



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Infarto agudo do miocárdio como apresentação inicial de granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente, síndrome de Churg Strauss)



Wahinuddin Sulaiman<sup>a</sup>, Ong Ping Seung<sup>a,\*</sup> e Sabariah Mohd Noor<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Divisão de Reumatologia, Departamento de Medicina, Hospital Raja Permaisuri Bainun Ipoh, Perak, Malásia

<sup>b</sup> Departamento de Patologia, Hospital Raja Permaisuri Bainun Ipoh, Perak, Malásia

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 6 de fevereiro de 2013

Aceito em 21 de março de 2013

On-line em 6 de julho de 2014

#### Palavras-chave:

Síndrome de Churg Strauss  
Granulomatose eosinofílica  
com poliangiite  
Hipereosinofilia  
Asma  
Infarto do miocárdio

### R E S U M O

A granulomatose eosinofílica com poliangiite é uma vasculite primária rara, caracterizada por hipereosinofilia, asma de surgimento tardio e granulomas eosinofílicos extravasculares. Relatamos um caso apresentado inicialmente com infarto do miocárdio e que, posteriormente, teve prosseguimento apenas com asma, manifestações cutâneas e neuropatia periférica. Os parâmetros laboratoriais revelaram hipereosinofilia com um padrão perinuclear negativo de autoanticorpos citoplásmicos antineutrófilos (p-ANCA). A biópsia de pele demonstrou vasculite leucocitoclástica com infiltração eosinofílica, diante de uma angiografia coronária normal. Os sintomas do paciente melhoraram com metilprednisolona IV, pulsoterapia com ciclofosfamida e azatioprina.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Acute myocardial infarction as Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg Strauss syndrome) initial presentation

### A B S T R A C T

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is a rare primary vasculitic disease characterized by hypereosinophilia, late onset asthma and extravascular eosinophil granulomas. We report a case presented initially with acute myocardial infarction which later only proceed with asthma, skin manifestations and peripheral neuropathy. Laboratory parameters showed hypereosinophilia with negative perinuclear pattern of antineutrophil cytoplasmic

#### Keywords:

Churg Strauss syndrome  
Eosinophilic granulomatosis  
with polyangiitis

\* Autor para correspondência.

E-mail: [ongps@hotmail.com](mailto:ongps@hotmail.com) (O.P. Seung).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.002>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Hypereosinophilia  
Asthma  
Myocardial infarction

autoantibodies (p-ANCA). Skin biopsy showed leucocytoclastic vasculitis with eosinophilic infiltration while coronary angiography was normal. The patient's symptoms improved with IV methylprednisolone, pulse cyclophosphamide and azathioprine.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

Granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA), mais conhecida pelo epônimo síndrome de Churg Strauss (SCS), é um transtorno raro, com incidência anual de 2,7 casos por milhão.<sup>1</sup> GEPA se caracteriza por hipereosinofilia, asma de surgimento tardio e granulomas eosinofílicos extravasculares. Essa síndrome foi descrita originalmente em 1951 por Churg e Strass.<sup>2</sup> Suas manifestações são variáveis, podendo ocorrer desde lesões cutâneas, asma e artrite não erosiva, até problemas com risco para a vida do paciente, como cardiopatia e envolvimento grave do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central (SNC). O envolvimento cardíaco é a causa principal de mortalidade, sendo responsável por 48% dos óbitos em pacientes com GEPA.<sup>3</sup>

Para o estabelecimento do diagnóstico de GEPA, os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 para esse transtorno exigem a presença de quatro ou mais dos seis critérios seguintes: asma, eosinofilia (>10% dos leucócitos, pela contagem diferencial), mononeurite múltipla ou polineuropatia, infiltrados pulmonares (que podem ser temporários), sinusite paranasal e prova histológica de vasculite com presença de eosinófilos extravasculares.<sup>4</sup> A Conferência Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC) sobre Nomenclatura de Vasculites (Revisada), recentemente publicada (2012), definiu GEPA como uma vasculite associada a autoanticorpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) e acompanhada por uma inflamação granulomatosa necrosante rica em eosinófilos, frequentemente envolvendo o trato respiratório, e como uma vasculite necrosante que afeta predominantemente vasos de pequeno a médio calibre, associada com asma e eosinofilia.<sup>5</sup>

Descrevemos um homem com 50 anos que se apresentou com infarto do miocárdio inferior e que, mais adiante, evoluiu para manifestações cutâneas, exacerbação de asma brônquica e neuropatia periférica incapacitante.

## Relato de caso

Homem, 50 anos, apresentado ao nosso serviço de emergência com intensa dor torácica e falta de ar com duração de dois dias. Sua história clínica progressiva revelou hipercolesterolemia sem hospitalizações prévias. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações revelou ritmo sinusal e elevação do segmento ST nas derivações inferiores. A ecocardiografia revelou boa função ventricular sistólica esquerda com fração de ejeção igual a 78%, sem anormalidade de movimento de parede regional. A avaliação laboratorial demonstrou CK-MB = 148 U/L (normal < 25 U/L) e LDH = 2047 U/L (normal 200-480 U/L). Devido à demora na apresentação, o paciente não foi trombolisado; foi preparado para intervenção cardíaca

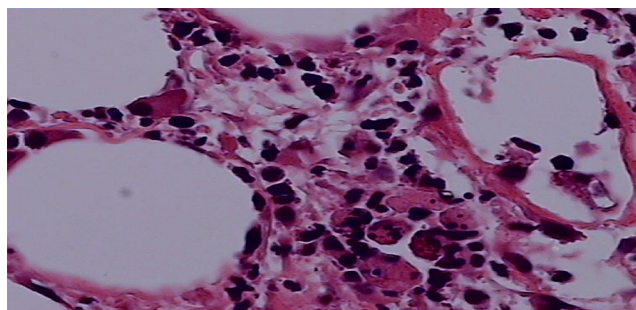
percutânea (ICP), mas recusou o procedimento. Teve alta com medicações para doença arterial coronariana.

Duas semanas depois, o paciente tinha formado várias lesões nodulares dolorosas nas solas dos pés e nas mãos, com febre intermitente associada. Um inquérito mais detalhado revelou que o paciente vinha sofrendo de tosse seca há um ano, sem procurar tratamento. Não havia rinite alérgica e nem qualquer sintomatologia que pudesse sugerir asma. No entanto, desde a alta hospitalar, há duas semanas, ainda apresentava desconforto no peito.

As radiografias torácicas estavam normais. Um novo ecocardiograma demonstrou hipocinesia global com má função sistólica ventricular esquerda (35%). As análises laboratoriais revelaram aumento na contagem de leucócitos (14.900/ $\mu$ L) com predominância de eosinófilos (33%), LDH = 863 U/L, velocidade de hemossedimentação (52 mm/h) e PCR (125 U/L) altas e fator reumatoide positivo. Todos os marcadores imunológicos pesquisados (anticorpo antinuclear, ANCA perinuclear e clássico e antígeno nuclear extraível) tiveram resultado negativo. Feita uma biópsia de pele, observamos infiltrações neutrofilicas e linfocíticas densas com alterações vasculíticas eosinofílicas (fig. 1). O paciente apenas atendia a dois dos seis critérios de classificação do ACR, e não apresentava história de asma ou sinusite. Entretanto, foi medicado com prednisolona 60 mg (1 mg/kg) e suas lesões cutâneas melhoraram. Dessa vez, o paciente concordou com a angiografia coronariana, sem evidência de ateroma ao luminograma.

Transcorridos quatro meses, o paciente se apresentou com exacerbação de asma brônquica e com tosse noturna. Não foram achadas novas lesões cutâneas e não havia dor torácica. Seus sintomas melhoraram com nebulizadores e um rápido curso de prednisolona 30 mg (0,5 mg/kg) durante cinco dias.

Durante o acompanhamento, depois de transcorridos seis meses, o paciente passou a se queixar de fenômeno de Raynaud e de dormência nos dois membros inferiores, com maior relevância no pé direito. Esse quadro foi precedido por fraca dorsiflexão do pé direito. O exame físico revelou pé caído no



**Figura 1 – Biópsia de pele de nosso paciente, mostrando infiltrados linfocíticos e eosinofílicos consistentes com vasculite leucocitoclástica.**

lado direito, lesões vasculíticas sobre as palmas das mãos e um nódulo com sua superfície necrosada na mão direita. Os achados laboratoriais revelaram elevação na contagem de leucócitos (22,200/ $\mu$ L) com 78,8% de eosinófilos, VHS = 32 mm/h e PCR = 64 U/L. A eletromiografia e os estudos de condução nervosa foram compatíveis com polineuropatia sensitiva e motora.

O paciente foi medicado com metilprednisolona 500 mg/dia durante três dias, seguida por 60 mg de prednisolona oral (1 mg/kg) e amlodipina 5 mg/dia. Depois de concluído o curso IV de metilprednisolona, foi iniciada ciclofosfamida intravenosa mensal por seis meses. O paciente respondeu satisfatoriamente ao tratamento, com melhora dos sintomas. Depois de terminada a terapia pulsada com ciclofosfamida, acrescentamos azatioprina 25 mg/dia.

Ao longo dos oito anos de acompanhamento, não ocorreu recidiva depois de ter sido iniciado o tratamento imunossupressivo. No entanto, o paciente ainda apresenta alguma deficiência neurológica residual no pé direito. Afora isso, os parâmetros laboratoriais e a ecocardiografia tiveram resultados normais.

## Discussão

GEPA é um transtorno vasculítico polissistêmico que envolve veias e artérias musculares de médio e pequeno calibres. Tipicamente, se manifesta em três fases consecutivas. A fase prodrômica consiste de manifestações alérgicas, a segunda fase envolve infiltrados eosinofílicos teciduais e eosinofilia no sangue, e esse quadro é seguido por manifestações vasculíticas sistêmicas.<sup>6</sup> Mas esse paciente teve uma sequência em que um infarto do miocárdio agudo foi a apresentação inicial, com sintomas asmáticos surgindo mais tardiamente.

GEPA pode afetar o miocárdio, valvas, artérias coronárias e pericárdio. Essa situação acarretará comprometimentos estrutural e funcional.<sup>7</sup> Eosinófilos infiltram o miocárdio e liberam mediadores inflamatórios causadores de arritmia e disfunção sistólica.<sup>8</sup> O envolvimento cardíaco é a principal causa de mortalidade em pacientes com GEPA, com desfechos sombrios; mas esse transtorno é completamente reversível, como ocorreu com nosso paciente.<sup>9</sup> Tanto os critérios de classificação do ACR de 1990 como a nova nomenclatura revisada do CHCC não dão ênfase aos sintomas cardíacos.

Envolvimento dos nervos periféricos é a manifestação vasculítica mais frequente de GEPA.<sup>10</sup> A maioria dos pacientes respondeu satisfatoriamente à terapia imunossupressiva; mas alguns sintomas residuais podem persistir, como ocorreu em nosso caso.<sup>11</sup> É possível que haja envolvimento de outros órgãos: lesões cutâneas, pulmões (asma, pólipos nasais), rins e trato gastrointestinal.

Os parâmetros laboratoriais foram inespecíficos: elevações de VHS, PCR e eosinófilos.

É possível detectar ANCA perinuclear (p-ANCA) anti-MPO em apenas 30%-40% dos pacientes com GEPA.<sup>12</sup> Nas biópsias, pacientes positivos para ANCA exibiam glomerulonefrite, neuropatia periférica e vasculite.<sup>13</sup> Em nosso paciente, esse marcador estava negativo. Com efeito, alguns estudos concluíram que, basicamente, pacientes com GEPA e envolvimento cardíaco são negativos para ANCA.<sup>13,14</sup> O achado

isolado de hipereosinofilia não exclui outros diagnósticos, por exemplo, as síndromes hipereosinofílicas. Mas a presença de outras manifestações clínicas ajuda no estabelecimento do diagnóstico.

O escore dos cinco fatores foi desenvolvido pelo Grupo Francês para Estudo da Vasculite, com o objetivo de prever o risco de morte em pacientes com GEPA. Consiste de: redução da função renal (creatinina > 1,58 mg/dL ou 140  $\mu$ mol/L), proteinúria (> 1 g/24 h), envolvimento gastrointestinal (hemorragia, infarto ou pancreatite), envolvimento do SNC, e miocardiopatia. A presença de qualquer desses fatores faz com que a mortalidade após cinco anos chegue a 26%, enquanto que dois ou mais fatores elevam a mortalidade para 46%.<sup>15</sup>

Atualmente, não existe um protocolo estabelecido para o tratamento de GEPA. O tipo de tratamento se fundamentou principalmente na gravidade da doença. Manifestações menores, como asma ou manifestações cutâneas, podem ser tratadas somente com corticosteróides. O envolvimento polissistêmico com risco para a vida (síndrome coronariana aguda, polineuropatia periférica grave ou envolvimento gastrointestinal grave) exigiu terapia combinada com glicocorticóides e ciclofosfamida. Esse paciente foi medicado durante três dias consecutivos com metilprednisolona intravenosa (500 mg/m<sup>2</sup>); essa terapia foi seguida por pulsoterapia mensal com ciclofosfamida IV (750 mg/m<sup>2</sup>) durante seis meses.

Houve atraso no estabelecimento do diagnóstico para esse paciente porque os sintomas de asma apenas se tornaram evidentes depois de cinco meses da apresentação inicial. Foram precisos 10 meses para que a doença evoluísse desde o infarto agudo do miocárdio, lesões cutâneas e exacerbação da asma até a neuropatia periférica.

Relatos demonstram que 45% das recidivas ocorreram durante o primeiro ano de tratamento; as recidivas ocorrem bem cedo, ou muito tempo depois da remissão clínica.<sup>16</sup> Até a presente data, e depois de oito anos de acompanhamento, nosso paciente ainda não sofreu recidiva.

## Conclusões

GEPA é uma doença polissistêmica, e o estabelecimento desse diagnóstico pode ser tarefa desafiadora. Deve-se suspeitar fortemente de GEPA, especialmente em jovens pacientes que se apresentem com síndrome coronária aguda sem qualquer fator de risco associado com história de asma, e com eosinofilia periférica superior a 10%.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000;43:414-9.
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, Allergic angiitis, and polyarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27:277-301.

3. Lanham JG, Cooke S, Davies J, Hughes GRV. Endomyocardial complications of the Churg Strauss syndrome. *Postgrad Med J*. 1985;61:341.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33:1094-100.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
6. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*. 1984;63:65-81.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. 1990 criteria for the classification of Churg Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1094.
8. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Eng J Med*. 1998;38:1592-600.
9. Gasley P, Follansbee W, Coulehan J. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *AM Heart J*. 1990;120:996-9.
10. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg-Strauss syndrome. *J AM Soc Nephrol*. 1999;10:2048-55.
11. Hatoori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss Syndrome associated neuropathy. *Brain*. 1999;122:427-39.
12. Helmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendation for conducting clinical statistic and/or clinical trials in systemic vasculitis: Focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum*. 2007;66:605-17.
13. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005;143:632-8.
14. Wagner AD, Meyer GP, Rihl M, Rathmann A, Wittkop U, Zeidler H, et al. Acute coronary syndrome associated with Churg- Strauss syndrome. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3:775-9.
15. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:17-28.
16. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78:26-37.