

Uma Causa Rara de Púrpura Palpável: Poliangeíte Granulomatosa Eosinofílica

Ana Isabel Teixeira¹, Teresa Estanislau Correia², Luís Soares-de-Almeida³

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Professor associado de Dermatologia/Associated Professor - Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM Lisboa, Lisboa, Portugal, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

RESUMO – A poliangeíte granulomatosa eosinofílica é uma vasculite de pequenos e médios vasos incluída no grupo das vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos. É uma doença rara caracterizada pela presença de vasculite em associação com asma e eosinofilia. Os autores relatam o caso de um doente de 67 anos de idade, com quadro de púrpura palpável dos membros superiores, inferiores e abdómen, com um mês de evolução. Associava queixas de tosse seca desde há um ano com agravamento da frequência e, aparecimento de hemoptises no último mês. O estudo complementar permitiu efectuar o diagnóstico de poliangeíte granulomatosa eosinofílica e o doente foi medicado com prednisolona até remissão da doença, seguido de esquema de redução progressiva da dose e início de terapêutica de manutenção com azatioprina, sem recidiva após um ano de *follow-up*.

PALAVRAS-CHAVE – Azatioprina; Granulomatose com Poliangeíte; Púrpura; Prednisolona; Síndrome de Churg-Strauss; Vasculite Associada a Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos.

A Rare Cause of Palpable Purpura: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

ABSTRACT – Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is a systemic vasculitis that affects small to medium vessels, belonging to the spectrum of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. It is a rare disease that presents with vasculitis, asthma and other eosinophilic symptoms. We present the case of a 67-year-old male, with a palpable purpura affecting the superior and inferior limbs, and abdomen, for the past month. The patient complained of chronic cough for the past year, which aggravated in the last month. Complementary studies allowed the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and the patient was treated with prednisolone until remission followed by azathioprine as a maintenance therapy. After one year of follow-up no recurrence was seen

KEY-WORDS – Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Azathioprine; Churg-Strauss Syndrome; Granulomatosis with Polyangiitis; Prednisolone; Purpura.

INTRODUÇÃO

A poliangeíte granulomatosa eosinofílica (PGE), previamente designada por síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite de pequenos e médios vasos, incluída na categoria das vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).^{1,2} Foi descrita, pela primeira vez, em 1951, pelos patologistas Lotte Strauss e Jacob Churg, após a

autópsia de treze doentes com o diagnóstico de asma grave, em que os achados histopatológicos incluíram: vasculite necrotizante, granulomas extravasculares e infiltração eosinofílica dos tecidos.³

Clinicamente caracteriza-se por três fases distintas: uma fase prodrómica, caracterizada por asma e rinite alérgica, seguida de uma fase eosinofílica, marcada pela infiltração

Correspondência: Ana Isabel Teixeira
Serviço de Dermatovenereologia - Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: anaisa_tx@hotmail.com

Recebido/Received
5 Maio/5 May 2016
Aceite/Accepted
12 Agosto/12 August 2016

Caso Clínico

eosinofílica dos tecidos e disfunção de órgãos alvo, terminando numa fase vasculítica, em que surgem lesões de púrpura palpável. É nesta fase de evolução da doença que a maioria dos doentes é diagnosticada.⁴

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um doente caucasiano, de 67 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência por dermatose disseminada, simétrica, com um mês de evolução, afectando principalmente os membros superiores e inferiores, composta por pápulas eritemato-purpúricas, algumas evidenciando centro necrótico (Fig. 1).

injectável mensal, olanzapina po 10 mg id e, dutasteride po 0,5 mg id.

Da avaliação analítica efectuada destacava-se eosinofilia periférica (3830/uL correspondendo a 27% do total de leucócitos), elevação da velocidade de sedimentação (37mm) e da proteína C reactiva (9mg/dL), não se registando alterações da função renal, hepática ou do sedimento urinário. As serologias para VIH, VHC e VHB eram negativas.

Foi realizada biópsia cutânea de uma das lesões dos membros inferiores que mostrou, em redor do plexo vascular superficial e profundo da derme, infiltrado neutrofílico, com leucocitoclasia, deposição de fibrina na parede dos vasos e,

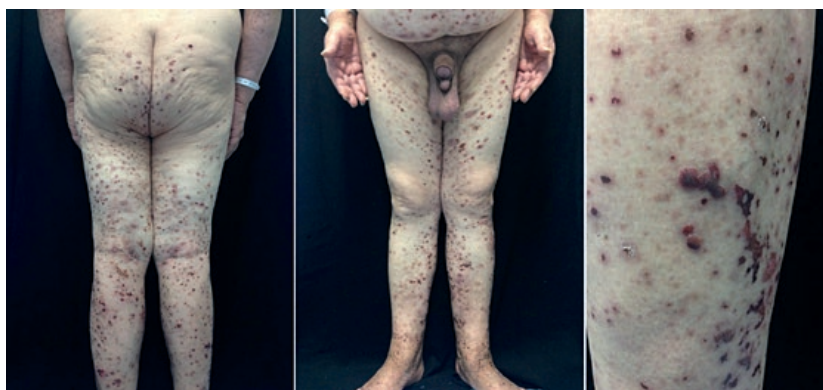


Figura 1 - Poliangite granulomatosa eosinofílica: púrpura palpável dos membros superiores, inferiores e metade inferior do abdômen.

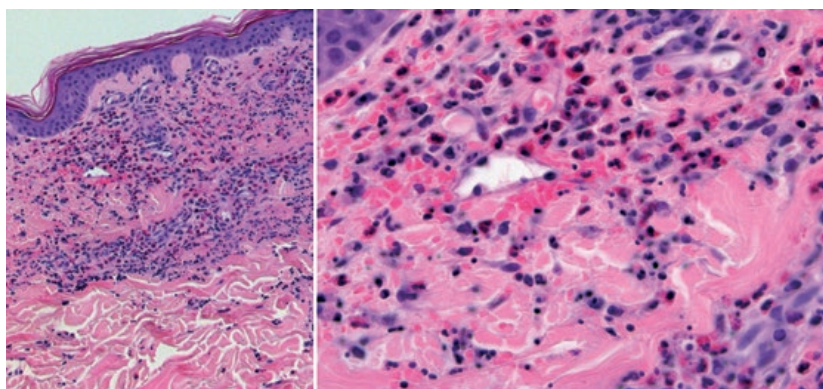


Figura 2 - Poliangite granulomatosa eosinofílica: vasculite leucocitoclásica e infiltração intersticial por eosinófilos (A - H&E X100; B - H&E X400).

Associava queixas de pieira intermitente e tosse crónica, não produtiva, desde há um ano, que no último mês aumentou de frequência e se tornou hemoptóica. Na história clínica não foram apurados sinais ou sintomas gerais, nomeadamente febre, artralgias, mialgias ou dor abdominal, nem alterações das fezes ou urina. O doente negava quadro infeccioso recente ou introdução de novos fármacos.

Tratava-se de um doente com antecedentes pessoais de esquizofrenia, diagnosticada aos 35 anos de idade, e hiperplasia benigna da próstata. Encontrava-se medicado cronicamente com decanoato de haloperidol 100mg/mL, solução

extravasão de eritrócitos, achados estes, compatíveis com o diagnóstico histológico de vasculite leucocitoclásica. Também na derme superficial era evidente marcada infiltração intersticial por eosinófilos (Fig. 2).

Os exames laboratoriais dirigidos ao estudo das vasculites revelaram positividade para ANCA com padrão perinuclear [677 UQ (positivo > 20UQ)], elevação do factor reumatóide (537 UI/mL) e consumo da fracção C3 do complemento (79mg/dL).

Dada a sintomatologia respiratória foi realizada tomografia axial computadorizada do tórax, que excluiu alterações



Figura 3 - Poliangéite granulomatosa eosinofílica: espessamento bilateral da mucosa dos seios maxilares e pólipóide no seio maxilar esquerdo.

imagiológicas pulmonares e, dos seios perinasais que evidenciou sinusite maxilar bilateral (Fig. 3). No lavado bronco-alveolar obtido por broncofibroscopia foi observado aumento do número de eosinófilos (23%), tendo sido negativa a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e de células neoplásicas.

Neste doente, a presença simultânea de asma, eosinofilia periférica > 10%, alterações dos seios perinasais e infiltração eosinofílica extravascular na biópsia cutânea, permitiu efectuar o diagnóstico de poliangéite granulomatosa eosinofílica, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (vide infra).

Iniciou tratamento com prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia (80 mg/dia) durante três semanas, até resolução do quadro, com posterior redução progressiva da dose e introdução de azatioprina na dose de 100mg/dia de acordo com o doseamento da actividade enzimática da tiopurina metiltransferase (TPMT). Presentemente, 1 ano após o diagnóstico, o doente mantém tratamento diário apenas com 100mg de azatioprina, sem recidiva.

DISCUSSÃO

A etiologia da PGE é desconhecida, contudo, mecanismos de auto-imunidade parecem estar implicados e, diferentes factores ambientais têm sido apontados como possíveis estímulos desencadeadores da doença. Estão descritos casos de PGE em contexto de infecções víricas, vacinação ou fármacos, nomeadamente a classe dos antagonistas dos leucotrienos ou o anticorpo monoclonal anti-IgE – omalizumab. No entanto, o grau de evidência que suporta estas associações é, até ao momento, baixo, baseando-se apenas em relatos esporádicos de casos. Por exemplo, a relação com fármacos anti-asmáticos é actualmente controversa, admitindo-se a hipótese de que o controlo da componente asmática da doença conduza a uma diminuição da dose de corticóide utilizada

nestes doentes, tornando clinicamente evidente um componente vasculítico previamente controlado.^{5,6} Factores genéticos parecem também estar envolvidos na etiopatogenia desta síndrome, estando descrito um aumento do risco de desenvolver PGE na presença dos alelos HLA-DRB1*04 e *07.⁷

As manifestações clínicas da PGE podem ser explicadas por dois mecanismos etiopatogénicos principais: dano tecidual induzido por activação eosinofílica e, dano endotelial induzido por ANCA.⁶ Contudo, apenas em 40% dos doentes são detectados ANCA e, a sua presença não constitui critério de diagnóstico, nem o seu título tem valor prognóstico.⁸ Alguns autores defendem que, na verdade, a PGE engloba duas entidades distintas: PGE com positividade ANCA, cujas manifestações clínicas são predominantemente as de uma vasculite sistémica de pequenos-médios vasos (púrpura palpável, hemorragia pulmonar, glomerulonefrite e, mononeurite *multiplex*) e, PGE sem positividade ANCA, cujo quadro clínico é explicado pela infiltração eosinofílica dos órgãos atingidos (pólipos nasais, infiltrados pulmonares em vidro despolido, cardiomiopatia e, gastrite ou enterite eosinofílicas).⁶

Actualmente é raro identificar os três critérios histopatológicos inicialmente descritos por Churg e Strauss, uma vez que os doentes tendem a ser diagnosticados mais precocemente e, as biópsias efectuadas apenas disponibilizam um pequeno fragmento dos tecidos afectados para análise. Em 1990, o *American College of Rheumatology* propôs um conjunto de seis critérios clínicos e histológicos (asma, eosinofilia > 10%, neuropatia, infiltrados pulmonares em vidro despolido, alterações dos seios peri-nasais ou, infiltração eosinofílica extravascular documentada em exame histopatológico), em que a presença de quatro ou mais destes critérios permite o diagnóstico de PGE com 85% de sensibilidade e 99,7% de especificidade.⁹

O tratamento é dividido em duas fases sequenciais: a *indução da remissão* com prednisolona (1mg/kg/dia), até resolução do quadro clínico e, a *manutenção da remissão* com azatioprina (de acordo com o doseamento da actividade de TPMT, até um máximo de 2mg/kg/dia), ou metotrexato (10-30mg/semana), após a redução progressiva da dose de corticóide. Na presença de algum destes factores, considerados de mau prognóstico: creatinina sérica > 1,58mg/dL; proteinúria 24h > 1 g; envolvimento gastrointestinal, ou do sistema nervoso central, cardiomiopatia, ou ausência de afecção dos seios perinasais, o doente é classificado como de “alto risco”, tendo indicação para associação de ciclofosfamida (2mg/kg/dia) na fase de indução.¹⁰

Não foram identificados ainda marcadores preditivos de recidiva, pelo que não existem protocolos relativamente à duração óptima do tratamento de manutenção (podendo variar entre 18-24 meses).¹¹

O prognóstico da PGE depende da presença dos factores de prognóstico supra-citados, sendo as taxas de mortalidade aos cinco anos de 9%, 21% ou 40% na presença de 0, 1 ou 3 factores de mau prognóstico, respectivamente.¹²

Em conclusão, a PGE é uma doença sistémica com manifestações clínicas heterogéneas, cujo diagnóstico é frequentemente tardio. Apesar da sua raridade, deve ser equacionada

Caso Clínico

no diagnóstico diferencial de quadros de púrpura palpável, principalmente em doentes com história de patologia respiratória alérgica.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17:603-6.
2. Pereira N, Amaro C. Vasculites na infância. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012; 0:174-80.
3. Churg J, Strauss I. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277-301.
4. Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int.* 2009;76:1006-11.
5. Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). *Clin Rheumatol.* 2007; 26:1769-71.
6. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015; 14:341-8.
7. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:3159-66.
8. Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12:487-95.
9. 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.
10. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015; 26:545-53.
11. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology.* 2015; 54:1351-9.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* 2011; 90:19-27.