

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIÍTE: RELATO DE CASO

EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: CASE REPORT

VÍTOR MODESTO FARIAS DE OLIVEIRA^{1*}, ALCIRA CINNTHIA MONTEIRO DE FRANÇA LIMA¹, REBECA TEIXEIRA GONÇALVES², FERNANDO ANTÔNIO GALVÃO GONDIM FILHO³, FÁBIO LIMA QUEIROGA^{4**}

1. Acadêmicos do curso de medicina da Universidade de Pernambuco – *Campus* Garanhuns; 2. Médica Residente em clínica médica do Hospital Agamenon Magalhães (Recife-PE); 3. Preceptor da residência em clínica médica do Hospital Agamenon Magalhães (Recife-PE) e mestre em ciências da saúde; 4. Orientador do trabalho, preceptor da residência em clínica médica do Hospital Agamenon Magalhães (Recife-PE) e mestre em medicina tropical.

*Rua Capitão Pedro Rodrigues, 105, São José, Garanhuns, Pernambuco, Brasil. CEP 55295-150. [*vitimodestofarias@gmail.com](mailto:vitimodestofarias@gmail.com); [**fabio_queiroga@yahoo.com.br](mailto:fabio_queiroga@yahoo.com.br)

Recebido em 07/03/2018. Aceito para publicação em 04/04/2018

RESUMO

A granulomatose eosinofílica com poliangiíte, antigamente chamada de síndrome de Churg-Strauss, é caracterizada por asma, eosinofilia periférica e infiltração tecidual eosinofílica, granulomas extravasculares e vasculite de múltiplos sistemas orgânicos. É uma vasculite rara com incidência de 1 a 3 casos em 1 milhão de pessoas/ano e discreta preferência pelo sexo feminino (1,2:1). Neste estudo, relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, 47 anos, que apresentou quadro de parestesia ascendente, dor intensa e petéquias em membros inferiores. Possuía uma história de asma de início tardio, além de eosinofilia importante. A Tomografia Computadorizada (TC) de face evidenciou pansinusopatia e a de TC de tórax demonstrou opacidades nodulares em halo de vidro fosco, além de opacidades com distribuição periférica. A biópsia de pele mostrou vasculite de médio calibre. Portanto, o diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangiíte foi confirmado, sendo realizado tratamento com corticoterapia e analgesia. Apesar de raro, o diagnóstico da granulomatose eosinofílica com poliangiíte deve ser aventado em todos que apresentem asma grave refratária, além de em pacientes com neuropatia e eosinofilia sem causa aparente. O diagnóstico e o tratamento precoces estão intimamente relacionados a melhor qualidade de vida e redução geral da morbimortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Churg-Strauss, vasculite, vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; eosinofilia, asma.

ABSTRACT

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, formerly called Churg-Strauss syndrome, is characterized by asthma, peripheral blood eosinophilia and eosinophilic tissue infiltration, extravascular granulomas, and vasculitis of multiple organ systems. It is a rare vasculitis with incidence of 1 to 3 cases in 1 million people / year and discrete female predominance (1,2:1). In this study, we report the case of a 47-year-old male patient who presented an ascending paresthesia, intense pain and petechiae in the lower limbs. He had a history of late-onset asthma and important eosinophilia. Computed Tomography (CT) of the face revealed pansinusopathy and chest CT showed nodular opacities in ground glass, as well as opacities with peripheral distribution. Skin biopsy showed medium-sized vasculitis. Therefore, the diagnosis of eosinophilic

granulomatosis with polyangiitis was confirmed and a proposed treatment with glucocorticoids and analgesics was administered. Although rare, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis should be suspected in all patients with severe refractory asthma, as well as in patients with unexplained neuropathy and eosinophilia. Early diagnosis and treatment are closely related to improvement in quality of life and overall reduction of morbidity and mortality.

KEYWORDS: Churg-Strauss syndrome; vasculitis; anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; eosinophilia; asthma.

1. INTRODUÇÃO

A granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA) é caracterizada por asma, eosinofilia periférica e tecidual, granulomas extravasculares e vasculite de múltiplos sistemas orgânicos^{1,2}. É considerada uma vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)^{3,4,5}.

A incidência anual é estimada em 1 a 3 casos em 1000000 pessoas, podendo incidir em qualquer faixa etária, sendo menos comum em lactentes. A idade média de início é de 48 anos, com discreta predileção pelo sexo feminino (1,2:1)¹.

Acomete vasos de pequeno e médio calibre, capilares, vênulas e veias. Caracteriza-se histologicamente por reações granulomatosas que podem estar presentes nos tecidos ou dentro das paredes vasculares, associadas a infiltração eosinofílica em qualquer parte do corpo^{5,6}. Há acometimento preferencial pelos pulmões, seguido da pele, sistema cardiovascular, sistema nervoso periférico, rins e trato gastrointestinal⁴. Possui patogênese incerta, mas seus achados sugerem fenômenos imunológicos aberrantes².

A patologia é marcada por três fases⁵:

- Fase prodrômica: presença de doença alérgica (asma ou rinite) que pode perdurar por meses ou anos;
- Fase de eosinofilia/infiltração tecidual: há eosinofilia periférica e infiltração tecidual por eosinófilos no pulmão, trato gastrointestinal e outros tecidos;

- Fase vasculítica: vasculite necrosante sistêmica que afeta uma ampla gama de órgãos, variando desde coração até nervos periféricos.

O quadro clínico inicial é marcado por manifestações constitucionais inespecíficas como febre, mal-estar, anorexia, perda de peso (>5% da massa corpórea), mialgia e poliartralgia. Os achados pulmonares marcam o quadro com crises asmáticas graves e infiltrados pulmonares. A segunda manifestação mais comum é a mononeurite múltipla (72% dos casos), seguido de rinite alérgica e rinosinusite (61% dos casos), lesões cutâneas como púrpura, nódulos cutâneos e subcutâneos (51%), cardiopatia (15-60% dos casos), sendo essa última uma importante causa de mortalidade^{1,6,7}. O acometimento renal é raro, geralmente associado à positividade do ANCA em cerca de 75% dos pacientes e todos os portadores de glomerulonefrite necrosante tem positividade desse anticorpo⁸.

O achado laboratorial característico é a presença de eosinofilia notável com níveis maiores que 1000 células/ μ L em mais de 80% dos pacientes¹. Além desse achado, podem ser encontradas elevações de provas inflamatórias (VHS, fibrinogênio e alfa-2-globulina) em 81% dos casos. Presença de ANCAs circulantes, geralmente antimieloperoxidase, são encontrados em 40% dos casos⁶.

Os critérios diagnósticos para a doença foram elaborados pelo *American College of Rheumatology*, em 1990. São eles: asma, eosinofilia maior que 10%, mononeuropatia (incluindo a mononeurite multiplex) ou polineuropatia, infiltrado pulmonar não fixo, anormalidade dos seios paranasais, biópsia com eosinófilos de localização extravascular. A presença de quatro ou mais desses critérios possui uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99,7%^{2,3,6}.

O tratamento fundamental da GEPA é com o uso de glicocorticoides sistêmicos. O uso de imunossupressores está indicado na fase de remissão da doença em associação ao corticoide. Tratamentos com plasmaférese e agentes antifator de necrose tumoral, ainda não possuem evidências suficientes para seu uso na prática médica^{4,5}.

O prognóstico nos pacientes com GEPA não tratada é de sobrevida em 25% dos casos em 5 anos, porém, com tratamento a sobrevida chega a 72% em 78 meses. O acometimento otorrinolaringológico é um fator protetor renal e diminui a morbidade cardíaca. A principal causa de óbito é o comprometimento miocárdico, responsável por 39% dos óbitos¹.

2. CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 47 anos, pardo, casado, gerente de peças e serviços, natural e procedente de Salgueiro-PE, deu entrada no hospital com quadro de parestesia em ambos os pés com ascensão até o nível do tornozelo em membro inferior esquerdo e até o nível do joelho em membro inferior direito, associado a edema em pés, paresia e dor intensa em membros inferiores. Após três

semanas do quadro inicial, apresentou parestesia em mãos e pés, além de petéquias não dolorosas em membros inferiores. Relatou perda de peso significativa, aproximadamente 25% do peso corporal em oito semanas.

Na história médica pregressa, relatou asma diagnosticada há 03 anos. Referia não possuir alergias medicamentosas. Fazia uso diário de fluticasona + vilanterol 200/25mg, via inalatória, uma vez ao dia.

Ao exame físico apresentava-se consciente, orientado, eupneico e hidratado. Ausculta cardíaca sem alterações. Ausculta respiratória com sibilos em base de hemitoráx esquerdo. Exame físico abdominal sem alterações. Presença de edema simétrico (+/4+), frio, mole e doloroso em pés. À ectoscopia foram evidenciadas petéquias em membros inferiores (figura 1).



Figura 1. Petéquias dispersas em membro inferior direito.

Possuía espirometria do ano anterior apresentando uma síndrome restritiva leve; eletroneuromiografia demonstrando polineuropatia sensitivo motora de padrão axonal predominantemente, com desmielinização secundária, simétrica e grave. Desnervação em atividade em musculatura distal com reinervação incipiente associada; foi solicitado hemograma que não mostrou alterações da série vermelha, porém apresentava leucocitose de 20.400/mm³ (46,8% de neutrófilos e 42,9% de eosinófilos). Sem alteração da função renal (ClCr: 112.4 mL/min/1.73m²) e ausência de alterações no sedimento urinário. Solicitados anti-HIV 1 e 2, VDRL, FAN, anti-Ro, anti-La que não foram reagentes. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram negativos. Como paciente tinha queixa de cefaleia em região frontal de caráter recorrente, com histórico de rinorreia purulenta foi solicitado tomografia computadorizada de face que evidenciou pansinusopatia. Como parte da investigação para dispnéia foi solicitado tomografia computadorizada de tórax que apresentou opacidades nodulares com halo de vidro fosco em lobo inferior esquerdo e superior direito e opacidades localizadas no lobo inferior esquerdo apresentando distribuição periférica com base pleural (figura 2); pesquisa e cultura de BAAR negativa e

lavado brônquico apresentando 300 células com presença de 29,1% de eosinófilos.

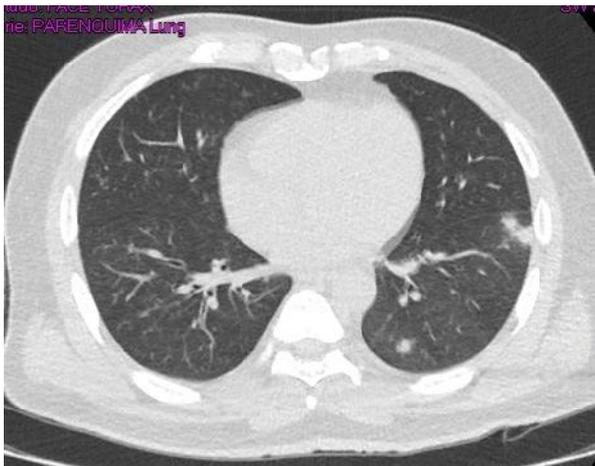


Figura 2. TC de tórax evidenciando opacidades nodulares com halo de vidro fosco em lobo inferior esquerdo e opacidades de distribuição periférica com base pleural.

Com base no quadro clínico-laboratorial foi considerada a hipótese diagnóstica de granulomatose eosinofílica com poliangiíte, suspeita corroborada com biópsia de pele que evidenciou vasculite de médio calibre, apesar de não apresentar eosinofilia. Foram aplicados os critérios do American College of Rheumatology (1990) e como o paciente apresentava cinco dos seis critérios, o diagnóstico foi de granulomatose eosinofílica com poliangiíte. Durante o internamento o paciente fez uso de prednisona 80mg/dia por 32 dias, associado a doses elevadas de analgésicos. Evoluiu com melhora do quadro clínico, recebendo alta em uso de corticoterapia e pregabalina, com programação para redução gradual da dose de corticoide e para avaliação da necessidade de associação de imunossupressor a nível ambulatorial.

3. DISCUSSÃO

A granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPa), anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss, é uma doença multissistêmica caracterizada por vasculite de pequenos e médios vasos, rinosinusite crônica, eosinofilia periférica e asma, sendo essa última a característica clínica cardinal, pois está presente em mais de 90% dos casos.

O caso descrito se encontra na faixa etária onde a GEPa é mais prevalente, a 5ª década de vida. Conforme os critérios do *American College of Rheumatology*, o paciente possuía 5 dos 6 critérios necessários para o diagnóstico da doença: asma, eosinofilia maior que 10%, polineuropatia, infiltrado pulmonar não fixo e anormalidade dos seios paranasais.

Nesse relato, a doença se manifestou de forma atípica visto que a asma antecedeu a fase vasculítica em apenas 3 anos, enquanto que habitualmente a precede em 8 a 10 anos.

Apesar da GEPa ser uma vasculite associada ao ANCA, ele se encontra ausente em mais de 50% dos

casos, tal como no relato. A positividade do ANCA interfere nas manifestações clínicas, pois, quando presente, há uma chance maior de perda de peso, mialgia, artralgia, comprovação de vasculite por biópsia, acometimento renal (glomerulonefrite) e neuropatia periférica.

O envolvimento da pele e do sistema nervoso são característicos da fase vasculítica. As lesões cutâneas podem aparecer como nódulos subcutâneos macios nas superfícies extensoras do braço, erupções eritematosas papulares ou lesões hemorrágicas (petéquias, púrpura palpável e equimose extensiva). Nessa fase, a neuropatia periférica é vista em até 75 por cento dos pacientes, já o sistema nervoso central é acometido mais raramente.

O envolvimento cardíaco é uma das manifestações mais graves, representando cerca de metade das mortes associadas à GEPa. Pode apresentar-se de forma assintomática, mas deve ser sempre suspeitado quando houver dispneia refratária, evidência clínica de insuficiência cardíaca ou anormalidades do ritmo cardíaco.

Os achados típicos da patologia na tomografia computadorizada de tórax incluem opacidades em vidro fosco (86% dos casos), espessamento de parede brônquica e bronquiectasias (66% dos casos), além de opacidades nodulares periféricas (25% dos casos).

A biópsia pulmonar é padrão-ouro para o diagnóstico da GEPa, porém em pacientes com acometimento cutâneo ou nervoso dá-se preferência à biópsia do local. O achado cutâneo clássico é uma vasculite leucocitoclástica com infiltrado eosinofílico.

O tratamento é realizado com prednisona (ou equivalente) na dose de 0,5-1mg/kg/dia (até 80mg/dia). A *European League Against Rheumatism* (EULAR) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) recomendam o uso de ciclofosfamida ou rituximabe (com nível de evidência 3 e grau de recomendação C) em pacientes com doença ameaçadora à vida ou com risco de dano permanente a órgãos. Quando ela não é ameaçadora à vida, a indução deve ser feita com corticoides associado à metotrexato ou micofenolato de mofetil, com exceção dos seguintes casos: envolvimento meníngeo, doença retro-orbitária, acometimento cardíaco ou mesentérico, mononeurite multiplex aguda e hemorragia pulmonar severa. A imunoglobulina é indicada para indução em pacientes infectados, refratários à terapia com corticoide e ciclofosfamida ou que apresentem contraindicação ao uso de imunossupressores^{4,9,10}.

Pacientes refratários à terapia de remissão devem mudar o esquema de ciclofosfamida para rituximabe ou de rituximabe para ciclofosfamida. Na manutenção da remissão, deve-se reduzir o corticoide para doses mínimas, de acordo com a aceitação do paciente, e associar azatioprina (nível de evidência 3; grau de recomendação C)^{4,9}.

Para avaliar o prognóstico é utilizado o *Five-Factor Score* que engloba os seguintes tópicos: elevação do nível sérico de creatinina (>1,58 mg/dl), proteinúria (>

1g/dia), envolvimento do trato gastrointestinal, cardiomiopatia e envolvimento do sistema nervoso central. Cada item equivalendo a um ponto. Pacientes com FFS=0 apresentam uma sobrevida de 100% em 1 ano e de 97% em 5 anos. Aqueles que possuem FFS = 1 possuem estimativa de sobrevivência de 98% em 8 anos.⁶

Embora seja uma patologia grave e de prognóstico reservado, observamos evolução favorável com tratamento, sendo seu diagnóstico precoce imprescindível para um melhor desfecho clínico.

4. CONCLUSÃO

A GEPA deve estar presente no diagnóstico diferencial das eosinofílias periféricas associadas à neuropatia periférica e asma, apesar de ser uma entidade rara. Seu diagnóstico com intervenção precoce, proporciona uma significativa melhora na qualidade de vida do paciente e no prognóstico da doença, fazendo necessário uma avaliação mais abrangente dos pacientes com o quadro citado.

REFERÊNCIAS

- [1] Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, *et al.*, editores. Harrison Medicina Interna. 19a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2016. p.3048;
- [2] Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, *et al.* Churg-Strauss syndrome. Autoimmun Rev. 2015; 14(4): 341-8;
- [3] Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, *et al.* Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento. 4a ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 725;
- [4] Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA EDTA recommendations for the management of ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1593-84;
- [5] Goldman L, Schafer AI, editores. Cecil Medicina. 24a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p. 3264;
- [6] Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, *et al.* Clinical Manifestations and Treatment of Churg-Strauss Syndrome. Rheum Dis Clin North. 2010; 36(3): 527-43;
- [7] Brucato A, Maestroni S, Masciocco G, *et al.* Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. G Ital Cardiol (Rome). 2015;16(9): 493-500;
- [8] Jennette JC., Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65(1): 1-11;
- [9] Durel CA, Berthiller J, Caboni S, *et al.* Long-term follow-up of a multicentre cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68(3):374-87;
- [10] Souza AWS, Calich AL, Mariz HA, *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a terapia de indução para vasculite associada a ANCA. Rev Bras Reumatol. 2017; 57(2):484-96;