfarto do miocárdio. A etiologia e patogenia é desconhecida. Alguns casos parecem ser

mediados por imunocomplexos secundários a infecção por hepatite B ou *Streptococcus* (Edgell & Jennette, 2002). É importante referir, no entanto, que a maior parte das vasculites mediadas por imunocomplexos manifesta-se por vasculite de pequenos vasos.

A arterite necrozante de Kawasaki manifesta-se como uma doença febril aguda em crianças com menos de 5 anos de idade. A presença da síndrome dos gânglios linfáticos mucocutâneos distingue a doença de Kawasaki da poliarterite nodosa. A doença de Kawasaki caracteriza-se por febre, exantema maculopapular difuso, inflamação difusa das mucosas, adenomegalia, edema das extremidades, eritema palmar e da planta dos pés e descamação das pontas dos dedos. A doença pode afectar as artérias coronárias, sendo a causa mais frequente de enfarto do miocárdio em crianças. A etiologia e patogenia não estão provadas, tendo sido apontado uma origem infecciosa. A patogenia tem sido atribuída aos anticorpos antiendoteliais, que foram demonstrados na circulação de pacientes (Edgell & Jennette, 2002).

Vasculites de pequenos vasos

As vasculites de pequenos vasos incluem as vasculites mediadas por imunocomplexos, como a púrpura de Henoch-Schönlein e a vasculite crioglobulinémica. Incluem outras que não têm evidência de acumulação de imunoglobulinas na parede vascular (vasculites pauci-ímmunes) e normalmente estão associadas aos ANCA (Edgell & Jennette, 2002), e ainda as vasculites associadas ao anticorpo anti-GBM. Todas estas vasculites partilham sinais e sintomas de dano nos pequenos vasos, no entanto a frequência do envolvimento varia nas diferentes doenças. O envolvimento renal e pulmonar é mais frequente

nas vasculites associadas aos ANCA, enquanto o envolvimento renal e dérmico (síndrome cutâneo-renal) é mais comum nas vasculites por imunocomplexos. O envolvimento cutâneo nas vasculites de pequenos vasos manifesta-se normalmente na forma de púrpura devido a venulite, mas ocasionalmente é mais nodular ou necrozante secundária a arterite ou inflamação granulomatosa. As lesões nodulares cutâneas, assim como as neuropatias, dor abdominal e sintomas musculo-esqueléticos também podem ser causados por vasculite dos vasos de médio calibre, havendo sobreposição de sintomas com esta última. Porém as vasculites de pequenos vasos diferem das de vasos de médio calibre pelas manifestações de envolvimento dos vasos mais pequenos do que as artérias, como a glomerulonefrite, púrpura ou capilarite alveolar, como já foi referido (Jennette & Falk, 2005). A lesão aguda característica é a inflamação rica em polimorfonucleares com leucocitoclasia, hemorragia e alteração fibrinóide.

A púrpura de Henoch-Schönlein é a vasculite mais frequente em crianças, pode porém manifestar-se em qualquer idade. As manifestações clínicas incluem púrpura com uma combinação variável de artralguas, dor abdominal e nefrite, sinais que podem caracterizar qualquer tipo de vasculite de pequenos vasos. Assim o diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein implica investigação adicional para a identificação de depósito de imunocomplexos de IgA em capilares, venulas ou arteríolas da pele ou dos rins. Na biopsia de pele encontra-se o padrão típico de venulite, a angeíte leucocitoclástica dérmica, que é uma lesão não específica podendo ser um componente de qualquer tipo de vasculite de pequenos vasos (Jennette & Falk, 2005). As artérias são raramente envolvidas. O início e exacerbação das manifestações clínicas normalmente são

precedidos de infecção do tracto respiratório superior. A infecção, em vez de ser um factor etiológico, pode ser um factor sinérgico que aumenta a intensidade da vasculite mediada por imunocomplexos. A activação da via alterna do complemento pode ser um evento determinante na patogenia da púrpura de Henoch-Schönlein uma vez que se trata da via efectiva dos imunocomplexos IgA. A etiologia desta vasculite ainda não foi claramente definida; a fonte dos antigénios patogénicos pode ser o tracto digestivo ou respiratório ou ainda alimentar (Edgell & Jennette, 2002).

A vasculite crioglobulinémica é por definição acompanhada de crioglobulinémia, que são imunocomplexos que precipitam do plasma a uma temperatura de 4°C e redissolvem a 37°C. São classificados em tipo I, composto por IgM monoclonais, tipo II, composto por um misto de factor reumatoide monoclonal ligado a imunoglobulinas policlonais (normalmente IgG), e tipo III, composto por imunoglobulinas policlonais e imunocomplexos. Histologicamente a vasculite crioglobulinémica assemelha-se a outras vasculites de pequenos vasos, com angeíte leucocitoclástica. No entanto, imunohistologicamente tem depósitos imunes de IgG e IgM na parede vascular, o que a distingue da púrpura de Henoch-Schönlein e da poliangeíte microscópica (que não tem imunocomplexos). A crioglobulinémia pode ser induzida por doenças autoimunes e na resposta a infecções, por exemplo a infecção por hepatite C é um causa frequente de vasculite crioglobulinémica.

As vasculites associadas aos ANCA, ou vasculites pauci-imunes incluem, como já foi referido, a poliangeíte microscópica, a granulomatose de Wegener e a síndrome de Churg-Strauss. A associação frequente com os ANCA circulantes,

faz deste um marcador diagnóstico útil, apesar do seu papel não estar completamente clarificado, Estas vasculites são caracterizadas por vasculite necrozante afectando principalmente os capilares (capilares alveolares e glomerulares), vénulas (vénulas pós-capilares dérmicas) e arteríolas e pequenas artérias (pequenas artérias epineurais e viscerais). Através da microscopia óptica as vasculites associadas aos ANCA não podem ser claramente distinguidas das vasculites por imunocomplexos, no entanto a imunohistologia difere as duas demonstrando imunocomplexos nas segundas. A presença de inflamação granulomatosa necrozante, mais frequentemente no tracto respiratório, distingue a GW da PAM. A presença de eosinofilia e história de asma separa a SCS da GW e da PAM.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Definição e contextualização histórica

A Síndrome de Churg Strauss (SCS), também conhecida como Angeíte Granulomatosa Alérgica, é uma entidade nosológica auto-imune rara (Barros et al., 2005). Trata-se de uma vasculite necrozante que envolve os pequenos vasos dos pulmões, coração, tracto gastrointestinal, pele, nervos periféricos e, menos frequentemente, dos rins. A doença tem normalmente associados síndromes alérgicas como asma, sinusite e rinite e apresenta-se com eosinofilia. Tem características comuns com outras vasculites de pequenos e médios vasos, nomeadamente a Granulomatose de Wegener (GW) e Poliartrite Nodosa (PAN) (Abril et al., 2003). A SCS foi primeiramente descrita em 1951 pelos patologistas Churg e Strauss, reportando a doença em 12 casos de autópsia de pacientes que tinham falecido de asma severa e em dois pacientes com características uniformes, diferenciando esta síndrome da PAN (Churg & Strauss, 1951); todos os pacientes tinham febre, hipereosinofilia e um multifalência orgânica, nomeadamente insuficiência cardíaca, neuropatia periférica, insuficiência renal assim como envolvimento da pele e do tracto gastrointestinal. Churg e Straus basearam o diagnóstico da síndrome em critérios clínicos (asma, eosinofilia, febre e vasculite com envolvimento multiorgânico) e principalmente em critérios anatomopatológicos (Rolla et al., 2007). Inicialmente a síndrome foi designada como Angeíte Alérgica e Granulomatose Alérgica. Mais tarde Rose & Spencer (Rose & Spencer, 1957), reportaram 32 casos semelhantes aos descritos por Churg e Strauss, porém estavam inseridos numa amostra de 111 doentes diagnosticados com PAN. Os 32 doentes tinham significativamente uma

frequência maior de eosinofilia periférica e nos tecidos, com necrose extravascular e granulomas em contraste com os doentes com PAN clássica. A síndrome já tinha sido descrita em 1939 por Rackermann & Greene (Rackerman & Greene, 1939), em pacientes com asma, eosinofilia e PAN, sem no entanto ser considerada uma entidade separada e diferente da PAN. Os critérios descritos por Churg e Strauss, baseados principalmente em séries post-mortem não poderiam servir hoje como guia diagnóstico na prática clínica. Assim, Lanham *et al.* propuseram um diagnóstico com base em manifestações clínicas, apontando os sinais de vasculite em um ou mais órgãos em pacientes com alto risco de desenvolver a síndrome, ou seja, asmáticos com rinosinusite e eosinofilia (Lanham *et al.*, 1984), (Rolla *et al.*, 2007). Critérios de diagnóstico, clinicamente baseados, foram definidos em 1990 pela American College of Rheumatology (ACR) (Masi *et al.*, 1990) e, mais tarde pela Chapel Hill Consensus Conference (CHCC), com critérios mais próximos de Churg e Strauss (Jennette *et al.*, 1994), (Lilly *et al.*, 2002), que estão abaixo apresentados. Guillevin *et al.* (Guillevin *et al.*, 1999), (Abril *et al.*, 2003), publicaram em 1999 os dados de 96 pacientes diagnosticados com SCS entre 1965 e 1995, constituindo a maior amostra de doentes com SCS até a presente data, apesar de nem todos os pacientes cumprirem os critérios anatomopatológicos da doença. Recentemente, Watts *et al.* formularam um algoritmo de definição da síndrome a partir dos critérios da ACR e de Lanham, com a intenção de resolver alguns conflitos na definição de pacientes com SCS (Watt *et al.*, 2007).

Todas estas definições não têm o objectivo diagnóstico mas pretendem distinguir as formas individuais das vasculites (Rolla *et al.*, 2007). Um diagnóstico

preciso e exacto requer normalmente a integração de diferentes informações que inclui os sintomas e sinais clínicos, doenças associadas, a distribuição vascular, o padrão histológico da inflamação, as características imunopatológicas e achados serológicos (Jennette & Falk, 2005).

Epidemiologia

Incidência e prevalência das vasculites e SCS nas diferentes partes do mundo

Tabela 2 – Incidência do Síndrome de Churg-Strauss na Europa (por milhão de Habitantes)

Noruega	0,5
Reino Unido	4,2
Alemanha (Norte e Sul)	1,0
Espanha	0,9

Adaptado de Watts *et al.*, 2004

Watts *et al.* compilaram em 2004 todos os principais estudos epidemiológicos realizados até aí sobre as VSP. A maior parte dos estudos epidemiológicos

abordam as VSP em conjunto, havendo poucos estudos exclusivos à SCS. Por outro lado, e segundo estes autores, até recentemente pouco se sabia acerca da incidência e prevalência das vasculites, no entanto os estudos epidemiológicos têm aumentado nos últimos 15 anos, principalmente na Europa (Watts *et al.*, 2005). A maioria dos dados sobre a incidência e prevalência das VSP vem de estudos do Reino Unido, Espanha, França, Noruega, Suécia e Alemanha (Tabela 1 e 2) (Watts *et al.*, 2005). Este estudos mostram uma grande variação na incidência e prevalência entre as diferentes regiões, o que poderia revelar que a síndrome seria mais comuns em algumas regiões. No entanto há factores que justificam estas diferenças, como a intensidade de procura dos casos e a abrangência da abordagem ao caso, que por sua vez, se prendem com o facto de existirem várias classificações para a doença.

Deste modo, até os anos 80 o termo Poliartrite Nodosa era usado para descrever qualquer forma de vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos (Watts et al., 2005). Os primeiros estudos epidemiológicos sobre a SCS ocorreram em 1974, onde 30 casos de SCS foram diagnosticados na Mayo

Tabela 3 – Prevalência do Síndrome de Churg Strauss na Europa (por milhão de Habitantes)			
	Data	População	Nº. de Casos
Noruega	1998	467 964	-
Reino Unido	2000	429 000	38
Alemanha (Norte e Sul)	1994	875 983	9
Suécia	1995	287 479	7
França	2002	1 093 515	11

Adaptado de Watts *et al.*, 2004

Clinic com incidência estimada em 0,3 a 4,0 por milhão de habitantes por ano (Chumbley, L., 1977). Entre 1989 e 2003 38 novos casos de SCS foram diagnosticados em Norwich, na Inglaterra, dando uma estimativa de 4,2 por milhão de habitantes (Watts et al., 2005). Um estudo com uma população maior na Alemanha concluiu uma incidência mais baixa de 1 por milhão de habitantes.

A maior parte da população estudada na Europa foi composta predominantemente por indivíduos da raça caucasiana. Um estudo recente na França acerca da prevalência das VSP utilizou uma população multiétnica da área urbana e reportou que as VSP são duas vezes mais prevalentes nos descendentes europeus do que nos não-europeus, sendo estes provenientes do Maghreb, África Sub-sariana, Ásia e Caraíbas, correspondendo a 28% da população. Falta informação de outras partes do mundo, o que se pode dever também aos diferentes critérios diagnósticos utilizados. Por exemplo no Japão

90% dos pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva e 79-93% dos pacientes com vasculite, têm positividade para os ANCA-MPO, podendo indicar casos de VSP. No Alasca um estudo anterior aos critérios da ACR reportou 77 casos por milhão de habitantes de PAN, que por terem usado a classificação antiga, poderia conter outros tipos de vasculites sistémicas, entre as quais, a SCS.

Em conclusão, na Europa há razoável informação consistente sugerindo que a incidência das VSP estão estáveis. Falta, porém, informação nas restantes regiões do mundo e das populações não-caucasianas, o que necessita de correcção urgente (Watts et al., 2005). A incidência do SCS é de 0,5 a 4,2 por milhão segundo os vários estudos europeus. A síndrome é mais rara do que a WG, tendo uma incidência semelhante à poliangeíte microscópica (Abril et al., 2003).

Incidência segundo idade e sexo

A SCS ocorre entre os 14 e 75 anos de idade, com um pico de incidência aos 50 anos (Chumbley, L., 1977), (Guillevin et al., 1999), (Louthrenoo et al., 1999), (Masi et al., 1990). Alguns casos de SCS foram identificados numa população pediátrica, em criança desde os 4 anos de idade (Louthrenoo et al., 1999). Os estudos dividem-se entre a ausência de diferença entre os géneros e a predominância do sexo masculino (Chumbley, L., 1977), (Abu-Shakra et al., 1994).

Factores ambientais

As vasculites são doenças com provável base genética no entanto desencadeadas por factores ambientais (Tarvaert et al., 1998). Watts et al. salienta que a variação geográfica na incidência das vasculites pode reflectir uma influência ambiental e reportou vários factores ambientais no desenvolvimento de vasculites: sílica, hidrocarbonos, fumos inalados, infecções, fármacos, atopia, vacinação e procedimentos de desensibilização e agricultura (Watts et al., 2005).

Relativamente às infecções, Tidman *et al.*, referenciado por Watts *et al.* (2005), demonstraram uma flutuação na incidência das vasculites com positividade para os ANCA (entres as quais, a SCS), com picos em cada 3-4 anos entre 1975 e 1995, o que poderia ter como explicação um pico de incidência infecciosa. No entanto, outros estudos não encontraram correlação directa entre as VSP e infecções (Watts et al., 2005).

As VSP foram associadas à exposição de sílica, nomeadamente, quartz, granito, grés, poeira de grãos de cereais. Foram descritos casos clínicos desde 1960 de pacientes com silicose pulmonar que manifestavam ANCA, demonstrando a associação desta doença com vasculites sistémicas. Os componentes da sílica têm um efeito adjuvante pronunciado nas respostas imunes, sendo estimuladores potentes dos linfócitos, monócitos e macrófagos (Tarvaert et al., 1998). E ainda Watts *et al.* documentou num estudo de caso, com 16 casos de SCS comparados com controlos da comunidade, uma *odds ratio* de 5,0 (95% IC. 1,3-23,5) para a exposição de sílica (Watts et al., 2000). Quatro outros estudos, de Gregorini *et al.*, Nuys *et al.*, Stratta *et al.* e Hogan *et*

al., referenciados por Watts *et al.* (2005), encontraram uma associação significativa entre as vasculites sistémicas de pequenos vasos e a exposição de sílica. No estudo de Hogan *et al.*, a exposição à poeira de sílica foi relatada em 46% dos pacientes com vasculite de pequenos vasos associada aos ANCA, com *odds ratio* de 4,4 vezes superior nestes pacientes do que no controlo (95% IC: 1.36-13) (Watts *et al.*, 2005).

O vapor de metais pesados foram associados a vasculites pulmonares em trabalhadores russos, no entanto o estudo epidemiológico de caso-controlo de Lane *et al.* (2005) não encontrou relação entre exposição ocupacional de metais e VSP (Watts *et al.*, 2005).

Em relação aos factores ambientais da agricultura (colheita e animais domésticos) Lane *et al.* não encontrou relação com a SCS, com um *odds ratio* não significativo de 2,1 (95% IC 0,7-9,1) (Lane *et al.*, 2003).

Associação da SCC e fármacos e com procedimentos de dessensibilização alérgica

A natureza da vasculite relacionada com fármacos pode diferenciar do tipo idiopático. Um grande número de fármacos foram associados a vasculites de hipersensibilidade. Os mais reportados são: propiltiouracilo e hidralazina e, menos comumente associados, penicilamine, minociclina, metamizol, carbimazol, tiamazol, sulfasalazina, fenitoína e alopurinol. Em relação ao propiltiouracilo, o número de vasculites relacionadas tem aumentado, principalmente nas vasculites ANCA-MPO (Watts *et al.*, 2005). Também foi relatada a associação com vacinas de dessensibilização (Barros *et al.*, 2005).

Os inibidores dos leucotrienos, nomeadamente o zafirlucaste, montelukaste e pranlucaste, utilizados no tratamento da asma, têm sido relacionados de forma crescente ao início da SCS. Esta associação foi amplamente discutida desde 1998, quando Whechsler *et al.* reportaram o desenvolvimento de SCS em pacientes com asma tratados com zafirlucaste (Noth *et al.*, 2003). O início do quadro clínico compatível com SCS acontece 2 dias a 12 meses depois do início da terapia com o inibidor dos leucotrienos (Cuchacovich *et al.*, 2007), tendo um factor tempo-dependente. Para o montelukaste estimou-se uma incidência de 60 casos em 350000 pacientes expostos ao tratamento. A patogénese da SCS associada aos inibidores dos leucotrienos não foi estabelecida (Cuchacovich *et al.*, 2007). Uma explicação tem sido aceite: a introdução de inibidores dos leucotrienos num paciente com asma resistente permite um melhor controlo da asma que resulta na diminuição ou interrupção da corticoterapia, o que pode revelar uma SCS antes mascarada pelos corticoesteróides (Lilly *et al.*, 2002).

SCC e Atopia

A resposta alérgica a um alergénio externo pode ter um papel importante na etiologia das vasculites sistémicas e principalmente na SCS (Cuadrado *et al.*, 1994). Os pacientes com SCS têm significativamente mais asma e reacções alérgicas cutâneas e alimentares, revelando um terreno atópico (Watts *et al.*, 2005). Cuadrado *et al.* (1994) avaliou 60 doentes com vasculites sistémicas e os seus familiares, comparando-os com 2 grupos de controlo; verificou uma maior prevalência de alergia no grupo estudado, assim como uma maior prevalência de alergia nos familiares dos doentes com vasculites sistémicas (Cuadrado *et al.*, 1994).

Por outro lado, no estudo de 1980 de Phanupak & Kohler, pacientes que agora poderia ser classificados com a SCS foram fortemente associados aos tratamentos de dessensibilização das alergias associadas a IgE (6/20 pacientes).

Fisiopatologia

Nos últimos anos tem-se aumentado o conhecimento acerca da patogenia da SCS (Rolla et al., 2007). No entanto a etiologia exacta ainda é desconhecida.

Asma e atopia estão intimamente ligadas à síndrome e ambas estão associadas a eosinofilia (Noth et al., 2003), (Abril et al., 2003), (Barros et al., 2005). Alguns estudos sugerem um efeito patológico directo da infiltração eosinofílica nos diferentes tecidos (Abril et al., 2003), tendo-se encontrado em biopsias de amostras de pacientes com SCS, um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos com formação de granulomas no tecido conjuntivo e nas paredes vasculares (Noth et al., 2003). Estudos apontam que os eosinófilos têm sobrevivida prolongada, desenvolvendo um papel importante na patogenia da síndrome (Mitsuyama et al., 2007), devido aos seus efeitos pró-inflamatórios e citotóxicos (Martin et al., 1999).

Um agente infeccioso ou antigénio estranho ao organismo, que pode ser inalado, pode iniciar uma inflamação alérgica num indivíduo com predisponibilidade genética, resultando em rinosinusite e asma. Seguidamente há um aumento da eosinofilia plasmática, com formação de pneumonia eosinofílica infiltrativa ou gastroenterite. Como já foi explicado, a inflamação vascular resulta da adesão ao endotélio e da activação leucocitária, que causa uma vasculite necrosante consequente em diferentes sistemas, especialmente nos pulmões, coração, sistema nervoso periférico, pele e tracto gastrointestinal.

Uma vasculite necrosante com alterações fibrinoides surge nos vasos de pequeno calibre (Noth et al., 2003).

48-66% dos pacientes têm positividade para autoanticorpos anti-mieloperoxidase (MPO-ANCA), o que atribui um papel importante destes autoanticorpos na patogenia. Rolla *et al.* (2007) sugerem, no entanto, que o papel dos ANCA e dos eosinófilos podem ser orquestradas pelos linfócitos T. Importa compreender cada um dos intervenientes da patogenia na SCS.

Papel dos linfócitos T

Os linfócitos T desenvolvem um papel crucial na regulação das respostas imunes (Goldsby et al., 2003). Uma falha no controlo da actividade das células T pode resultar numa sequela indesejada, como a inflamação crónica e a doença autoimune (Lamprecht, 2005), ambos processos envolvidos na SCS. São vários os indícios do envolvimento das células T na patogenia da SCS (Rolla et al., 2007). Em primeiro lugar, o facto de se encontrar quantidades abundantes de células T nas lesões vasculíticas e granulomatosas, e um maior número de linfócitos T CD4⁺ CD8⁺ do que de eosinófilos na biopsia neuronal num estudo baseado nos achados clinicopatológicos da neuropatia associada a SCS, sugerindo o dano das artérias epineurais mediado pelas células T (Noth et al., 2003). Em segundo lugar, um estudo que compara a formação *in vitro* de linhagens de células T policlonais de doentes da SCS com doentes de GW e com controlos saudáveis, demonstrou uma predominância da produção de citocinas de respostas do tipo Th₂, nomeadamente das IL-4 e IL-13, podendo assim explicar a eosinofilia (Kiene et al., 2001). As mesmas células Th₂ mostraram libertar quantidades significativas de INF- γ , que pode estar

relacionado com a formação dos granulomas. Em terceiro lugar, a terapia imunossupressiva direccionada contra os linfócitos é eficaz na SCS. E ainda as células Th parecem desempenhar um papel na produção de autoanticorpos. Por fim, a inalação de alérgenos, a vacinação, os fármacos, a dessensibilização e/ou a infecções implicados no início de alguns casos de SCS podem indicar a activação dos linfócitos por meio da estimulação de antígeno ou superantígeno (SAGs) (Rolla et al., 2007).

Em relação aos mecanismos implicados, Kiene *et al.* (2001) e Lamprecht (2005) sugerem que os linfócitos T apresentam um fenotipo alterado nas vasculites associadas aos ANCA. O dano localiza-se na molécula CD95 envolvida na indução da apoptose dos linfócitos, causando expansão dos linfócitos T e proliferação secundária dos eosinófilos (Rolla et al., 2007). A activação dos linfócitos T é feita por sua vez pela secreção de IL-2 devido ao aumento plasmático da concentração de proteína catiónica eosinofílica e trombosmodulina solúvel, originárias da activação dos eosinófilos e do dano endotelial respectivamente. Kiene *et al.* (2001) demonstraram que o receptor solúvel da IL-2 (sIL-2R) é um marcador plasmático para a SCS.

Foi ainda reportado um aumento do nível de IL-5 do plasma e do líquido broncoalveolar. Uma alteração na apoptose dos eosinófilos pode estar na base do mecanismo patológico da SCS, esta conclusão baseia-se no sucesso do tratamento com interferão- α em pacientes com síndrome hipereosinofílica idiopática (Kiene et al., 2001).

Rolla *et al.* (2001) propõem um modelo explicativo para a contribuição dos linfócitos T na patogenia da SCS (Figura 1):

- Inicialmente há estimulação dos superantígenos de linfócitos T portadores receptores específicos $V\beta$ (TCR), resultando numa expansão policlonal das família $V\beta$ encontrados principalmente em linfócitos $CD8^+$ com um fenótipo de memória tardia.
- Cada família $CD8^+ / V\beta$ resulta da proliferação de células T portadoras do mesmo receptor TCR (o que foi detectado por análise do rearranjo TCR).
- Segue-se uma diminuição da deleção de células T.
- A expansão oligoclonal também pode acontecer pela estimulação por antígeno (encontrado em pacientes com SCS por imunoscopia).
- As população expandidas de $CD8^+ / V\beta$ tem memória efectora (TEM) ou um fenotipo diferenciado. Assim enquanto as células T estão aumentadas depois de uma infecção viral aguda, uma exposição antigénica crónica desencadeia uma mudança selectiva para células TEM (células T efectora-memória), que são dotadas da capacidade de invadir os tecidos periféricos dos locais de inflamação.
- Em conclusão as células TEM- $CD8^+ / V\beta$ são células dirigidas para antígenos que infiltram órgãos-alvo e participam na cascata inflamatória das lesões vasculíticas e granulomatosas.

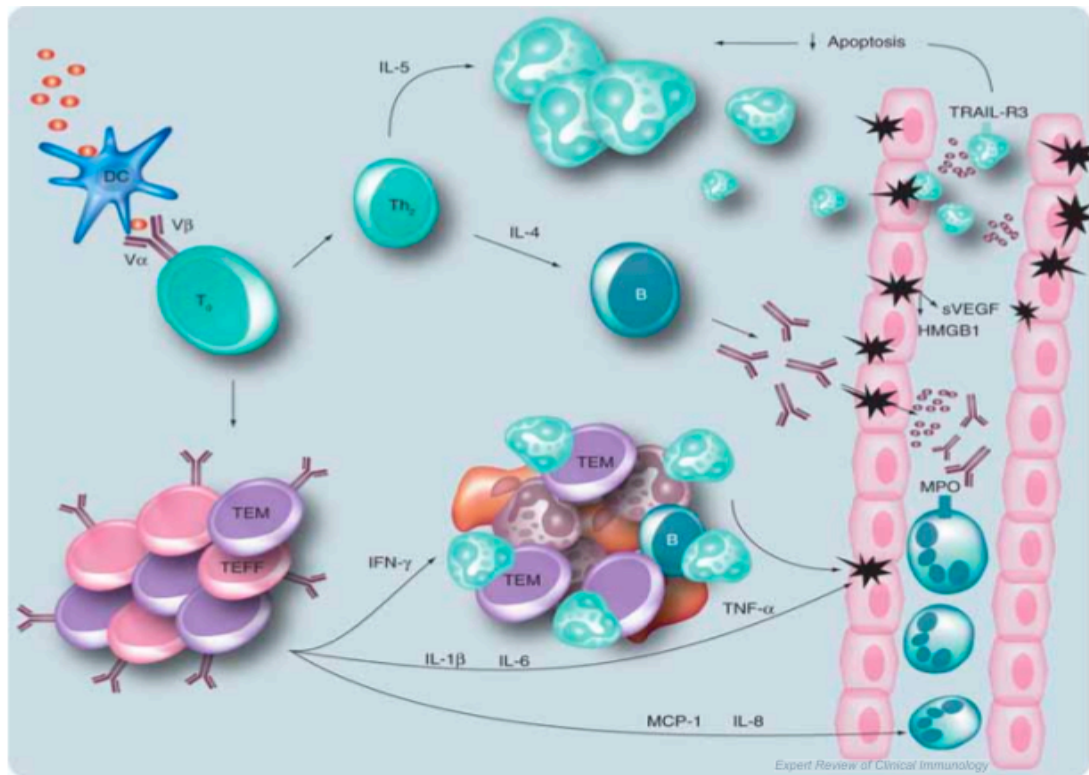


Figura 1: As citocinas dos linfócitos Th₂ promovem a eosinofilia. O IFN-γ, que promovem, por sua vez, a formação de granulomas. A lesão vascular depende da citotoxicidade mediada por células T, ANCA e eosinófilos. Legenda: DC-células dendríticas, HMGB-proteína de alta mobilidade do grupo 1; TEFF - célula T diferenciada; TEM - célula T efectora-memória; TRAIL - ligando indutor de apoptose relacionado com o factor de necrose tumoral. (Rolla et al., 2007).

Eosinófilos e Eosinofilia

Os eosinófilos foram considerados células finais envolvidas na protecção do hospedeiro contra os parasitas. Entretanto novas linhas de evidência alteraram esta perspectiva, mostrando que os eosinófilos são leucócitos pleiotrópicos multifuncionais envolvidos na iniciação e propagação de diversas respostas inflamatórias, assim como moduladores da imunidade inata e adaptativa (Rothenberg & Hogan, 2006).

Os eosinófilos são produzidos na medula óssea a partir de células estaminais pluripotentes sob a regulação do factor de transcrição GATA-1 e das IL-3, IL-5 e do factor estimulador da colónia de granulócitos-macrófagos (GM-

CSF). Os eosinófilos são regulados pelos linfócitos T helper tipo 2 (T_H2) que secretam IL-4, IL-5 e IL-13 (Rothenberg, 2008). A citocina IL-5 promove especificamente o desenvolvimento e a diferenciação terminal dos eosinófilos e é principalmente responsável por aumentos da eosinofiloiose (Weller, 2005), e pela libertação dos eosinófilos da medula óssea para a circulação sanguínea, afectando a sua sobrevivência. As citocinas IL-4 e IL-13 induzem o recrutamento e expressão de moléculas de adesão do endotélio que se ligam às integrinas β_1 e β_2 no eosinófilo. Induzem também as citocinas activas dos eosinófilos como as eotaxinas (Rothenberg & Hogan, 2006). Depois da maturação na medula óssea, os eosinófilos circulam na corrente sanguínea durante 1 dia antes de serem atraídos para os tecidos alvo através de processos complexos que incluem adesão, diapedese e quimiotaxia; nos tecidos eles sofrem apoptose a não ser que factores de sobrevivência estejam presentes. Assim os eosinófilos são principalmente células de permanência tecidual, sendo encontrados nos tecidos com uma interface epitelial mucosa, incluindo as vias respiratórias gastrointestinais e genitourinárias baixas (Weller, 2005).

Estes leucócitos têm um tamanho semelhante aos neutrófilos mas com um núcleo bilobado e são morfologicamente caracterizados pelos seus grânulos citoplasmáticos, que são específicos, e contêm proteínas catiónicas específicas dos eosinófilos. Estas proteínas catiónicas dos grânulos, ligam-se aos corantes ácidos, como a eosina advindo daí a sua designação, e são responsáveis não só pelas propriedades tintoriais como por muitas das suas propriedades funcionais (Weller, 2005). As quatro proteínas catiónicas são a proteína básica principal (MBP-1 e MBP-2), a eosinofiloperoxidase (EPO), a proteína catiónica eosinofílica

(ECP) e a neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN) (Weller, 2005), (Rothenberg, 2008). As MBP, EPO e ECP têm efeitos citotóxicos em vários tecidos a partir de concentrações similares às encontradas nos fluidos biológicos de pacientes com eosinofilia. As ECP e EDN pertencem a superfamília ribonuclease A e possuem actividade antiviral. A ECP pode inserir poros nas membranas das células alvo, o que pode facilitar a entrada de moléculas tóxicas. A MBP aumenta directamente a reactividade dos músculos lisos, causando disfunção dos receptores vagais muscarínicos M_2 , processo que contribui para hiperresponsividade brônquica associada a asma, esta proteína também desencadeia a desgranulação dos mastócitos e basófilos (Weller, 2005). Os grânulos também contêm reservas pré-formadas de muitas citocinas. Por outro lado a activação de eosinófilos através da ligação aos receptores de citocinas, imunoglobulinas e complemento pode levar a formação de uma vasta gama de citocinas: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TGF- α/β , TNF- α , proteínas inflamatórias dos macrófagos e eotoxinas, o que indica que os eosinófilos podem modular múltiplos aspectos das respostas imunes (Rothenberg & Hogan, 2006). Os eosinófilos podem ainda actuar como células apresentadoras de antígeno aos linfócitos T, e podem gerar grandes quantidades de leucotrieno C_4 (LTC_4), que por sua vez interage no aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco e são potentes estimuladores da contracção do músculo liso (Rothenberg, 2008). Um outro componente importante dos eosinófilos que não é derivado de grânulos específicos é a proteína que forma os cristais bipiramidais de Charcot-Leyden, frequentemente encontrados na expectoração, fezes e tecidos como um sinal das doenças relacionadas com os eosinófilos (Weller, 2005).

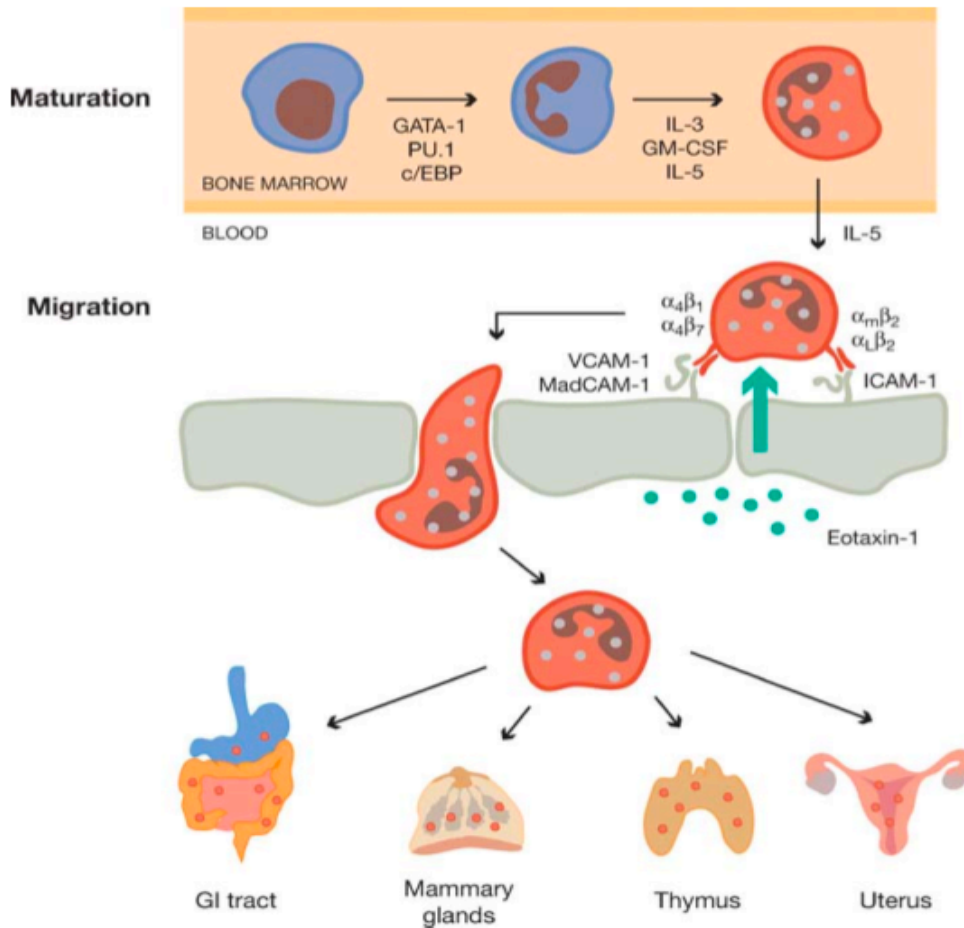


Figura 2 – representação esquemática da maturação e diferenciação dos eosinófilos. (Rothenberg & Hogan, 2006).

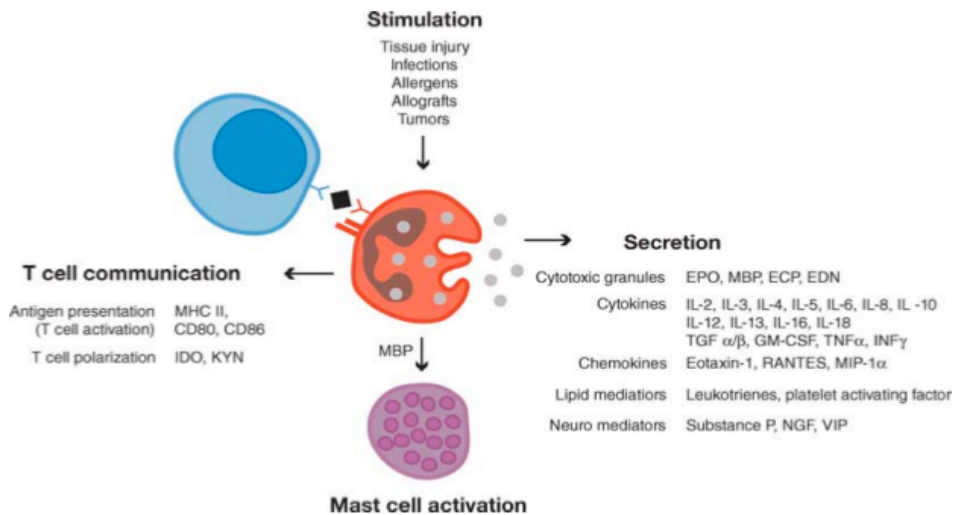


Figura 3 – Representação esquemática do eosinófilo e seus efeitos multifuncionais. (Rothenberg & Hogan, 2006).

Na SCS, os mecanismos patogénicos dos eosinófilos não foram completamente elucidados. Análises da biopsia de tecidos de pacientes com SCS revelaram a presença de um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos com formação de granulomas no tecido conjuntivo e na parede dos vasos. Os eosinófilos podem causar dano tecidual libertando um conjunto de produtos tóxicos, como a ECP (Noth et al., 2003), (Mitsuyama et al., 2007). Foram encontradas grandes quantidades da ECP nos granulomas e lesões necróticas de amostras post-mortem em um estudo imunocitoquímico com Anticorpo monoclonal EG2 (Tai et al., 1984). No mesmo estudo foram identificados muitos eosinófilos activados e em desgranulação no tecido vascular e perivascular das secções estudadas, estando presumivelmente em migração para os granulomas. Assim, como as ECP têm uma capacidade considerável de causar dano tecidual e celular, os produtos dos grânulos dos eosinófilos foram considerados como participantes da formação das lesões encontradas na SCS (Tai et al., 1984).

Por outro lado, a sobrevida prolongada dos eosinófilos tem um papel importante na patogenia da SCS (Matsuyama et al., 2007). Importa compreender alguns mecanismos envolvidos no aumento da sobrevida dos eosinófilos. A migração dos eosinófilos aos tecidos específicos é a característica que distingue a patogenia da SCS. Esta migração leva os investigadores a considerar que a interação entre as moléculas de superfície dos eosinófilos e os componentes no microambiente dos tecidos-alvo tem um papel importante na sobrevivência destas células. Assim, a fibronectina (componente da matrix extracelular) e moléculas de adesão como a ICAM-1 e VCAM-1 podem prolongar a sobrevida

dos eosinófilos através da interacção com os seus receptores (integrinas) (Anwar et al. 1993), (Chihara et al, 2000). Recentemente foi demonstrado que o receptor do domínio da discodéina 1 (DDR1), activado pelo colagénio, tem um efeito antiapoptótico nos eosinófilos (Matsuyama et al., 2007). O DDR1 é um receptor tirosinoquinase dependente, presente na membrana basal, que é expresso de modo constitutivo nos pulmões, rins, cólon e em tumores com origem epitelial, e pode ser expresso nos eosinófilos (Matsuyama et al., 2007). A activação do DDR1 induz a fosforilação do Bcl-2 nos eosinófilos de pacientes com SCS. A Bcl-2 pode, por sua vez, aumentar a sobrevivência em resposta a vários estímulos apoptóticos bloqueando a libertação mitocondrial de citocromo c. Outro estudo demonstrou haver uma expressão aumentada do receptor TRAIL 3 nos eosinófilos de pacientes com SCS, que é um receptor membro da superfamília do factor de necrose tumoral que actua como um receptor antiapoptótico (Matsuyama et al., 2007).

Eosinofilia existe quando a contagem de eosinófilos no sangue periférico excede os 400 eosinófilos/ μ l. As síndromes eosinofílicas são um grupo heterogéneo de doenças que envolvem eosinofilia, que é definida como uma acumulação de eosinófilos no sangue periférico ou tecidos ou em ambos. Estas doenças estão apresentadas na tabela 4. A causa mais comum de eosinofilia no mundo é a infecção por helmintas, que afecta centenas de milhares de pessoas em todo o mundo. A causa mais frequente nos países industrializados é a doença atópica, afectando 10 a 30% da população. As alterações hipereosinofílicas, como a SCS são raras. A verdadeira síndrome hipereosinofílica idiopática afecta apenas 4000 a 5000 pessoas no mundo.

Outras síndromes como as alterações gastrointestinais associadas à eosinofilia são mais comuns, com uma incidência de aproximadamente 1 em 10000.

Tabela 4 – Doenças Associadas a Eosinofilia
<p>Doenças Alérgicas Doenças atópicas (febre do feno, asma, eczema, doença do soro, vasculite alérgica) Reacções alérgicas à farmacos (iodetos, ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, nitrofurantoína, penicilinas e cefalosporinas)</p>
<p>Doenças Infecciosas Infestação parasitária (principalmente helmintas) Infecções fúngicas específicas (aspergilose broncopulmonar alérgica, coccidioidomicose) Outras infecções infrequentes (vírus da imunodeficiência humana e o vírus da leucemia T humana-1)</p>
<p>Distúrbios hematológicos e Neoplásicos Síndrome de hipereosinofilia Leucemia mielógena crónica Doença de Hodgkin Cancro do pulmão, estômago, pâncreas, ovário e útero Micoose fungóide</p>
<p>Doenças com envolvimento de órgãos específicos Doenças da pele e do tecido subcutâneo (urticária, pênfigo vulgar, celulite eosinofílica/Síndrome de Well, angioedema episódico com eosinofilia) Doenças pulmonares (pneumonias eosinofílicas, asma pneumonia intersticial idiopática, Granulomatose das células de Langerhans) Doenças gastrointestinais (gastroenterite eosinofílica) Doenças neurológicas (meningite eosinofílica) Doenças reumatológicas (síndrome de Churg Strauss e fasceíte eosinofílica) Cardiopatias (fibrose endomiocárdica) Doenças renais (nefrite intersticial induzida por medicamentos, cistite eosinofílica)</p>
<p>Reacções Imunológicas Doenças de deficiência imune específica (síndrome de hiperimmunoglobulina E, síndrome de Omenn) Rejeição à transplante: pulmão, rim, fígado</p>
<p>Endócrinas Hipo-supra-renalismo (doença de Addison, hemorragia supra-renal)</p>
<p>Outras Doença aterotrombótica Irritação de superfícies serosas (causada pela diálise peritoneal, por exemplo) Hereditárias</p>
<p>Adaptado de Weller, 2005 in Cecil Tratado de Medicina Interna; com informações de Holland & Gallin, 2006.</p>

ANCA

Os ANCA são encontrados no plasma em 48-66% dos pacientes com SCS. Tendo em conta que um terço dos pacientes não têm esses autoanticorpos, acredita-se que estes não constituem uma causa primária da síndrome, no entanto podem fazer parte integral da condição inflamatória que caracteriza a SCS (Noth et al., 2003).

Dois padrões principais são reconhecidos na imunofluorescência usando neutrófilos fixados em álcool como substratos, eles são o ANCA citoplasmático ou cANCA e o ANCA perinuclear ou pANCA, que fixa com imunofluorescência em torno do núcleo. Os ANCA são identificados por imunofluorescência, através pelo método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). O principal alvo para os p-ANCA é a protease mieloperoxidase. A maior parte dos paciente com SCS com presença de ANCA tem positividade para os anticorpos anti-mieloperoxidase (MPO) (DeRemee, 2002).

Estudos apontam que os ANCA são mais do que espectadores inocentes ou do que um fenómeno colateral (DeRemee, 2002). Os ANCA causam, ou pelo menos facilitam, a activação neutrofilica, a adesão às células endoteliais e a destruição endotelial. Esses autoanticorpos podem activar os neutrófilos e monócitos marcados por citocinas, o que envolve a ligação de Fab2 aos antígenos dos ANCA na superfície dos neutrófilos e o acoplamento do receptor Fc dos imunocomplexos-ANCA no micro-ambiente leucocitário. Uma vez activados pelos ANCA, os neutrófilos causam apoptose e necrose das células endoteliais. O complexo ANCA-IgG é capaz de induzir os neutrófilos enquanto

deslizam na superfície vascular no processo de adesão através das integrinas beta-2.

Genética

A SCS é uma doença principalmente da idade adulta, assim o início tardio de uma doença autoimune indica que uma anormalidade genética associada é subtil (Lamprecht, 2005).

O HLA-DRB4 foi demonstrado ser um factor de risco genético para o desenvolvimento da SCS. A expressão do alelo HLA-DRB1*07 está mais elevada nos pacientes com SCS 27,1% em relação os 13,3% na população controlo, odds ratio de 2,42 (95%, IC 1,47-3,99). Assim o gene HLA-DRB4, presente nos sujeitos portadores dos alelos HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07 ou HLA-DRB1*09, é mais frequente nos pacientes com SCS do que na população controlo 38,5% em relação 20,1%, odds ratio 2,49 (95%, IC 1,58-3,09). Este gene é um factor de risco no desenvolvimento da síndrome e parece aumentar as manifestações de vasculite na doença. Em contrapartida a frequência do gene HLA-DRB3 está diminuída nos pacientes com SCS, apenas 35,4% versus 50,4% no controlo, odds ratio 0,54 (95%, IC 0,35-0,84) (Vaglio et al., 2007).

Manifestações Clínicas

A história natural da síndrome divide-se tipicamente em três fases que se sobrepõem (Barros et al., 2005). Uma fase prodrómica é comum, é a mais longa e pode durar anos. Esta surge entre a segunda e terceira décadas de vida e caracteriza-se por sintomas obstrutivos da via aérea que estão primariamente relacionados com inflamação do tracto respiratório superior e inferior, cursando

nomeadamente com atopia, rinite alérgica, sinusite e asma (Abril et al., 2003). A asma é de aparecimento na idade adulta, com sintomas inicialmente moderados que se vão agravando progressivamente e podem ser refratários ao tratamento (Cordier & Cottin, 2005), 77% dos pacientes requerem corticoesteróides para o controlo da asma (Abril et al., 2003). Metade dos pacientes experimentam melhoria dos episódios asmáticos ou até mesmo remissão dos sintomas antes de desenvolverem os sintomas de vasculite, como reportado no artigo original por Churg e Strauss (Churg & Strauss, 1951), no entanto, ela persiste em 80% dos pacientes depois do tratamento ou remissão da doença (Noth et al., 2003). A asma pode preceder os sintomas de vasculite numa média de 3 a 9 anos, até 30 anos (Churg & Strauss, 1951), (Chumbley, L., 1977), (Abril et al., 2003), (Cordier & Cottin, 2005), os sintomas principais são tosse, pieira e dispneia. Rinite alérgica foi reportada em 70% dos casos (Chumbley, L., 1977). Rinossinusite recorrente foi reportada em 61% dos pacientes (Cordier & Cottin, 2005), pólipos nasais também podem ocorrer nesta primeira fase da doença (Abril et al., 2003) e podem temporariamente preceder o aparecimento da asma (King, 2008).

A segunda fase é marcada pela eosinofilia no sangue periférico e pode ter envolvimento orgânico adicional. Assim, infiltrados eosinofílicos podem ocorrer nos pulmões e tracto gastrointestinal, resultando em pneumonite ou síndrome de Löffler ou ainda numa gastroenterite eosinofílica (Abril et al., 2003). Ainda na segunda fase podem surgir sintomas constitucionais como emagrecimento e febre (Lanham et al., 1984), (Abril et al., 2003). A gastroenterite eosinofílica apresenta-se com dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, podendo cursar

com hemorragia gastrointestinal e acompanha-se com uma contagem dos eosinófilos superior a 1500/ μ l (Lanham et al., 1984), (Abril et al., 2003).

Na terceira fase estão presentes sinais e sintomas de vasculite sistémica. Aqui os sintomas constitucionais são mais frequentes, como emagrecimento e febre. Pode haver também poliartralgia migratória ou sinovite franca em até 20% dos casos, mialgias são comuns (Chumbley, L., 1977). Nesta fase vários sistemas podem estar envolvidos, há no entanto preferência pelos sistemas respiratório, nervoso e pele.

A doença neurológica é uma das características principais, ocorrendo em 50 a 75% dos pacientes (Abril et al., 2003). O mais frequente é o envolvimento do sistema nervoso periférico (DeRemee, 2002). A vasculite no SCS envolve tipicamente os *vasa vasorum* dos nervos periféricos (Abril et al., 2003), resultando em mononeurite multiplex, que se não tratada pode progredir para polineuropatia simétrica ou assimétrica (King, 2008). Os pacientes podem desenvolver fraqueza repentina, com queda do pé ou do punho, juntamente com défices sensoriais com distribuição de um ou mais nervos distais (Abril et al., 2003). Uma neuropatia periférica difusa pode ser encontrada frequentemente, sendo um dos critérios reconhecidos pela ACR (Masi et al., 1990).

A doença do sistema nervoso central é menos frequente e normalmente ocorre numa fase mais tardia do que a doença do sistema nervoso periférico, correspondendo a 25% dos casos com envolvimento neurológico (Abril et al., 2003), (Moore & Calabrese, 1994). Outros sintomas neurológicos são cefaleias, podendo indicar meningite asséptica, alteração do comportamento como declínio cognitivo, confusão e alterações afectivas ou psicóticas (Moore & Calabrese,

1994). O envolvimento do SNC, é a segunda causa de morte na SCS, principalmente devido a enfarto ou hemorragia. Manifestações neurológicas menos comuns incluem radiculopatias, envolvimento dos pares craneanos e neurite óptica. A asma precede o envolvimento neurológico (Sehgal et al., 1995). Apesar de muitas manifestações da SCS serem reversíveis com o tratamento, a lesão isquémica dos nervos pode ser permanente assim como o envolvimento do sistema nervoso central, causando morbidade significativa e incapacidade funcional (Abril et al., 2003).

Dois terços dos pacientes tem envolvimento cutâneo, podendo ser a primeira manifestação da doença. Os achados no exame objectivo são púrpura, petéquias, nódulos cutâneos, urticária ou ulcerações principalmente das extremidades inferiores. Os achados histológicos principais são granuloma alérgico e vasculite leucocitoclástica (DeRemee, 2002), (Abril et al., 2003).

A maior parte dos pacientes com envolvimento gastrointestinal são sintomáticos. O envolvimento gastrointestinal pode resultar em dor abdominal com gastroenterite ou numa variedade de manifestações como abdómen agudo, massas nos quadrantes inferiores, colecistite, hemorragia e perfuração intestinal (Abril et al., 2003). Foi detectada isquémia mesentérica com achados típicos de vasculite na angiografia, o que confirma que a SCS também envolve os vasos de calibre médio (Guillevin et al., 1999).

O envolvimento cardíaco ocorre em 20% dos paciente e é a maior causa de mortalidade na SCS, sendo responsável por 50% das mortes (Travis, 1996), (DeRemee, 2002). Apresenta-se principalmente na forma de insuficiência cardíaca causada por miocardite, podendo estar associada a pericardite e/ou

hipertensão arterial. Arterite coronária eosinofílica foi descrita num estudo *postmortem* de pacientes que faleceram repentinamente (Abril et al., 2003). Enfarto do miocárdio, pericardite constrictiva, cardiomiopatia restritiva e arritmias foram menos reportados (Abril et al., 2003).

O infiltrado pulmonar na radiografia do tórax ocorre em 37 a 72% (Cordier & Cottin, 2005) dos pacientes nesta fase, sendo mais frequente na periferia dos campos pulmonares (Abril et al., 2003). O infiltrado está normalmente presente na apresentação da doença e consiste habitualmente em opacidades alveolares pouco definidas, algumas vezes migratórias, transitórias e de densidade variável. Ao contrário da GW as imagens de cavitação são excepcionais (Cordier & Cottin, 2005). Derrame pleural de pequena quantidade e paralisia do nervo frénico podem estar presentes (Abril et al., 2003), (Cordier & Cottin, 2005). Áreas de opacificação parenquimatosa podem ser vistas na tomografia computadorizada torácica. Achados menos frequentes são nódulos pulmonares centrolobulares, espessamento da parede brônquica e do septo interlobular, bronquiectasias, adenopatias mediastínicas ou hilares, derrame pleural ou derrame pericárdico (Cordier & Cottin, 2005). Hemorragia e hemoptises, secundárias a capilarite alveolar são pouco frequentes, mas graves, colocando a vida em risco (Abril et al., 2003).

O envolvimento renal e insuficiência renal é menos frequente do que nas outras vasculites de pequenos vasos (DeRemee, 2002). Pode haver evidência laboratorial do doença renal, com hematúria microscópica e microproteinúria, mas a progressão para a insuficiência renal é rara (Abril et al., 2003).

Manifestações oculares são raras e pode ser neurite óptica isquémica causando amaurose (Solans et al., 2001).

Foram descritas manifestações otológicas que consistem em mastoidite e hipoacusia que são reversíveis com o tratamento (Abril et al., 2003).

Outras manifestações incluem a simulação de uma mastite carcinomatosa (Sabaté et al., 2005).

A vasculite raramente ocorre durante a gravidez, provavelmente pela sua raridade e por se manifestar frequentemente na quinta década de vida. Foi reportada a remissão dos sintomas durante a gravidez, mas a manifestação da SCS durante a gestação está associada a mau prognóstico fetal (Solans et al., 2001).

Uma fase pós vasculítica pode ser considerada, associada a persistência da asma e rinite (Travis, 1996).

Achados Anatomopatológicos

Dois achados são muito sugestivos, independentemente do órgão envolvido, vasculite necrozante e granulomas necrozantes extravasculares, normalmente com infiltrado eosinofílico (também denominado granulomas alérgicos). Os granulomas têm um centro formado por eosinófilos envolvidos por histiócitos em paliçada e células gigantes multinucleadas (Churg & Strauss, 1951). Esta característica não é no entanto patognomónica da SCS, não estando presente em todos os pacientes (Abril et al., 2003), no entanto a presença de eosinófilos nos tecidos extravasculares é muito específico para SCS (Masi et al., 1990). Nas descrições de Churg e Strauss (1951) os achados mais frequentes foram tumefacções nodulares ao longo de pequenas artérias de vários órgãos,

estas características vasculares são acompanhadas por enfarto, hemorragia e cicatrizes nos órgãos afectados. Vasculite granulomatosa ou não granulomatosa são encontradas em pequenos vasos e vénulas.

Churg e Strauss (1951) descreveram alterações vasculares nos pulmões consistindo no aumento da espessura dos vasos sanguíneos e diminuição do seu lúmen e oclusão ocasional por trombos. As alterações microscópicas pulmonares mais características incluem bronquite asmática (hialinização da membrana basal, aumento da secreção de muco e infiltrado eosinofílico nas paredes dos brônquios), pneumonia eosinofílica (espaços alveolares preenchidos com eosinófilos, macrófagos e células gigantes multinucleadas, podendo-se encontrar cristais de Charcot-Leyden, microabscessos eosinofílicos, infiltrado inflamatório intersticial, restante arquitectura pulmonar intacta) e granulomas extravasculares (Churg & Strauss, 1951), (Abril et al., 2003), (Cordier & Cottin, 2005). Pode ser encontrado vasculite granulomatosa ou eosinofílica transmural nos vasos de médio calibre (Abril et al., 2003). Existem ainda zonas de fibrose (Churg & Strauss, 1951).

Biopsia dos nervos periféricos mostra vasculite necrozante epineural em 54 a 63% dos casos (Guillevin et al., 1999), com infiltrado linfocitário e de macrófagos. Não se verifica com frequência um infiltrado eosinofílico proeminente, este porém pode estar localizado na zona externa da adventícia (Hattori et al., 1999).

Os achados gastrointestinais incluem enterocolite eosinofílica difusa com vasculite granulomatosa ou necrozante (Abril et al., 2003).

As lesões cutâneas da SCS foram classificadas histologicamente em 3 categorias: granulomas extravasculares, vasculite leucocitoclástica e poliarterite nodosa cutânea. O granuloma extravascular e a vasculite leucocitoclástica são as lesões mais frequentes. Mais do que um padrão histológico pode ser encontrado no mesmo paciente (Abril et al., 2003). Churg e Strauss (1951) descreveram lesões granulomatosas confluentes em nódulos cutâneos, com necrose do colagénio e reacção com células gigantes e eosinófilos, mais tarde denominadas granulomas de Churg-Strauss. Inicialmente a presença destas lesões foram consideradas como patognomónicas da SCS, mas hoje sabe-se que também podem estar presentes noutras vasculites (GW e PAN), doenças autoimunes (lupus eritematoso sistémico e artrite reumatoide) e em processos infecciosos e hematológicos (Abril et al., 2003).

Os achados cardíacos mais frequentes são pericardite eosinofílica, miocardite eosinofílica e arterite coronária granulomatosa (Jennette & Falk, 2005).

Foram descritas lesões renais: glomerulonefrite segmentar focal, ocasionalmente com formação em crescente, menos frequentemente, proliferação mesangeal, esclerose glomerular, nefrite intersticial eosinofílica, vasculite e granulomas extravasculares (Churg & Strauss, 1951), (Jennette & Falk, 2005).

Diagnóstico

O diagnóstico da SCS tem sido baseado nos critérios do consenso American College of Rheumatology de 1990 (Masi et al., 1990), e de Lanham et al. (1984). Estes critérios foram recentemente validados pelo consenso realizado

por Watts *et al.* (2007) no sentido de criar um algoritmo para facilitar a classificação das vasculites associadas aos ANCA.

Lanham *et al.* (1984) propuseram três critérios diagnósticos: asma, eosinofilia superior a 1500/ μ l e, vasculite sistémica de dois ou mais órgãos extrapulmonares.

Os critérios da ACR foram desenvolvidos a partir da comparação de 20 pacientes com o diagnóstico de SCS com 787 pacientes controlos com outras formas de vasculite e demonstraram para a SCS uma especificidade de 99,7% e uma sensibilidade de 85% (Masi *et al.*, 1990). O diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss deve ser colocado na presença de 4 dos seguintes 6 critérios (Masi *et al.*, 1990):

- Asma;
- Eosinofilia superior a 10% na contagem celular no sangue periférico;
- Mononeuropatia (incluindo a multiplex) ou polineuropatia;
- Infiltrado pulmonar migratório na radiografia do tórax;
- Alteração dos seios paranasais;
- Biopsia contendo um vaso sanguíneo com eosinófilos extravasculares.

A ACR também elaborou um algoritmo de classificação baseado em 3 critérios, que atingem uma sensibilidade mais alta, de 95% e uma especificidade semelhante, de 99,2%. Neste algoritmo, o diagnóstico de SCS deve ser colocado perante um indivíduo com asma, eosinofilia superior a 10% e história documentada de outra alergia além da asma ou sensibilidade farmacológica.

Assim o diagnóstico para a SCS é clínico, mas a biopsia do órgão afectado (pulmão, pele ou nervos periféricos) deve ser efectuada para documentar as características patológicas da doença (DeRemee, 2002), (Noth et al., 2003). Os achados histológicos clássicos, vasculite necrozante, infiltrado eosinofílico e granulomas extravasculares só são encontrados numa minoria de pacientes e não são patognomónicos da doença (Lanham et al., 1984).

Para além destes critérios a SCS foi associada com a presença de ANCA em 48-66% dos casos (Abril et al., 2003), (Guillevin et al., 1999), (Sinico et al, 2005), e destes o padrão perinuclear (pANCA) foi encontrado em 74,3%. O padrão citoplasmático também pode ser encontrado, apesar de ser raro (8,6% dos pacientes com positividade para os ANCA). Os anticorpos anti-mieloperoxidase são frequentemente encontrados. A positividade para os ANCA foi associada a uma maior prevalência de capilarite glomerular e alveolar.

Outras alterações laboratoriais incluem: anemia normocromica, normocítica; leucocitose; elevação da velocidade de sedimentação e da PCR; nível elevado de IgE; complexos imunes circulantes, hipergamaglobulinemia e possível positividade para o factor reumatoide em títulos baixos (King, 2008).

O lavado broncoalveolar revela uma alta percentagem de eosinófilos, normalmente superior a 33%, no entanto este achado não é específico para a SCS, podendo surgir nas formas idiopáticas das pneumonias eosinofílicas (King, 2008).

Em relação aos achados radiográficos, Barros *et al.* (2005) fizeram uma revisão retrospectiva em 12 anos e chegaram a conclusão que são diversificados e ocorrem em 27 a 93% dos pacientes, os infiltrados pulmonares

antecedem sinais de vasculite sistêmica em 40% dos casos. As manifestações mais comuns são as consolidações algodonosas periféricas, multifocais e bilaterais, presente em 67% dos pacientes. Outros achados encontrados foram: opacidades alveolares migratórias em 75% dos pacientes, sem uma distribuição lobar ou segmentar específica, infiltrados intersticiais bibasais, linhas septais, infiltrados reticulares e micronudulares difusos, espessamento brônquico, nódulos de tamanhos variados, reforço hilar e aumento mediastinal, cavitações e, em menor número de casos, derrame pleural bilateral em 10% dos casos (que tende a ser eosinofílico).

Em relação a tomografia computadorizada do tórax Choi *et al.* (2000) mostraram 100% de anormalidades enquanto Worthy *et al.* (1998) mostraram 88%, sendo esta diferença atribuída a critérios diagnósticos para a síndrome (Barros *et al.*, 2005). As alterações mais encontradas na TC torácica foram: infiltrado intersticial algodonososo difuso em vidro fosco circundados por nódulos centro-lobulares (<5mm) em 89% dos casos, com possibilidade de distribuição subpleural (69%), achados que sugerem vasculite seguida de necrose hemorrágica; espessamento brônquico, arteriolar e dos septos interlobulares; achados de comprometimento cardíaco, como derrame pericárdico (Cordier & Cottin, 2005); consolidação pleural lobular, associada a infiltrado intersticial e aumento do calibre vascular (37%) (Barros *et al.*, 2005). Barros *et al.* (2005) referem que o único achado que pode distinguir a SCS de outros infiltrados eosinofílicos na TC é o espessamento brônquico, uma vez que é observado com frequência em pacientes com asma.

Nas provas funcionais respiratórias pode-se encontrar um padrão obstrutivo compatível com asma.

Prognóstico

Antes da introdução do tratamento a mortalidade atingia os 50% nos três meses a seguir ao diagnóstico da vasculite (Chumbley, L., 1977), (Masi et al., 1990). A introdução precoce do tratamento imunossupressor é efectivo (Keogh & Specks, 2003). Com a introdução dos corticoesteróides o prognóstico da SCS é geralmente bom, tendo melhorado para 90% de sobrevida em um ano após o diagnóstico, 62 a 75% em 5 anos e 50% em 7 anos (Chumbley, L., 1977), (Abril et al., 2003). Recentemente um estudo prospectivo com 72 pacientes com SCS verificaram remissão da doença em 93% dos casos, com sobrevida de 100% aos 12 meses e 97% aos 5 anos (Ribi et al., 2008). O objectivo do tratamento é minimizar ou prevenir o dano orgânico irreversível e suprimir os sintomas activos da síndrome (Abril et al., 2003).

Assim o prognóstico depende directamente da lesão dos órgãos-alvo. Pacientes com pouco envolvimento orgânico respondem bem ao tratamento isolado com corticoesteróides sistémicos (Noth et al., 2003), aqueles que necessitam tratamento imunossupressor adicional são principalmente os pacientes com envolvimento orgânico e aqueles que respondem mal aos corticoesteróides isolados.

Guillevin *et al.* (1995 e 1999) identificaram factores que definem mau prognóstico e maior mortalidade em pacientes com SCS: doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatia), envolvimento gastrointestinal (perfurações, hemorragia, pancreatite, necrose), doença renal

(proteinúria superior a 1g/dia), envolvimento do sistema nervoso central, emagrecimento superior a 10% do peso corporal, idade superior a 50 anos. Guillevin *et al.* concluíram que o tratamento deve ser iniciado tendo em conta o envolvimento orgânico, assim pacientes com envolvimento ameaçador de vida devem receber corticoesteróides sistémicos e tratamento imunossupressor enquanto os pacientes com um quadro menos complicado tem boa remissão com corticoesteróides sistémicos isolados. Langford *et al.*, referenciados por Barros *et al.* (2005), referenciam um estudo prospectivo com 342 pacientes, onde relacionaram a uma maior mortalidade a presença de sintomas gastrointestinais e proteinúria. Num estudo de Lhote *et al.*, referenciados por Abril *et al.* (2003), 91% dos pacientes com a síndrome entraram em remissão, mas destes 26% recaíram nos primeiros 3 meses ou mais tarde, com um intervalo de 6 anos. A principal causa de morte foi atribuída à doença cardíaca, e os enfartos da artéria mesentérica logo a seguir (Guillevin *et al.*, 1999). Abu-Shakra *et al.* (1994), num estudo restropectivo, demonstraram que apenas 17% dos pacientes com SCS necessitaram de ciclofosfamida para o controlo da doença. Outros estudos mais recentes reportaram 22,9 a 35% de pacientes que necessitaram de outros imunossupressores para o controlo da doença (Ribi *et al.*, 2008). As reactivações aconteceram principalmente durante a diminuição dos corticoesteróides e foram menos frequentes depois do primeiro ano de tratamento.

A SCS tem um melhor prognóstico do que outras vasculites associadas aos ANCA (Keogh & Specks, 2003).

Tratamento

Os corticoesteróides são a base para o tratamento da SCS. Estes fármacos são normalmente suficientes para o tratamento dos pacientes que não têm envolvimento orgânico severo, onde devem ser aplicados como tratamento de primeira linha, sem adição de outro agente imunossupressor (Noth et al., 2003).

Como já foi referido, o tratamento da síndrome baseia-se no prognóstico do paciente, tendo sido proposto pelo *French Vasculitis Study Group* (Guillevin et al., 1995) uma escala de gravidade com 5 factores (Bosch et al., 2007): (1) insuficiência renal (nível de creatinina $>1,58$ mg/dl); (2) proteinúria >1 g/dia; (3) hemorragia gastrointestinal, perfuração, isquémia ou pancreatite; (4) envolvimento do SNC; e (5) cardiomiopatia. Cada item corresponde a 1 ponto e assim, três classes de gravidade são determinadas: 0, quando não há factores de gravidade presentes; 1, quando apenas um factor está presente; e 2, se estiverem presentes 2 factores de gravidade. O risco de mortalidade é alto se estiverem presentes um ou mais factores de gravidade. Assim esta escala é útil na decisão da primeira linha do tratamento.

Em todos os casos, o tratamento deve ser iniciado com altas doses de corticoesteróides, ou seja 1mg/kg/dia. Nos pacientes que apresentam 1 ou mais pontos na escala de gravidade a ciclofosfamida deve ser adicionada até induzir remissão (Bosch et al., 2007), deve ser administrada preferencialmente por via intravenosa 750/1000 mg/m² em infusão lenta cada 3 a 4 semanas, completando um total de 6 meses, ou pode ser administrada oralmente com dosagens de 1 a 3mg/kg/dia, porém pela via oral a incidência dos efeitos secundários é

significativamente mais alta. A associação da ciclofosfamida melhorou o prognóstico nos pacientes que apresentam sinais severos de vasculite.

Ribi *et al.* (2008) confirmaram num estudo recente com 72 pacientes onde compararam a administração de corticoesteróides isolados com associação a azatioprina ou a ciclofosfamida, que a remissão dos sintomas em pacientes sem factores de mau prognóstico é conseguida com o tratamento isolado de corticoesteróides sistémicos.

Se houver envolvimento multiorgânico agudo, é recomendado 1g de metilprednisolona durante 3 dias, seguida de 40-60 mg de prednisona diariamente, como foi referido (Noth *et al.*, 2003).

A duração do tratamento imunossupressor é controversa. Os estudos recentes não chegaram a uma conclusão. Alguns dados indirectos de ensaios randomizados indicam que o tratamento deve ser mantido pelo menos de 12 a 18 semanas (Bosch *et al.*, 2007). Outros autores consideram que o tratamento deve durar entre 6 a 18 semanas ou até o desaparecimento dos sintomas (King, 2008), com posterior diminuição progressiva até um ano (Noth *et al.*, 2003). Dados recentes indicam que ocorrem recaídas depois da interrupção da terapêutica (Slot, 2004). Apesar de ser aconselhável a descontinuação da terapêutica na ausência total de sinais clínicos de vasculite, uma rigorosa monitorização do doente deve ser feita para a detecção precoce de recaídas.

Como já foi referido, é frequente que os sintomas de asma continuem apesar do tratamento e mesmo depois da remissão da doença, sendo muitas vezes necessárias pequenas doses de corticoesteróides sistémicos em tratamento continuado para o controlo da asma (Noth *et al.*, 2003).

Existem complicações frequentemente relacionadas à corticoterapia, como a síndrome de Cushing iatrogénica, diabetes induzida por corticoesteróides, miopatia induzida por corticoesteróides, psicose devido a esteróides, osteoporose, necrose avascular, hemorragia gastrointestinal e complicações infecciosas (Noth et al., 2003). Os bifosfonados são os agentes preventivos mais efectivos contra a perda da densidade mineral óssea. Ajustes no tratamento podem ser feitos para minimizar os efeitos secundários da corticoterapia.

Durante o tratamento os pacientes devem ser acompanhados para a diminuição na gravidade dos sintomas da vasculite, da eosinofilia e dos marcadores da inflamação, incluindo a velocidade de sedimentação (Noth et al., 2003), (King, 2008). Os ANCA, apesar de serem marcadores da doença, não foi demonstrado que possam refletir a actividade da doença, não sendo válidos no acompanhamento da remissão em todos os pacientes. Na remissão dos sintomas, o infiltrado pulmonar nos exames radiográficos deve esbater-se.

O tratamento com ciclofosfamida também pode acarretar efeitos secundários importantes em 42% dos casos. Deve ser preconizada uma vigilância constante, com hemograma e sumária de urina, que podem detectar formas de mielossupressão e de hematúria (que ocorrem em 17 e 40% dos casos respectivamente), as quais podem evoluir para aplasia medular e neoplasia vesical (15%). A probabilidade de desenvolvimento de linfoma aumenta em onze vezes na população imunossuprimida com ciclofosfamida. A imunossupressão também pode causar infecções recorrentes. A infertilidade, principalmente relacionada ao sexo feminino pode ocorrer em 57% dos casos

(Barros et al., 2005). Portanto adquirida a remissão imediata, o melhor tratamento é aquele que menos efeitos deletérios causará ao paciente.

A azatioprina é uma alternativa, porém a sobrevida demonstrada foi muito semelhante à do grupo de pacientes tratados com a associação prednisona e ciclofosfamida (Barros et al., 2005).

Outros medicamentos foram reportados em estudos de casos com pacientes com vasculite associada a ANCA, no entanto falta suporte baseado em evidência para a sua utilização.

Vários estudos de casos reportaram sucesso com a administração de imunoglobulina humana, na dose de 400 mg/kg/dose em 5 dias mensalmente, indicada para os pacientes com neuropatia periférica e défice motor (Noth et al., 2003). O bloqueio na activação linfocitária, acção directa na cascata de coagulação e diminuição da reacção linfóide são efeitos que determinam o controlo da doença, principalmente no casos em que o tratamento combinado de corticoesteróides sistémicos e ciclofosfamida não foi eficaz. A resposta terapêutica pode atingir os 75% (Barros et al., 2005). No entanto não existem estudos randomizados com a imunoglobulina humana no tratamento da SCS.

A plasmaferese foi utilizada como adjuvante em paciente com dano renal acentuado, assim como com neuropatia periférica refratária ao tratamento com corticoesteróides (Guillevin & Pagnoux, 2003). A remoção de substâncias tóxicas como citocinas e autoanticorpos estabiliza a actividade do sistema reticuloendotelial e das células T, levando à estabilidade clínica da doença (Barros et al., 2005).

O micofenolato mofetil, um antimetabolito específico usado correntemente em transplantados renais e de fígado, tem sido testado com resultados de segurança terapêutica para as vasculites associadas aos ANCA. Num estudo de caso de SCS, tratado com micofenolato mofetil durante um ano e seis meses, associado a prednisona (25 mg/dia), houve boa resposta, com melhoria dos sintomas clínicos, nas provas funcionais respiratórias e normalização da eosinofilia periférica, aumentando a possibilidade da sua utilização no futuro (Barros et al., 2005).

Estudos têm sido realizados em relação ao papel das terapias biológicas em vasculites sistêmicas, revelando um grande potencial na utilização destas terapias, evitando muitos problemas relacionados com a toxicidade dos agentes citotóxicos (Chan et al., 2006).

O interferão alfa tem um potente efeito anti-viral, anti-tumoral e anti-inflamatório e foi usado no tratamento de SCS resistente com remissão completa em 25% e remissão parcial em 50% num estudo que aplicou este tratamento em 4 pacientes com SCS com envolvimento cardíaco refratário ao tratamento com corticoesteróides (Tatsis et al., 1998). Concluíram que pode ser um tratamento efectivo, parecendo exercer o seu efeito primário causando uma diminuição na contagem de eosinófilos no sangue periférico, o que acarreta uma diminuição da libertação de grânulos eosinofílicos, causando assim menos lesão tecidual (Tatsis et al., 1998).

Os inibidores de factor de necrose tumoral alfa também têm o seu papel nas formas graves ou refratárias. Um estudo recente com 32 pacientes utilizou o infliximab associado a corticoesteróides durante um ano com reinfusão a cada

seis semanas até a remissão completa, observando uma remissão de 88% e possibilidade de redução mais rápida da corticoterapia. A taxa de infecções recorrentes verificada foi de 20% (Langford & Sneller, 2003), inferior aos 42% de efeitos secundários verificados no tratamento com ciclofosfamida.

Outro estudo de caso descreveu o tratamento com anti-IgE (omalizumab), em pacientes com asma não alérgica e sintomas refratários à corticoterapia, e demonstrou uma melhoria da função pulmonar e diminuição da eosinofilia nos primeiros três meses de tratamento (Giavina-Bianchi et al., 2007). O omalizumab pode ter um efeito pró-apoptótico nos eosinófilos. São necessários mais estudos que verifiquem a segurança e eficácia deste tratamento.

Investigação deve clarificar e consolidar a evidência de novos imunossuppressores e agentes biológicos cuja utilização foi iniciada com sucesso, os novos agentes podem reduzir a taxa de reactivação da doença e aumentar a segurança. Novas moléculas biológicas, direccionadas contra aspectos patológicos específicos, estão sob investigação. Uma área de investigação tem sido o bloqueio de moléculas co-estimuladoras que intervêm na apresentação celular de antígeno (Bosch et al., 2007).

IV: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DO CASO CLÍNICO

ESTUDO DE CASO CLÍNICO

Os dados da História Clínica foram recolhidos através dos registos do processo clínico do doente. A história da doença actual e exame objectivo referem-se ao internamento do dia 19/08/2003.

Identificação

Nome: J. J. M. F.

Idade: 57 anos D.N.: 20/09/1951

Sexo: Masculino

Raça: Caucasiana

Estado Civil: Casado

Nacionalidade: Portuguesa

Naturalidade: Portuguesa

Residência: Freixedas - Guarda

Profissão: Reformado (ex-comerciante)

Data do Internamento no Centro Hospitalar Cova da Beira: 19/08/2003

Motivo do Internamento: Hemoptises abundantes e dispneia sibilante.

História da Doença Actual

Doente do sexo masculino, com 51 anos, ex-fumador (20 UMA) com episódios recorrentes e paroxísticos de dispneia sibilante associado a tosse produtiva de expectoração mucopurulenta com predomínio nocturno e cansaço para médios e pequenos esforços, motivando várias vezes o recurso ao serviço

de urgência entre 1993 e 2003. Há uma referência do agravamento da sintomatologia após o início da medicação com o Montelukaste, em 1999.

Em 10 de Julho de 2003 recorreu ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) por agravamento da sintomatologia no último mês, e um episódio de expectoração hemoptóica. Teve alta medicado com Deflazacorte e foi referenciado para a consulta de pneumologia.

Em 19 de Agosto de 2003 foi internado no Serviço de Pneumologia do CHCB por hemoptises abundantes e dispneia sibilante controladas com a medicação instituída. O doente negava toracalgia, febre, astenia, anorexia, emagrecimento e alterações cutâneas. Neste internamento foram realizados vários exames complementares de diagnóstico entre os quais biopsia pulmonar cirúrgica.

Antecedentes Pessoais

História Social

Doente residente em Freixedas, Guarda, numa habitação com electricidade e saneamento básico. Não há referência à posse de animais.

Escolaridade desconhecida. Reformado da profissão de comerciante.

Hábitos alimentares

Refere uma alimentação sem restrições e variada.

Desconhece-se os hábitos de café ou chá.

Hábitos alcoólicos

Desconhece-se os hábitos alcóolicos.

Hábitos tabágicos

20 UMA, cessou de fumar há 20 anos.

Hábitos toxicológicos

Nega o consumo de drogas.

Hábitos medicamentosos

Brisomax® 50/500 (Fluticasona + Salmeterol) 2id

Singulair® (Montelucaste) 1id

Ibustrin (Ibuprofeno)® 200 1id

Nimotop® (Nimodipina) 1id

Vitasma® (Meprobamato) 1id

Fluimicil® (Acetilcisteína) 600 1id

Imunizações

Em dia

História de Alergias

Sem alergias medicamentosas conhecidas.

Transfusões Sanguíneas

Nega transfusões.

Doenças e internamentos anteriores

Doenças da infância e do adulto:

Varicela e Sarampo na infância sem complicações ou sequelas.

Asma brônquica diagnosticada há 15 anos.

Pólipos nasais e polipectomia

Rinopansinusite

HTA diagnosticada em Janeiro de 2003.

AVC hemorrágico em Janeiro de 2003 com sequelas de hemiparésia esquerda.

Sem antecedentes de acidentes.

Antecedentes Familiares

Antecedentes familiares sem relevância.

Nega doenças familiares, nega casos de malignidade, nega familiares com patologia semelhante a sua.

Revisão por Órgãos e Sistemas

Geral: Saudável e boa força geral. Nega astenia, nega anorexia e emagrecimento. Nega alterações do sono.

Pele e Anexos: Nega prurido. Nega alterações da hidratação da pele e mucosas. Não refere alterações da cor, da textura e da distribuição pilosa. Nega alterações das unhas.

Cabeça: Nega cefaleias, nega tonturas. Nega traumatismos.

Olhos: Refere diminuição da acuidade visual, alteração da visão cromática, diplopia, traumatismos e inflamação ocular. Nega a utilização de óculos.

Ouvidos: Nega hipoacúsia. Nega acufenos, otorreia e otalgias.

Nariz e Seios Paranasais: Refere alguns episódios de obstrução nasal, rinorreia e prurido nasal. Refere rinosinusite. Nega epistaxis.

Boca, Dentes e Faringe: Nega extracções dentárias recentes. Nega odinofagia, aftas, disfagia, gengivorragias e secura da boca e da língua. Nega alterações da aparência da língua, nomeadamente tamanho, cor e superfície.

Pescoço: Nega cervicalgia, rigidez, massas, adenopatias, bócio, lesões supurativas, edema e limitação dos movimentos.

Sistema Respiratório: Ver história da doença actual.

Sistema Cardiovascular: Refere HTA. Nega dor retroesternal, ortopneia. Nega palpitações, tonturas, dispneia paroxística nocturna e lipotimia. Nega edemas, tromboflebites e veias varicosas. Refere cansaço para os médios e pequenos esforço.

Sistema Digestivo: Nega disfagia, dispepsia, náuseas, vómitos, regurgitação ou hematemeses. Nega obstipação, rectorragias e hemorróidas. Nega hematoquézias, melenas bem como tenesmo rectal ou flatulência.

Aparelho Genito-urinário: Nega alterações da cor da urina, disúria, poliúria, hematúria, ou nictúria. Nega dores lombares. Nega diminuição da libido e impotência.

Sistema Hematopoiético: Nega anemia diagnosticada e transfusões sanguíneas. Nega tendência para hemorragias e equimoses. Nega aumento do volume, dor, supuração e fístulas dos gânglios linfáticos.

Sistema Endócrino: Nega bócio, intolerância ao calor, intolerância ao frio, alteração brusca do peso, irritabilidade, alterações da pilosidade ou aumento da sudorese. Nega polidípsia, poliúria, polifagia.

Sistema Nervoso: Refere hemiparésia esquerda. Nega tonturas e cefaleias. Nega crises convulsivas e perda de conhecimento. Nega perturbações da

coordenação e do equilíbrio. Nega alterações das funções superiores: memória, linguagem, concentração.

Sistema Músculo-esquelético: Nega mialgias, refere diminuição dos membros superior e inferior esquerdo. Nega paralisias, fasciculações, tremores ou atrofas musculares. Nega artralgias articulação, rigidez articular e claudicação. Nega luxações, entorses e câibras nocturnas.

História Psiquiátrica: Nega alteração do humor com depressão ou ansiedade. Nega alteração do sono. Nega pesadelos, perdas de memória e estados confusionais.

Exame Objectivo

Estado Geral: Doente consciente, orientado no espaço e no tempo e colaborante. Bom estado geral e de nutrição.

Idade aparente inferior à idade real, tipo atlético.

Pele e mucosas coradas e hidratadas, sem prega cutânea.

Ausência de adenopatias generalizadas. Marcha sem alterações

Altura: 169 cm

Peso: 80 kg

IMC: 28

Sinais vitais: Saturação periférica de O₂ 93% em ar ambiente

Frequência Cardíaca: 78 bpm;

Pulso radial rítmico, regular e amplo;

TA: 150/90 mmHg (medida no braço direito, com o doente sentado e com esfignomanómetro automático);

Frequência Respiratória: 28 cpm

Cabeça:

Dimensões e conformação normal. Fácies expressiva, mímica facial conservada e concordante com o discurso verbal. Implantação pilosa de acordo com o sexo e raça. Seios perinasais dolorosos à palpação. Glândulas parótida e submaxilar não palpáveis.

Olhos: Cílios e supracílios sem alterações; pálpebras simétricas, sem alterações da motilidade. Escleróticas anictéricas; conjuntivas coradas e hidratadas; sem lacrimejo. Pupilas isocóricas e isorreactivas. Não se realizou fundoscopia.

Ouvidos: Pavilhões auriculares sem alterações na implantação. Orifício do canal auditivo externo sem alterações da configuração. Sem otorreia, otorragia e otalgia. Região mastoideia indolor à palpação. Não foi realizada otoscopia.

Nariz: pirâmide nasal com implantação mediana no maciço facial, sem alterações e aparentemente sem desvio do septo. Fossas nasais permeáveis, sem pólipos. Presença de rinorreia, sem epistáxis.

Boca: Lábios de cor normal; sem alterações das comissuras labiais. Orofaringe normal.

Cadeias Ganglionares: Sem adenomegalias occipitais, retroauriculares, pré-auriculares, submaxilares e submentonianas.

Pescoço: Simétrico. Sem alterações da forma, dimensões, mobilidade e tónus muscular. Coloração da pele sem alterações. Não se observa ingurgitamento jugular a 45°. Traqueia móvel e centrada; glândula tiroideia não palpável. Pulsos carotídeos simétricos; sem sopros. Não se palpam frémios

carotídeos nem massas anormais. Cadeias ganglionares cervicais superficiais e profundas e supraclaviculares sem adenomegalias.

Tórax

Inspeção: Tórax de conformação normal e simétrico. Pele sem icterícia nem cianose. Não se observam tumefacções nem trajectos fistulosos. Respiração polipneica sibilante, sem tiragem. Movimentos toraco-abdominais síncronos e simétricos. Movimentos do tórax simétricos, com boa expansibilidade torácica.

Palpação: As partes moles da parede torácica, cartilagens costais, costelas e esterno não são dolorosos à palpação. Não se palpam massas nem crepitações nestas estruturas. As vibrações vocais estão mantidas e simétricas.

No precórdio, choque da ponta palpável, sem pulsações acessórias nem frémitos.

Percussão: Som claro pulmonar mantido e área de macicez cardíaca na região pré-cordial.

Auscultação:

Auscultação pulmonar: campos pulmonares com murmúrio vesicular mantido e simétrico bilateralmente, sibilos bilaterais e apicocaudais.

Auscultação cardíaca: Sons cardíacos puros, rítmicos e sem sopros audíveis.

Abdómen

Inspeção: Abdómen plano, simétrico, sem sinais inflamatórios. Móvel com movimentos respiratórios e sem peristaltismo intestinal visível. Sem massas visíveis. Ausência de irregularidades nos contornos. Ausência de circulação

colateral, aranhas vasculares e estrias cutâneas. Distribuição pilosa normal. Cicatriz umbilical centrada, sem herniação ou sinais inflamatórios. Ausência de cicatrizes resultantes de intervenção cirúrgicas.

Auscultação: Ruídos hidro-aéreos mantidos. Sem sopros vasculares na área aórtica, renal, ilíaca e femural.

Percussão: Abdómen timpanizado, com área hepática ao nível da linha médio-clavicular, no rebordo costal direito, sem outras áreas de macicez acessórias. Murphy renal negativo.

Palpação: Abdómen mole e depressível, indolor e sem defesa à palpação superficial e profunda. Sem massas palpáveis. Fígado e baço aparentemente não palpáveis. Murphy vesicular negativo. Blumberg negativo.

Aparelho Génito-Urinário e Ano-Rectal: Não observados por falta de condições de privacidade. Não se efectuou toque rectal.

Membros

Membros Superiores: atrofia muscular e mobilidade reduzida do membro esquerdo. Ossos longos não dolorosos à palpação. Não se observam tumefacções, úlceras, rede venosa superficial nem pulsações anormais. Não se detectam edemas, cianose, sinais inflamatórios nem diferença de temperatura entre os membros. Sem hipocratismo digital nem alterações das unhas. Articulações com mobilidade mantida e sem deformações visíveis. Não se palpam pontos dolorosos, massas anormais ou adenomegalias. Pulsos radiais palpáveis nos pontos de eleição, rítmicos, amplos, regulares e simétricos.

Membros Inferiores: membro inferior esquerdo com atrofia muscular, diminuição do tónus muscular e redução da mobilidade. Ossos longos não

dolorosos à palpação. Ausência de artralgias. Não se observam úlceras, varises, nem pulsações anormais. Não se detectam cianose. Ausência de edemas periféricos. Sem hipocratismo digital ou alterações ungueais. Ausência de tumefacção, rigidez ou dor na articulação dos joelhos. Movimento normal das articulações do joelho. Pulsos femurais, popliteus e pediosos palpáveis nos pontos de eleição, rítmicos, amplos, regulares e simétricos.

Coluna Vertebral: Vertebrae alinhadas, não dolorosa à palpação, boa flexibilidade.

Exame Neurológico Sumário

Doente consciente, orientado no espaço e no tempo, sem alterações da fala.

Postura e marcha sem alterações.

Diminuição da força muscular e tónus no membro inferior esquerdo. Com atrofias dos músculos quadricípites. Sem movimentos involuntários, nomeadamente tremores, tiques, coreia, atetose, balismo, convulsões, mioclonias ou fasciculações. Reflexos bicipital, tricipital, radial, rotuliano e aquiliano diminuídos à esquerda. Sensibilidade táctil aparentemente mantida. Sensibilidade álgica, térmica e propioceptiva aparentemente mantidas.

Romberg normal. Prova do dedo-nariz com os olhos abertos e fechados normais.

Pares cranianos sem alterações. Sem sinais meníngeos.

Exames complementares de diagnóstico requisitados em consultas anteriores ao internamento

Tabela 5 - Hemograma do episódio de urgência e estudo no Serviço de Pneumologia em Julho		
	10/07/2003	30/07/2003
Leucócitos (/ml)	16500 ↑	12600 ↑
Neutrófilos (%/µl)	41/6700	55/7000
Linfócitos (%/µl)	15/2400	20/2500
Monócitos (%/µl)	6/1000	6/800
Eosinófilos (%/µl)	38/6300 ↑	18/2300 ↑
Basófilos (%/µl)	0,6/100	0,6/100
Hemoglobina (g/dl) / Hematócrito (%)	15,3/46,1	14,5/45
VGM (fL)	91,2	91,7
CHCM (g/dl)	33,2	32,3
Plaquetas (/ml)	276000	287000

Tabela 6 - Resultado da Electroforese de Proteínas	
	30/07/2003
Albumina (%/g/dl)	61/4,39
α1-globulina (%/g/dl)	3/0,22 ↑
α2-globulina (%/g/dl)	11,8/0,85 ↑
β-globulina (%/g/dl)	12,1/0,87
γ-globulina (%/g/dl)	12,1/0,87

Tabela 7 - Coagulação do estudo no Serviço de Pneumologia em Julho	
	30/07/2003
TP (seg/%)	13,5/110
INR	0,91
aPTT	27,1

Tabela 8 - Bioquímica do episódio de urgência e estudo no Serviço de Pneumologia em Julho

	10/07/2003	30/07/2003
PCR (mg/dl)	2,1 ↑	0,7 ↑
Glicose (mg/dl)	85	98
Ureia (mg/dl)	28	36
Creatinina (mg/dl)	1,1	1,0
GOT (AST) (UI/l)	17	20
GPT (ALT) (UI/l)	22	22
FA (UI/l)	-	192
Gama GT (UI/l)	-	37
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,8	0,9
LDH (UI/l)	489	341
CK	-	62
Sódio (mmol/l)	144	143
Potássio (mmol/l)	4,1	4,2

Tabela 9 - Imunidade Celular de 31/07/2003

C-ANCA	Negativo	Linfócitos Totais (/µl)	1900
P-ANCA	Positivo	CD19 (%/µl)	17/323
X-ANCA	Negativo	CD3 (%/µl)	56/1064
Ac anti-proteína3 (U/ml)	< 1,3	CD4 (%/µl)	26/494
Ac anti-mieloperoxidase (U/ml)	153,9 ↑↑	CD8 (%/µl)	28/532
		CD4/CD8	0,93

Tabela 10 - Estudo Alergológico

Ig E Total (UI/ml)	4489 ↑↑
Phadiatop	Positivo
Rast Gramíneas (gx1)	Positivo
Rast Ervas Daninhas (wx1)	Positivo
Rast Árvores (tx7)	Positivo
Rast D. Pteronyssinus	<0,35/Classe 0
Rast D. Farinae	<0,35/Classe 0
Rast Aspergillus	<0,35/Classe 0

Gasimetria (30/07/2003) com Insuficiência Respiratória parcial: PO₂ 67 mmHg e PCO₂ 39,8 mmHg, pH 7,45. EFR (30/07/2003): alteração ventilatória obstrutiva das pequenas vias aéreas sem resposta ao broncodilatador inalado: FVC: 97%, FEV1 90%, FEF 25-75% 46% e IT75%; DLCO normal.

Exames imagiológicos:

Radiografia do tórax de 12/06/2003: que mostrava infiltrado parahilar esquerdo com esboço de cavitação.

Radiografia do Tórax de 03/07/2003: opacidades com características alveolares na base esquerda e reforço hilar.

As radiografias mostram um infiltrado alveolar migratório.

TC torácica sem contraste de 13/6/2006: pequenos traços de fibrose a nível da língula, lobo médio e nos segmentos basais do LIE. Pequenas bronquiectasias no segmento basal posterior do LIE. Espessura parietal e calibre da traqueia e árvore brônquica normais. Sem adenopatias mediastínicas, nem derrame pleural.

Broncofibroscopia (31/07/2003): aspectos inflamatórios bilaterais, com apenas algumas secreções espessas purulentas à drenagem do brônquio do lobo superior esquerdo, no aspirado brônquico encontrou-se eosinófilos abundantes, a pesquisa de BAAR foi negativa.

Estudo Citológico		Populações Linfocitárias	
Células (/µl)	100	Linfócitos Totais (/µl)	16
Neutrófilos (%)	13	Pan T (%)	96
Eosinófilos (%)	2	T Helper (%)	51
Linfócitos (%)	16	T sup/cTox (%)	40
Monócitos (%)	0	Help/Suprs	1,28
Macrófagos (%)	69		

Biopsia transbrônquica (12/8/03) - Histologia HB: fragmento de parênquima pulmonar com arquitectura alveolar preservada com infiltrado inflamatório intersticial onde há alguns eosinófilos. Fragmento de brônquio muscular com infiltrado inflamatório inespecífico na lâmina própria.

Relatório citológico do aspirado brônquico: esfregaço com células brônquicas ciliadas reaccionais, células inflamatórias e PMN neutrófilo. Ausência de células neoplásicas.

Resumo

Doente do sexo masculino, com 51 anos, ex-fumador (20 UMA), internado no dia 19 de Agosto de 2003 por hemoptises abundantes e dispneia sibilante com agravamento há um mês, negando toracalgia, febre, astenia, anorexia, emagrecimento e alterações cutâneas. O doente tem antecedentes pessoais de asma, rinosinusite, AVC hemorrágico e HTA. No exame objectivo apresenta-se com bom estado geral e de nutrição, hipertensão arterial (150/90 mm/Hg), polipneico, diminuição da saturação periférica de O₂ (93%), acianótico, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta e hemoptóica, roncos e sibilos bilaterais apicocaudais na auscultação pulmonar, hemiparésia esquerda no exame neurológico e restante exame normal. Analiticamente apresenta leucocitose (16500/ μ l) e eosinofilia (6300/ μ l), aumento da PCR (2,1 mg/dl) e da α 2-globulina, positividade para P-ANCA e aumento dos Anticorpos anti-mieloperoxidase (153,9 U/ml). A gasimetria revela insuficiência respiratória parcial (PO₂ 67 mmHg e PCO₂ 39,8 mmHg), e na EFR, alteração ventilatória obstrutiva das pequenas vias aéreas sem resposta ao broncodilatador inalado.

Imagiologicamente, as radiografias do tórax mostram um infiltrado alveolar migratório e imagem com esboço de cavitação, a TC torácica apresenta traços de fibrose e pequenas broquiectasias, a broncofibroscopia não apresenta alterações no aspecto endoscópico e o lavado broncoalveolar apresenta eosinófilos abundantes e pesquisa de BAAR negativa.

Hipóteses de Diagnóstico

Tendo em conta as manifestações clínicas que o doente apresentava, hemoptises e dispneia sibilante, associadas a eosinofilia acentuada, imagens na radiografia do tórax de um infiltrado migratório com características alveolares, antecedentes pessoais de asma brônquica de difícil controlo, rinosinusite e AVC hemorrágico num homem de 50 anos, ex-fumador, as hipóteses diagnósticas apontam sobretudo para uma origem pulmonar, no entanto não se pode esquecer da origem hematológica, nomeadamente da Síndrome de Hipereosinofilia Idiopática.

Na origem pulmonar devemos considerar as doenças pulmonares que cursam com eosinofilia que podem ser divididas em dois grupos: as pneumonias eosinofílicas e um grupo heterogéneo que inclui a Síndrome de Churg-Strauss, asma, bronquite eosinofílica, as pneumonias intersticiais idiopáticas e a granulomatose das células de Langerhans (Cordier & Cottin, 2005).

Com a informação da história clínica e exames complementares que o doente já tinha efectuado até o internamento, podem começar-se a reunir vários argumentos para apoiar ou contestar os grupos de etiologias a esclarecer.

A pneumonia eosinofílica é uma pneumonia onde os eosinófilos são as células inflamatórias mais proeminentes no estudo histopatológico, podendo estar associados a linfócitos e neutrófilos (Mayock & Saldana). Ela pode manifestar-se como uma síndrome crónica, aguda ou subaguda e a grande maioria dos casos responde dramaticamente ao tratamento com corticoesteróides, curando sem deixar sequelas. Podem ser divididas em duas grandes categorias: de causas indeterminadas, e causas determinadas, ou seja, de origem infecciosa e induzidas por fármacos ou radiação (Mayock & Saldana). No caso de se tratar de uma pneumonia eosinofílica a causa deve ser cuidadosamente investigada já que a origem pode ter consequências práticas como interromper a toma de determinado medicamento ou instituir uma antibioterapia. Os argumentos que direccionam para o diagnóstico de uma pneumonia eosinofílica são a eosinofilia periférica superior a 1500/ μ l, os sintomas de tosse e dispneia sibilante, bem como as opacidades de características alveolares (com broncograma aéreo) na radiografia do tórax e TC torácica e a eosinofilia encontrada no lavado broncoalveolar (2%) (Cordier & Cottin, 2005).

As pneumonias eosinofílicas de causa infecciosa são principalmente de causa parasitária, surgindo a seguir a infecção por helmintes e nemátodos. Para considerar estas hipóteses é necessário haver uma história de exposição aos agentes infecciosos, como viagem ou residência em regiões endémicas, nomeadamente em países tropicais para a Eosinofilia Tropical e a Pneumonia por *Ascaris* (Talaat & Nutman, 2005). Para além disso, estas parasitoses estão normalmente associadas a sintomas constitucionais como febre e astenia e uma

leucocitose importante. A sintomatologia gastrointestinal inicial é frequente na Pneumonia por *Ascaris* (uma vez que a transmissão é oro-fecal por consumo de alimentos ou água contaminados) havendo migração posterior das larvas para os pulmões. Outras parasitoses que cursam com eosinofilia são a síndrome de Larva migrans, esta porém ocorre em crianças, sendo rara a infecção no adulto e a infecção por *Strongyloides stercoralis* que é uma infecção que ocorre em imunodeprimidos e principalmente nas regiões dos trópicos e subtropicais. A eosinofilia nas parasitoses atinge normalmente valores muito superiores ao encontrado neste caso, podendo atingir os 60000/ μ l (síndrome de Löffler) (Talaat & Nutman, 2005). Por este motivo e pela falta de dados epidemiológicos as pneumonias eosinofílicas de origem parasitária são causas pouco prováveis para o caso em estudo.

A aspergilose broncopulmonar alérgica pode ser outra causa infecciosa de pneumonia eosinofílica. Esta causa poderia ser mais provável uma vez que existe eosinofilia superior a 1000/ μ l, infiltrado pulmonar, bronquiectasias, antecedente de asma e rinosinusite (Cordier & Cottin, 2005). A fase em que o doente se apresenta com infiltrados alveolares migratórios na radiografia do tórax poderia corresponder ao estadio agudo da aspergilose broncopulmonar alérgica. Porém o caso apresentado não cursa com febre, que é normalmente um dos primeiros sintomas desta infecção fúngica e a negatividade para o *Aspergillus* no estudo alergológico tornam esta possibilidade pouco provável.

Ao considerar o diagnóstico de pneumonia eosinofílica a história farmacológica deve ser cuidadosamente recolhida. Mais de 80 fármacos foram reportados como causa infiltrados pulmonares eosinofílicos, entre os quais o

Ibuprofeno, tomado pelo paciente em estudo. Esta causa deve ser colocada em casos de desenvolvimento progressivo de sintomas de tosse e febre em doentes que estão a tomar o fármaco durante vários meses ou anos (Cordier & Cottin, 2005). A pneumonia eosinofílica induzida por fármacos não tem uma apresentação específica, tendo sido descrita como diferentes síndromes, nomeadamente como síndrome de Löffler, pneumonia eosinofílica aguda e crónica (Cordier & Cottin, 2005). O diagnóstico é feito com a regressão dos sintomas depois de interrompida a toma do medicamento em causa. O doente em estudo não tem história de exposição importante a radiação (como por exemplo, um tratamento de radioterapia), não se considerando por isso esta como causa de pneumonia eosinofílica iatrogénica.

As pneumonias eosinofílicas de causa indeterminada devem ser colocadas depois de excluídas as várias etiologias. Estas são a pneumonia eosinofílica idiopática crónica (ICEP) e a pneumonia eosinofílica idiopática aguda (IAEP) (Mayock & Saldana). O diagnóstico das pneumonias eosinofílicas baseia-se na presença de eosinofilia no lavado broncoalveolar, compreendendo valores entre 3 e 40%, sendo que a pneumonia eosinofílica idiopática crónica (ICEP) apresenta, habitualmente, valores superiores a 40% e a pneumonia eosinofílica idiopática aguda (IAEP), valores superiores a 25% (Cordier & Cottin, 2005). No LBA do caso em estudo, a eosinofilia é de 2%, sendo este um argumento contra estas hipóteses. Em adição, a hipótese de IAEP fica descartada por ser caracterizada por um início agudo (em habitualmente 7 dias) e estar associada a febre e hipoxémia severa ($PO_2 < 60$ mmHg e saturação periférica de $O_2 < 90\%$) (Cordier & Cottin, 2005).

A idade do doente e a história de atopia (rinosinusite e polipose nasal) são factores que apoiam a hipótese de ICEP (Cordier & Cottin, 2005). História de asma é encontrada em 2/3 dos pacientes com ICEP, com agravamento da mesma depois do aparecimento da pneumonia eosinofílica. Hemoptises podem ocorrer em 10% dos casos e sibilos na auscultação pulmonar ocorre em 38% dos casos. Os achados imagiológicos apoiam esta hipótese, já que o infiltrado alveolar periférico com margens mal-definidas na radiografia do tórax é encontrado em quase todos os doentes com ICEP, sendo migratório em um quarto dos casos. Analiticamente a ICEP está associada a um aumento da PCR, podendo haver presença de ANCA (Cordier & Cottin, 2005). A EFR mostra um defeito ventilatório obstrutivo em 50% dos casos, com hipoxemia adicional em 64%. No entanto a ICEP ocorre principalmente em mulheres e ao contrário deste paciente, a maior parte dos doentes com ICEP não são fumadores, apontando alguns estudos o tabaco como factor protector. Outros argumentos contra esta hipótese é o facto do doente não apresentar dor torácica, nem ter um aumento progressivo dos sintomas em vários meses (normalmente quatro), os seus sintomas são recorrentes com história de agravamento nos últimos dois meses. A dispneia na ICEP normalmente não é severa e os sintomas constitucionais são habitualmente proeminentes, com febre, emagrecimento, astenia, suores nocturnos, o que foi negado no caso em estudo (Cordier & Cottin, 2005). Apesar dos argumentos referidos contra esta hipótese, os vários argumentos a favor justificam considerar esta hipótese como diagnóstico do caso em estudo, realizando para tal mais exames complementares diagnósticos.

Nas outras causas pulmonares que cursam com eosinofilia, pode-se colocar a hipótese de asma e bronquite eosinofílica. Ao considerar asma simples, podemos pensar no tipo intrínseco que não tem alérgenos demonstráveis, os sintomas são provocados ou pioram por infecção, exercício físico, estímulos psicológicos e alterações climáticas, aparece normalmente em indivíduos com mais de 30 anos e associa-se a sinusite e pólipos nasais. As provas funcionais respiratórias mostram um padrão obstrutivo compatível com asma. No entanto este caso não pode ser explicado apenas por uma asma simples, onde a eosinofilia é normalmente inferior a 5% e não existem sintomas como hemoptises. É pouco provável que se trate de uma bronquite eosinofílica (sem asma), uma vez que nesta entidade a contagem de eosinófilos no LBA é igual ou superior a 40%.

As pneumonias idiopáticas intersticiais podem cursar com valores moderados de eosinofilia no LBA e com imagens de fibrose na TC, no entanto não explica uma eosinofilia no sangue periférico de 38%, nem as hemoptises (Cordier & Cottin, 2005).

Em relação à hipótese colocada de Síndrome de Churg-Strauss, o doente tem dados epidemiológicos a favor, nomeadamente a idade inferior a 65 anos. A asma, segundo Lanham et al. (Lanham et al., 1984) é um critério diagnóstico para a SCS, tal como foi descrito na literatura para a síndrome, o doente tem uma asma de aparecimento tardio, por volta dos 42 anos de idade, precedendo o aparecimento da vasculite em 15 anos (média de 10 anos), de difícil controlo, com agravamento progressivo ao longo dos anos. Como já foi referido a utilização do inibidor dos receptores dos leucotrienos (Montelukaste), foi

associado ao desenvolvimento da SCS, sendo este mais um dado a favor deste diagnóstico. Os antecedentes de atopia com manifestações de rinosinusite e pólipos nasais também foram largamente descritos. Para além destas manifestações, há positividade para vários alérgenos no teste RAST, confirmando o terreno atópico. O doente apresenta-se inicialmente com infiltrados alveolares migratórios com densidades variadas, que são os achados radiológicos mais classicamente relacionados com a síndrome, bronquiectasias e cavitações, que também foram descritas na SCS, no entanto com menos frequência. A eosinofilia no sangue periférico pode atingir valores como os observados neste caso. Um dado pouco consistente é a eosinofilia de 2% no LBA, uma vez que esta síndrome está associada a valores mais altos, podendo atingir os 60%. Os ANCA são encontrados numa grande percentagem de pacientes com vasculites dos pequenos vasos, ou seja na SCS, na WG e na MPA, mas os p-ANCA foram especificamente associados a SCS. A presença destes autoanticorpos direcciona o caso em estudo para uma doença autoimune, e a especificidade demonstrada para a MPO (Ac. Anti-mieloperoxidase 153,9 U/ml) aumenta muito a probabilidade de estarmos perante uma SCS. Outros argumentos analíticos são a leucocitose, o aumento da PCR, o aumento da α 1-globulina e o aumento acentuado das IgE (4489 UI/ml). Em relação às manifestações clínicas, as hemoptises são um sinal de capilarite pulmonar. O antecedente de AVC pode ser considerado como uma manifestação extrapulmonar da síndrome e o envolvimento do sistema nervoso central corresponde a 25% dos casos com manifestações neurológicas (50 a 75% dos pacientes com a síndrome). A HTA também foi descrita como

envolvimento cardíaco pouco frequente. A diminuição da acuidade visual, referida pelo doente, pode significar a presença de neurite óptica. Não há sinais clínicos, nem sintomas de envolvimento do tracto digestivo ou cutâneo. Faltam também os sintomas constitucionais e reumatológicos, nomeadamente, astenia, febre, artralguas e mialgias.

Nas causas não pulmonares e depois de descartar as outras causas conhecidas de eosinofilia, nomeadamente as infecções parasitárias deve-se considerar a síndrome hipereosinofílica idiopática (IHES). Trata-se de uma doença mieloproliferativa ou linfocitária de causa indeterminada, caracterizada por uma eosinofilia persistente maior que 1500/ μ l durante mais de 6 meses e sinais e sintomas de envolvimento orgânico, principalmente cardiopulmonares, incluindo também hepatoesplenomegália, insuficiência cardíaca congestiva, alterações neurológicas focais ou difusas, fibrose pulmonar, manifestações cutâneas, febre, emagrecimento, anemia, trombocitopenia, blastos circulantes (Weller, 2005), (Cogan & Roufosse, 2007). A síndrome é mais frequente nos homens do que em mulheres (9:1) e ocorre em idades compreendidas entre os 20 e 50 anos (Cordier & Cottin, 2005). O caso em estudo tem uma eosinofilia no sangue periférico marcada (38%) e manifestações multiorgânicas, pulmonares, nomeadamente com fibrose pulmonar, e do sistema nervoso (AVC). Não apresenta, no entanto, outras características de uma doença mieloproliferativa, como hepato ou esplenomagalia, anemia, trombocitopenia e blastos circulantes. O diagnóstico de IHES é de exclusão, e as causas a descartar incluem a SCS (Cogan & Roufosse, 2007). A IHES tem muitas características em comum com a SCS. O que distingue a SCS da IHES é o facto de pertencer ao grupo de

doenças autoimunes com aumento dos p-ANCA com actividade anti-mieloperoxidase em 50% dos casos.

Depois de ponderadas as várias informações fornecidas pela história clínica, as hipóteses diagnóstica colocadas são:

- 1. Síndrome de Churg-Strauss**
- 2. Asma de difícil controlo**
- 3. Pneumonia Eosinofílica**
 - Pneumonia Eosinofílica induzida por AINE
 - Pneumonia Eosinofílica Idiopática Crónica
- 4. Síndrome Hipereosinofílica Idiopática**

Para esclarecer as hipóteses de diagnóstico propostas, foram pedidos os seguintes exames complementares:

- **Hemograma com plaquetas**
- **Coagulação**
- **Ionograma**
- **Glicose em jejum**
- **VS e PCR**
- **Função Renal**
- **Função Hepática**
- **Sumária da urina**
- **Gasimetria Arterial**
- **Radiografia do tórax**
- **TC Torácica**
- **Electrocardiograma**

- **Ecocardiograma**
- **Ecografia abdominal e renal**
- **Biopsia Pulmonar**

Estudo Complementar

Tabela 12 - Hemograma realizado no internamento de 19/08/2003	
Leucócitos (/ml)	15700 ↑
Neutrófilos (%/μl)	62/9800
Linfócitos (%/μl)	12/1800
Monócitos (%/μl)	4/600
Eosinófilos (%/μl)	22/3500 ↑↑
Basófilos (%/μl)	0/0
Hemoglobina (g/dl) / Hematócrito (%)	13,9/40,3
VGM (fL)	92,7
CHCM (g/dl)	34,5
Plaquetas (/ml)	322000

Tabela 13 - Coagulação realizada no internamento a 19/08/2003	
TP (seg/%)	14,7/89
INR	1,09
aPTT	27,0

Tabela 14 - VS, PCR, glicose em jejum, função renal, função hepática e Inograma realizados a 19/08/2003.	
PCR (mg/dl)	9,5 ↑↑
VS (mm 1ªhora)	10
Glicose (mg/dl)	83
Ureia (mg/dl)	44
Creatinina (mg/dl)	1,1
GOT (AST) (UI/l)	17
GPT (ALT) (UI/l)	23
FA (UI/l)	119
Gama GT (UI/l)	31
Bilirrubina Total (mg/dl)	0,9
LDH (UI/l)	552 ↑
CK	77
Cálcio (mg/dl)	9,5
Sódio (mmol/l)	142
Potássio (mmol/l)	4,4
Cloro (mmol/l)	108
Magnésio (mg/dl)	1,7

Sumária de urina sem alterações.

Gasimetria de 22/08/2003: pH 7,42, pO₂ 96 mmHg e pCO₂ 33,9.



Imagem 4 : Radiografia do Tórax de 03/07/2003

Radiografia do Tórax de 18/08/2003: Opacidades alveolares bilaterais mais exuberante à direita e com predomínio nos andares superior e médio.

TC torácica de 21/08/2003: Visualizam-se

áreas com aumento da densidade parenquimatosa, com aspecto algodonoide de limites mal definidos, nos vários segmentos do LSD, LM e segmento ápico-

posterior do LSE. Observa-se o mesmo aspecto, embora de forma menos marcada, nos segmentos basais do lobo inferior direito e ainda a nível lingular. Algumas estruturas ganglionares mediastínicas, a maior com cerca de 15mm, nomeadamente pré-traqueais e da janela aorto-pulmonar. Espessamento pleural esquerdo.

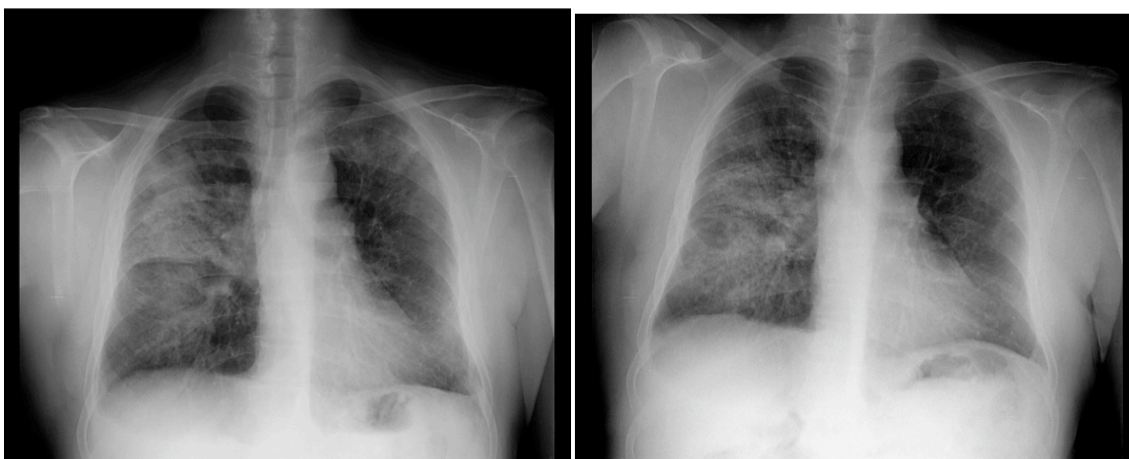


Imagem 5 - Radiografias do Tórax de 18/08/2003 (à esquerda) e de 25/08/2003 (à direita).

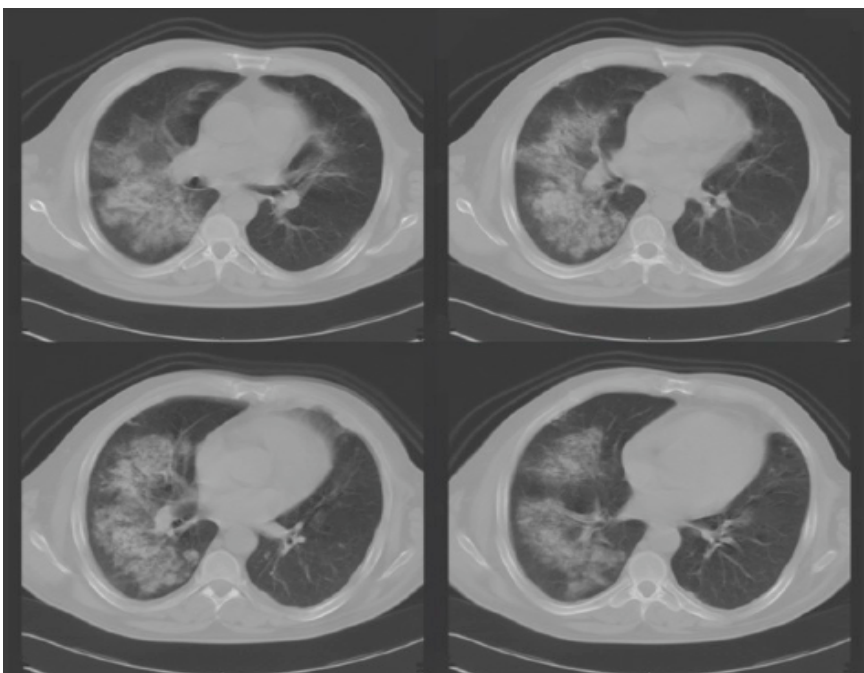


Imagem 6 - TC Torácica de 21/08/2003.

Electrocardiograma (20/08/2003): Taquicardia sinusal e Hemibloqueio esquerdo anterior.

Ecocardiograma: Válvulas sem sinais de compromisso orgânico. Cavidades cardíacas e raiz da aorta de dimensões normais. Ventrículo Esquerdo com paredes de espessura normal; função sistólica global conservada. Presença de pequeno derrame pericárdico, anterior, medindo em diástole, aproximadamente 0,46 cm.

Ecografia abdominal e renal (20/08/2003): Ecografia abdominal superior sem alterações. Ecografia Renal: à direita, estrutura quística com 34 mm de conteúdo homogéneo. Dimensões normais, boa diferenciação parênquimo-central e normal espessura do córtex.

Biopsia Pulmonar Cirúrgica (29/08/2003): Manutenção da arquitectura lobular habitual e ocupação dos espaços alveolares por grande abundância de macrófagos com pigmento no citoplasma que não corresponde a ferro, há também espessamento dos septos interalveolares por infiltrado inflamatório ligeiro e polimorfonucleares neutrófilos e formação focal de micropólipos inflamatórios miofibroblásticos intra-alveolar, traduzindo pneumonia em organização e pleurite crónica colagenizante. Aspectos morfológicos compatíveis com Síndrome de Churg-Strauss.

Interpretação dos resultados

Neste internamento o doente apresentou-se com sinais de capilarite, manifestados pelas hemoptises abundantes, o que fez considerar a presença de uma vasculite dos pequenos vasos. Os antecedentes de asma brônquica não

controlada e a eosinofilia periférica fizeram equacionar o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss.

O diagnóstico da síndrome de Churg-Strauss pode ser estabelecido, segundo os critérios da ACR (Masi et al., 1990), e com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 99% apenas baseados em critérios clínicos, nomeadamente a eosinofilia superior a 10%, asma e história documentada de atopia. Para além disso o doente cumpria 4 dos 6 outros critérios da ACR: asma, eosinofilia superior a 10%, infiltrado pulmonar migratório na radiografia do tórax e antecedentes de alteração dos seios paranasais. Mas é aconselhável a documentação do diagnóstico através da biopsia pulmonar (Noth et al., 2003). Por outro lado, foi considerado importante a realização da biopsia pelo elevado risco de morbilidade associado ao tratamento. Os achados da biopsia também não são patognomónicos da doença, não estando presentes em muitos doentes. É o que acontece no presente caso, onde não se encontram os achados morfológicos recomendados pela ACR, um vaso sanguíneo contendo eosinófilos extravasculares. Assim e uma vez que não existem critérios inequívocos e com consenso internacional, o diagnóstico da SCS deve ser colocado considerando o conjunto da apresentação clínica, resultados analíticos, achados imagiológicos e características anatomopatológicas.

Na altura do internamento a eosinofilia mantém-se superior a 1500/ μ l, acompanhada por leucocitose e aumento importante da PCR (9,5 mg/dl), e sem anemia. O aumento da LDH pode ser explicado pela existência de um processo vasculítico necrozante, com destruição celular. A função renal e hepática encontram-se normais. É principalmente relevante a avaliação da função renal,

pela detecção de envolvimento renal, que apesar de raro está relacionado com um pior prognóstico.

As radiografias do tórax mostram um infiltrado alveolar migratório (com diferenças entre os dias 18 e 25/08/2003), multifocais, periféricos e bilaterais e os achados da TC torácica também são compatíveis com o que foi descrito para a SCS, nomeadamente áreas com aumento da densidade parenquimatosa, com aspecto algodinoso de limites mal definidos em diferentes lobos. Estas alterações podem estar presentes em 89% dos casos. Há também algumas estruturas ganglionares mediastínicas e espessamento pleural esquerdo. Achados de aparecimento recente, que não estavam presentes nos exames imagiológicos de Junho ou Julho (radiografia do tórax realizada na consulta externa no dia 03/07/2003) foram concomitantes com as manifestações clínicas de vasculite sistémica.

Na restante investigação a presença de derrame pericárdico observado no ecocardiograma, também foi descrita como manifestação da vasculite. O achado de estrutura quística renal não tem relevância para o presente quadro clínico.

É importante salientar neste caso clínico o antecedente de AVC, que no contexto da síndrome, trata-se de um envolvimento neurológico. O AVC agrava o prognóstico da doença, correspondendo a 1 ponto na escala de gravidade dos 5 factores da *French Vasculitis Study Group*. Poder-se-ia assim iniciar o tratamento com prednisolona e ciclofosfamida. No entanto, considerando a condição clínica do doente, nomeadamente com sequelas do AVC, optou-se pela corticoterapia isolada em altas doses. O tratamento preconizado foi o seguinte:

- Prednisolona 1 mg/kg/dia, p.o. durante um mês, seguida pela substituição pelo Deflazacorte 60 mg/dia, p.o. com redução até uma dose mínima sem sintomas.
- Salmeterol, 50 mg 12/12h
- Fluticasona, 500 mg 12/12h
- Suspensão do montelucaste

Seguimento do doente

O doente foi seguido em consulta externa de pneumologia no Centro Hospitalar Cova da Beira. Teve remissão dos sintomas de vasculite pulmonar, dois meses depois, o que permitiu o início da diminuição paulatina da corticoterapia durante os dez meses seguintes. Em Janeiro de 2004, verificou-se também a normalização da eosinofilia e leucocitose. Nesta mesma altura foi realizado um estudo complementar com serologia para as Hepatites B e C sem sinais de infecção recente ou antiga. Os sintomas de asma mantiveram-se com episódios de pieira nocturna com frequência de uma a duas vezes por semana. Nos exames funcionais respiratórios, observou-se alteração ventilatória obstrutiva ligeira das vias aéreas com resposta positiva ao broncodilatador e gasimetria sem alterações.

O doente ficou com a dose mínima de manutenção do Deflazacorte 6 mg, tendo-se verificado um aumento da eosinofilia, porém nunca superior a 10%.

Prognóstico

Com a introdução dos corticoesteróides o prognóstico da SCS é geralmente bom, com 90% de sobrevida em um ano após o diagnóstico, 62 a 75% em 5 anos e 50% em 7 anos (Chumbley, L., 1977).

Dos factores de mau prognóstico apontados por Guillevin *et al.* (1995 e 1999), o risco de lesão de órgão-alvo aumenta com a idade. O doente tem 51 anos o que é factor de mau prognóstico.

A principal causa de morte na SCS é a presença de doença cardíaca, particularmente, insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatia. O envolvimento cardíaco encontrado neste caso é HTA e derrame pericárdico, que não agravam o prognóstico (Pelà et al., 2006).

Não há presença de doença renal, nomeadamente de insuficiência renal ou proteinúria com normalidade da função renal e da sumária de urina e sem alterações relevantes na ecografia renal. O doente também não apresentou manifestações do tracto gastrointestinal que pudessem agravar o seu prognóstico, ou seja, perfurações, hemorragia, pancreatite, necrose e apresentou normalidade na ecografia abdominal. Não houve emagrecimento.

O prognóstico deste doente assenta-se essencialmente no envolvimento do sistema nervoso central, baseado no antecedente de acidente vascular cerebral. O envolvimento do SNC normalmente ocorre tardiamente no curso da doença, sendo raro a sua ocorrência precoce como observado neste caso. As sequelas deixadas pelo AVC, hemiparésia esquerda conferem grande morbidade ao doente, e surgem como uma lesão irreversível do órgão.

A resposta ao tratamento foi favorável e rápida, tendo-se conseguido controlo dos sintomas em 8 semanas, com a corticoterapia isolada, não sendo necessário o recurso a outra terapia imunossupressora, o que iria acarretar uma maior morbilidade relacionada com o tratamento.

A asma persiste em 80% dos pacientes depois do tratamento ou remissão da doença, sendo necessária uma dose mínima de corticoesteróides para controlo do sintomas (Noth et al., 2003). Assim, o doente mantém sintomas de pieira nocturna uma a duas vezes por semana, com recurso a β 2-agonistas de curta acção nas agudizações e com persistência de alteração funcional obstrutiva das vias aéreas.

Devido ao risco acrescido de desenvolvimento de outro AVC ou outra afecção orgânica, deve ser realizado um seguimento próximo do doente e mantido o tratamento imunossupressor em doses mínimas, de modo a evitar o acréscimo de morbilidade secundária ao tratamento.

V. CONCLUSÃO

A Síndrome de Churg-Strauss foi primeiramente descrita como entidade independente nomeadamente da poliartrite nodosa em 1951 pelos patologistas Churg e Strauss, reportando a doença em 12 casos de autópsia de pacientes que tinham falecido de asma severa. E desde essa altura que se elaboram consensos principalmente em relação aos critérios de classificação desta síndrome, não se tendo ainda chegado a um consenso aceite globalmente.

A Síndrome de Churg-Strauss é rara e o diagnóstico pode ser difícil. A dificuldade do diagnóstico não se prende com a diferenciação desta síndrome de outras vasculites, mas no diagnóstico do início da síndrome em asmáticos com rinosinusite e eosinofilia. Uma vez que a asma por si própria pode estar associada a eosinofilia, sinusite, infiltrado pulmonar ocasional e dependência de corticoterapia, o diagnóstico da síndrome pode não ser equacionado até o envolvimento orgânico que pode atingir o tracto digestivo, cardiovascular ou sistema nervoso, podendo ser fatal quando afecta os últimos dois sistemas. Assim o diagnóstico deverá ser equacionado em todos os pacientes com asma brônquica não controlada e eosinofilia periférica marcada. Os exames complementares de diagnóstico permitirão a confirmação ou exclusão do diagnóstico, nomeadamente os anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA), que facilitam o diagnóstico quando presentes. O sucesso do tratamento desta síndrome necessita da diferenciação atempada entre SCS e asma e a determinação da severidade da doença para a escolha da terapêutica imunossupressiva adequada.

Neste caso clínico, assume relevância a história de asma brônquica de difícil controle com múltiplas agudizações e com episódios recorrentes de hemoptises, num paciente com história de pólipos nasais e rinosinusite e antecedente de AVC hemorrágico. A eosinofilia elevada orientou a investigação diagnóstica, incluindo os marcadores imunológicos. Apesar do diagnóstico se poder basear unicamente em critérios clínicos quando a apresentação é clássica, a confirmação histológica de vasculite é importante, pelo elevado risco de morbilidade associada ao tratamento. Na ausência de confirmação histológica, os ANCA positivos (especialmente do tipo antimieloperoxidase) reforçam o diagnóstico. A corticoterapia foi muito eficaz e o seu desmame lento permite doses de manutenção baixas.

No decorrer da realização desta dissertação encontraram-se algumas dificuldades, tendo sido as mais relevantes a impossibilidade de aceder a determinadas referências bibliográficas, algumas das quais recentes, e também ao facto dos dados encontrados, nomeadamente em relação aos critérios de classificação da doença, não serem uniformes.

Foram desafiadoras e estimulantes as actividades de estruturação de toda a revisão bibliográfica e a integração da parte teórica com o caso clínico.

Para além disso, outras aprendizagens adquiridas foram o conhecimento científico, o desenvolvimento de competências a nível da elaboração de um trabalho científico, a experiência enriquecedora de troca de conhecimentos com a orientadora, a pesquisa bibliográfica e a selecção desta.

A execução de uma dissertação como parte integrante da formação de um médico revelou-se como valiosa, permitindo o desenvolvimento de competências na investigação científica assim como no raciocínio clínico.

BIBLIOGRAFIA

Abril, A., Calamia, K. T. & Cohen, M. D., 2003, "The Churg Strauss Syndrome (Allergic Granulomatous Angiitis): Review and Update", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol. 33, Nº. 2, pp. 106-114.

Abu-Shakra, M., Smythe, H., Lewtas, J., Badley, E., Weber, D. & Keystone, E., 1994, "Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss Syndrome. An analysis of twenty-five patients", *Arthritis and Rheumatism*, Nº. 37, pp. 1798-1803.

Anwar, A. R., Moqbel, R., Walsh, G. M., Kay, A. B. & Wardlaw, A. J., 1993, "Adhesion to Fibronectin Prolongs Eosinophil Survival", *Journal of experimental Medicine*, Vol. 177, Nº. 3, pp. 839-843.

Barros, J. M., Antunes, T. & Barbas, C. S. V., 2005, "Síndrome de Churg-Strauss", *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Nº. 31, Nº. 1, pp. S27-S31.

Bosch, X., Guilabert, A., Espinosa, G. & Mirapeix, E., 2007, "Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis", *Journal of American Medical Association*, Vol. 298, Nº. 6, pp. 655-669.

Capra V., Thompson, M., Sala, A., Folco, G. & Rovati G. E. , 2007, "Cysteinyl-Leukotrienes and Their Receptors in Asthma and Other Inflammatory Diseases : Critical Update and Emerging Trends", *Medicinal Research Reviews*, Vol. 27, Nº. 4, pp. 469-527.

Chan, A. T., Floßmann, O., Mukhtyar, C., Jayne, D. R. W. & Luqmani, R. A., 2006, "The Role of Biologic Therapies In The Management of Systemic Vasculitis", *Autoimmunity Reviews*, Nº. 5, pp. 273-278.

Chihara, J., Kakazu, T., Higashimoto, I., *et al.*, 2000, "Signaling Through Beta 2 Integrin Prolongs Eosinophil Survival", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Nº. 106, pp. S99-103.

Choi, H. K., Liu, S., Merkel, P. A., Colditz, G. A. & Niles, J. L., 2001, "Diagnostic Performance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Tests for Idiopathic Vasculitides: Metaanalysis with a Focus on Antimyeloperoxidase Antibodies", *Journal of Rheumatology*, Nº. 28, pp. 1584-1590.

Chumbley, L., Harrison, E. & DeRemee, R., 1977, "Allergic Granulomatosis and Angiitis (Churg-Strauss Syndrome): Report and Analysis of 30 Cases", *Mayo Clinic Proceedings*, Nº. 52, pp. 477-484.

Churg, J. & Strauss, L., 1951, "Allergic Granulomatous, Allergic Angiitis and Periarteritis Nodosa", *American Journal of Pathologists*, Nº. 27, pp. 277-301.

Cogan, E. & Roufosse, F., 2007, "Éosinophilie, Syndrome de Churg-Strauss et Syndrome Hyperéosinophilique", *La Revue de Médecine Interne*, N°. 28S, pp. S256-S258.

Conen, D., Leuppi, J., Budendorf, L., Ronsdorf, A., Tamm, M. & Hauser, T., 2004, "Montelukast and Churg-Strauss syndrome", *Swiss Medical Weekly*, N°. 134, pp. 377-380.

Cordier, J-F. & Cottin, V., Manson, R. J., Broaddus, V. C., Murray, J. F. & Nadel, J. A., 2005, *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, "Eosinophilic Lung Diseases", Vol. 2, 4ª Edição, Elsevier Saunders, pp. 1679-1701.

Cuadrado, M. J., D'Cruz, D., Lloyd, M. *et al.*, 1994, "Allergic Disorders in Systemic Vasculitis: a Case-control Study", *British Journal of Rheumatology*, N°. 33, pp. 749-753.

Cuchacovich, R., Justiniano, M. & Espinoza, L. R. , 2007, "Churg-Strauss Syndrome Associated With Leukotriene Receptor Antagonists (LTRA)", *Clinical Rheumatology*, N°. 26, pp. 1769-1771.

D'Cruz, D., Barnes, N. & Lockwood, C., 1999, "Difficult asthma or Churg-Strauss syndrome?", *British Medical Journal*, N°. 318, pp. 475-476.

Danieli, M., Cappelli, M., Malcangi, G., Logullo, F., Salvi, A. & Danieli, G., 2004, "Long Term Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome Long term effectiveness of intravenous ", *Annal Rheumatic Diseases*, N°. 63, pp. 1649-1659.

DeRemee, R., Lanzer, P. & Topol, E., 2002, *Pan Vascular Medicine - Integrated Clinical Management*, "Pulmonary Vasculitides", Springer, pp. 1599-1607.

Edgell, C. J. & Jennette, J. C., Lanzer, P. & Topol, 2002, *Pan Vascular Medicine - Integrated Clinical Management*, "Vascular Immunobiology and Immunopathology", Springer, pp. 354-365.

Frankel, S. K., Cosgrove, G. P., Fischer, A., Meehan, R. T. & Brown, K. K., 2006, "Pulmonary Vasculitis Update in the Diagnosis and Management of", *Chest Journal*, N°. pp. 452-465.

Fries, J. F., Hunder, G. G., Bloch, D. A. *et al.*, 1990, "The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification vasculitis: summary", *Arthritis Rheum*, N°.33 , pp. 1135-1136.

Giavina-Bianchi, P., Giavina-Bianchi, M., Agondi, R., Kali, I. J., 2007, "Three months' Administration of Anti-IgE to a Patient with Churg-Strauss Syndrome.", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, N°. 119, pp. 1279.

Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Osborne, B. A. & Kubly, J., Noe, J., 2003, "Immunology", 5ª edição, pp. 41, 42, 333, 347, 373.

Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrúa C., Guerrero J. *et al.*, 2003, "The epidemiology of the primary systemic vasculitides in Northwest Spain: implication of the Chapel Hill

Consensus Conference Definitions.", *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*, N.º. 49, pp. 388-393.

Guillevin, L. & Pagnoux, C., 2003, "When Should Immunosuppressants Be Prescribed to Treat Systemic Vasculitides? ", *Internal Medicine*, N.º. 42, pp. 313-317.

Guillevin, L., Cohen, P., Gayraud, M., Lhote, F., Jarrouse, B. & Cassaus P., , "Churg-Straus Syndrome: Clinical Study and Long Term Follow-up of 96 Patients.", *Medicine*, N.º. 78, pp. 26-37.

Guillevin, L., Lhote, F., Cohen, P., Jarrouse, B., Lortholary, O., G n re u, T., L on, A. & Bussel, A., 1995, "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 and Rheumatism*, N.º. 38, pp. 1638-1645.

Harrold, L. R., Andrade, S. E., Eisner, M., Buist, A., Go, A., Vollmer, W., Chan, K., Frazier, E., Weller, P., Wechsler, M., Davis & K., Platt, R. , 2004, "Identification of patients with Churg – Strauss syndrome (CSS) using automated data", *Pharmacology and Drug Safety*, N.º. 13, pp. 661-667.

Hattori, N., Ichimura, M., Nagamatsu, M., Li, M., Yamamoto, K. & Kumazawa, K., 1999, "Clinicopathological features of Churg-Strauss Syndrome-associated Neuropathy", *Brain*, N.º.122, pp. 427-439.

Hellemans, S., Dens, J. & Knockaert, D., 1997, "Coronary involvement in the Churg-Strauss syndrome", *Heart*, N.º. 77, pp. 576-578.

Hogan, S. L., Satterly, K., Dooley, M., Nachman, P., Jennete, J. C. & Falk, R., 2001, "Silica Exposure in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis and Lupus Nephritis", *Journal of the American Society of Nephrology*, N.º. 12, pp. 134-142.

Holland, S. M. & Gallin, J. I., 2006, Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D. & Jameson, L., *Harrison Medicina Interna*, "Dist rbio dos Granul citos e Mon citos", N.º.1, 16^a Edi o, Mc Graw Hill, pp. 366-375.

Jennete, J. C. & Falk, R. J., Greenberg, A., 2005, *Primer on Kidney Diseases*, "Vasculitis (Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis, Henoch-Sch nlein Purpura)", 4^a Edi o, National Kidney Foudation, pp. 2.0-2.13.

Jennete, J. C. & Falk, Feehally, J., Floege, J. & Johnson, R., 2007, *Compreehensive Clinical Nephrology*, "Renal and Systemic Vasculitis", 3rd Edition, Elsevier, pp. 275-289.

Jennete, J.C., Falk, R.J., Andrassy, K. *et al.*, 1994, "Nomenclature of Systemic Vasculitides: Proposal of An International Consensus Conference", *Arthritis and Rheumatism*, N.º. 37, pp. 187-192.

Kallenberg C. G. M., 2008, "Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis", *Journal of Autoimmunity*, N.º. 30, pp. 29-36.

Keogh, K. & Specks, U., 2003, "Churg-Strauss Syndrome: Clinical Presentation, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, and Leukotriene Receptor Antagonists", *The American Journal of Medicine*, N.º. 115, pp. 285-290.

Kiene, M., Csemok, E., Müller, A., Metzler, C., Trabandt, A. & Gross, W. L., 2001, "Elevated Interleukin-4 and Interleukin-13 Production by T Cell Lines From Patients With Churg-Strauss Syndrome", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 44, N.º. 2, pp.469-473 .

King, T. E., 2008, "Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)", UpToDate, consultado na internet a 30 de Junho de 2008, [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=int_lung/5519&title=Nasal+allergies+\(rhinitis\)#1](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=int_lung/5519&title=Nasal+allergies+(rhinitis)#1).

Kumar, V., Abbas A. & Fausto, N., 2004, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, "Acute and Chronic Inflammation", 7th Edition, Elsevier Saunders, pp. 47-86.

Lamprecht, P., 2005, "Off balance: T-cell in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitides", *Clinical and Experimental Immunology*, N.º. 141, pp. 201-210.

Lane, S.E., Watts, R. A., Bentham, G. *et al.*, 2003, "Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A Case–control Study", *Arthritis Rheum*, N.º. 48, pp. 814-823.

Langford, C. A. & Sneller, M. C., 2003, "Biologic Therapies in the Vasculitides.", *Current Opinion in Rheumatology*, N.º. 15, N.º. 1, pp. 3-10.

Lanham, J. G., Elkon, K. B., Pusey, C. D. & Hughes, G. R., 1984, "Systemic Vasculitis with Asthma and Eosinophilia: A Clinical Approach to the Churg-Strauss Syndrome", *Medicine*, N.º. 63, pp. 65-81.

Leff A. R., 2008, "Regulation of Leukotrienes in the Management of Asthma: Biology and Clinical Therapy", *Annual Review of Medecine*, N.º. 52, pp. 1-14.

Lilly, C., Churg, A., Lazarovich, M., Pauwels, R., Hendeles, L., Rosenwasser, L., Ledford, D. & Wechsler, M., 2002, "Asthma Therapies and Churg-Strauss Syndrome", *Allergy Clinical Immunology*, N.º. 109, N.º. 1, pp. S1-S19.

Louthrenoo, W., Norasetthada, A., Khunamornpong, S., Sreshthaputra, A. & Sukitawut, W., 1990, "Childhood Churg-Straus Syndrome", *Journal of Rheumatology*, N.º. 26, pp. 1387-1393.

Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M. & Ayme S., 2004, "Prevalence of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, Wegener's Granulomatosis and Churg Strauss Syndrome in a French Urban Multiethnic Population", *Arthritis and Rheumatism*, N.º. 51, pp. 92–99.

- Martin, R. M., Wilton, L. V. & Mann, R., D., 1999, "Prevalence of Churg-Strauss Syndrome, Vasculitis, Eosinophilia and Associated Conditions: Retrospective Analysis of 58 Prescription-Event Monitoring Cohort Studies ", *Pharmacology and Drug Safety*, Nº. 8, pp. 179-189.
- Masi, A. T., Hunder, G. G., Michel, B., Bloch, D. A., Arendt, W. P., Calabrese, L. H., Edworthy, S. M., Fauci, A. S., Leavitt, R. Y. *et al.*, 1990, "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Churg-Strauss Syndrome (Allergic Granulomatosis and Angiitis)", *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 33, Nº. 8, pp. 1094-1100.
- Matsuyama, H., Matsuyama, W., Watanabe, M., Shirahama, Y., Higashimoto, I., Wada, T., Osame, M. & Arimura, K., 2007, "Increased Expression of TRAIL Receptor 3 on Eosinophils in Churg-Strauss Syndrome", *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 56, Nº. 2, pp. 662-673.
- Matsuyama, W., Mitsuyama, H., Ono, M., Shirahama, Y., Higashimoto, I., Osame, M. & Arimura, K. , 2007, "Discoidin domain receptor 1 contributes to eosinophil survival in an NF-KB-dependent manner in Churg-Strauss syndrome", *Clinical Trials and Observations*, Nº. 109, pp. 22-30.
- Mcdermott, E. M. & Powell, R. J., 1998, "Cyclosporin in the treatment of Churg-Strauss syndrome", *Annual Rheumatic Disease*, Nº. 57, pp. 258-259.
- Mohammad A., Jacobsson L., Segelmark M. & Sturfelt G., 2003, " Prevalence of Small Vessel Vasculitis in Southern Sweden-Preliminary Report", *Kidney Blood Press Res*, Nº. 26, pp. 249–302.
- Moore, P. M. & Calabrese, L. H., 1994, "Neurologic Manifestations of Sistemic Vasculitides", *Seminars in Neurology*, Nº. 14, pp. 300-306.
- Noth, I., Streck, M. & Leff, A., 2003, "Churg-Strauss syndrome", *The Lancet*, Nº. 361, pp. 587-594.
- Pelà, G., Tirabassi, G., Pattoneri, P., Pavone, L., Garini, G. & Bruschi, G., 2006, "Cardiac Involvement in the Churg-Strauss Syndrome", *The American Journal of Cardiology*, Nº. 97, pp. 1519-1524.
- Ribi, C., Cohen, P., Pagnoux, C., Mahr, A., Arène, J-P., Lauque, D., Puéchal, X., Letellier, P., Delaval, P., Cordier, J-F. & Guillevin, L., 2008, "Treatment of Churg-Strauss Syndrome Without Poor-Prognosis Factors", *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 58, Nº. 2, pp. 586-594.
- Rolla, G., Guida, G. & Heffler, E., 2007, "Churg-Strauss Syndrome: Still a Clinical Challenge", *Expert Review of Clinical Immunology*, Nº. 3, Nº. 6, pp. 833-837.
- Rose, G. A. & Spencer, H, 1957, "Polyarteritis Nodosa", *Q J Medicina*, Nº. 26, pp. 43-81.
- Rothenberg, M. E., Goldman, L. & Ausiello, D., 2008, *Cecil Medicine*, "Eosinophilic Syndromes", 23rd Edition, Saunders Elsevier, pp. 1277-1280.

Rothenberg, M. E. & Hogan, S. P., 2006, "The Eosinophil ", Annual Review of Immunology, Nº. 24, pp. 147-174.

Sabaté, J., Clotet, M., Gómez, A., De las Heras, P., Torrubia, S. & Salinas, T., 2005, "Radiologic Evaluation of Uncommon Inflammatory and Reactive Breast Disorders", Radio Graphics, Vol. 25, Nº. 2, pp. 411-424.

Savige, J., Pollock, W. & Trevisin, M., 2005, "What Do Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) Tell Us?", Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Vol. 19, Nº. 2, pp. 263-276.

Schmitt W. H., Csernok, E., Koyashi S., Klinkenborg, A., Reinhold-Keller, E. & Gross, W., 1998, "Churg-Strauss Syndrome: Serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage", American College of Rheumatology, Vol. 41, Nº. 3, pp. 445-452.

Scott, D. G. I., 1988, "Classification and Treatment of Systemic Vasculitis", British Journal of Rheumatology, Vol. 27, Nº. 4, pp. 251-253.

Sehgal, M., Swanson, J. W., DeReeme, R. A. & Colby, T. V., 1995, "Neurologic Manifestations of Churg-Strauss Syndrome", Mayo Clinic Proceedings, Nº. 70, pp. 337-341.

Shimbo, J., Onodera, O., Tanaka, K. & Tsuji, S., 2005, "Churg-Strauss Syndrome and the Leukotriene Receptor Antagonist Pranlukast", Clinic Rheumatology, Nº. 24, pp. 661-662.

Shoen, F. J., Kumar, V., Abbas A. & Fausto, N., 2004, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, "Blood Vessels", 7th Edition, Elsevier Saunders, pp. 511-554.

Sinico, R. A., Di Toma, L., Maggiore, U., Bottero, P., Radice, A., Tosoni, C., Grasselli, C., Pavone, L., Gregorini, G., Monti, S., Frassi, M., Vecchio, F., Corace, C., Venegoni, E. & Buzio, C., 2005, "Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Churg-Strauss Syndrome", Arthritis and Rheumatism, Vol. 52, Nº. 9, pp. 2589-2593.

Slot, M. C., Tervaert, J. W., Boomsma, M. M. & Stegeman, C. A., 2004, "Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis", Arthritis and Rheumatism, Vol. 51, Nº. 2, pp. 269-273.

Solans, R., Bosch, J.A., Pérez-Bocanegra, C., Selva, A., Huguet, P., Alijotas, J., Orriols, R., Armadans, L. & Vilardell, M., 2001, "Churg-Strauss Syndrome: Outcome and Long-term Follow-up of 32 Patients", Rheumatology, Nº. 40, pp. 763-771.

Tai, P-C, Holt, M. E., Denny, P., Gibbs, A. R., Williams, B. D. & Spry, C., 1984, "Deposition of Eosinophil Cationic protein in Granulomas in Allergic Granulomatosis and Vasculitis: The Churg-Strauss Syndrome", British Medical Journal, Nº. 289, pp. 400-402.

Tai, P-C., Holt, M., Denny, P., Gibbs, A., Williams, B. & Spry, C. , 1984, "Deposition of Eosinophil cationic Protein in Granulomas in Allergic Granulomatosis and Vasculitis: The Churg-Strauss Syndrome", *British Medical Journal*, N.º. 289, pp. 400-402.

Talaat, K. R. & Nutman, T. B., Manson, R. J., Broaddus, V. C., Murray, J. F., Nadel & J. A., 2005, *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, "Parasitic Diseases", 4th Edition, N.º. 1, pp. 1090-1097.

Tarvaert, J. W., Stegeman, C. A. & Kallenberg, C. G., 1998, "Silicon Exposure and Vasculitis", *Current Opinion Rheumatology*, N.º. 10, pp. 12-17.

Tatsis, E., Schnabel, A. & Gross, W. L., 1998, "Interferon-alpha Treatment of Four Patients with the Churg-Strauss Syndrome.", *Annals of Internal Medicine*, Vol. 129, pp. 370-374.

Travis, W. D., 1996, "Pathology of Pulmonary Granulomatous Vasculites", *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, N.º.13, pp. 14-27.

Vaglio, A., Martorana, D., Maggiore, U. & Grasselli, C., 2007, "HLA-DRB4 as a Genetic Risk Factor for Churg-Strauss Syndrome", *Arthritis & Rheumatism*, N.º. 56, N.º. 9, pp. 3159-3166.

Watts, R. A., Lane, S. E. & Scott, D. G. , 2005, "What is known about the epidemiology of the vasculitides? ", *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Vol. 19, N.º. 2, pp. 191–207.

Watts, R. A., Lane, S. E., Bentham, G. & Scott, D. G. , 2000, "Epidemiology of Systemic Vasculitis, a Ten-Year Study in the United Kingdom", *Arthritis and Rheumatology*, Vol. 43, N.º. 2, pp. 414-419.

Watts, R., Lane, S., Hanslik, T., Hauser, T., Hellmich, B., Koldingsnes, W., Mahr, A., Segelmark, M., Cohen-Tervaert, J. & Scott, D., 2007, "Development and Validation of a Consensus Methodology for the Classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies", *Annual Rheumatology Diseases*, N.º. 66, pp. 222-227.

Weller, P., Goldman, L. & Ausiello, D., 2005, *Cecil Tratado de Medicina Interna*, "Síndromes Eosinofílicas", Vol. 1, 22^a Edição, Saunders Elsevier, pp. 1278-1280.

Wiik, A., 2003, "Autoantibodies in Vasculitis", *Arthritis Research and Therapy*, Vol. 5, N.º. 3, pp. 147-152.

Worthy, S. A., Müller, N. L., Hansell, D. M. & Flower, C. D., 1998, "Churg-Strauss Syndrome: the Spectrum of Pulmonary CT Findings in 17 Patients", *American Journal of Roentgenology*, Vol. 170, N.º. 2, pp. 297-300.