Esordio acuto di tosse, febbre, lesioni cutanee e deficit visivo: un caso atipico di Churg-Strauss asma-negativo

Acute cough, fever, skin lesions and sight defect: an atypical case of Churg-Strauss syndrome without asthma

Gianfranco Scotto di Frega *(foto)*
Anna Annunziata
Antonella Marotta
Maria Antonietta Mazza
Rosa Cauteruccio
Anna Michela Gaeta
Giuseppe Fiorentino

UOC Malattie, Fisiopatologia, Riabilitazione Respiratoria, Azienda dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli.

Riassunto

Donna di 65 anni giunta presso il nostro Reparto di Pneumologia per tosse e febbre con interessamento sistemico (lesioni cutanee, sintomi neurologici). Alla RX torace e susseguente TC torace, evidenza di opacità alveolari migranti in presenza di normale funzionalità polmonare. La fibrobroncoscopia con BAL mostrava una alveolite eosinofila in assenza di lesioni endobronchiali. Gli autoanticorpi ANCA risultavano negativi, così come l'iperreattività bronchiale. Dopo aver escluso altre possibili cause, è stato possibile porre diagnosi clinica di Sindrome di Churg Strauss ANCA ed Asma-negativa. La paziente è in terapia con corticosteroidi orali ed immunosoppressori con completa risoluzione degli infiltrati polmonari.

Summary

Sixtyfive year old woman came to our Pneumology Department because of cough and fever, with systemical involvement (cutaneous lesions, neurological symptoms). In Chest X Ray and subsequent Computed Tomography of the chest, evidence of migratory alveolar opacities in the presence of normal lung volume. Flexible bronchoscopy with BAL revealed an eosinophilic alveolitis in absence of endobronchial lesions. ANCA-autoantibodies were negative, such as bronchial hyperreactivity. After excluding other causes, it was possible to make clinical diagnosis of Churg-Strauss syndrome ANCA and Asthma-negative. The patient is taking oral corticosteroids and immunosuppressive therapy with complete resolution of pulmonary infiltrates.

Parole chiave
Sindrome di Churg-Strauss • Autoanticorpi ANCA • Asthma

Key words
Churg-Strauss syndrome • ANCA autoantibodies • Asthma

Ricevuto il 9-2-2015.
Accettato il 23-5-2015.

Caso clinico

Donna di 65 anni, casalinga non atopica e non fumatrice, che non assume farmaci in maniera continua, giunge alla nostra osservazione per recente comparsa di febbre (temperatura massima 38°C) ed intensa tosse stizzosa non produttiva. Riferita in anamnesi rinite cronica, senza esposizione ambientale anamnesticamente rilevante. Pregressa miocardite di ndd, episodi improvvisi di deficit del visus monooculare ed episodi di "assenza". Al momento della sintomatologia erano presenti mialgie, artralgie e parestesie agli arti inferiori, tali da arrecare difficoltà alla deambulazione; questa sintomatologia regrediva prontamente con assunzione di corticosteroidi per os. All'E.O. erano visibili diffuse lesioni ecchimotiche e manifestazioni cutanee discromiche, specie lungo gli arti inferiori (Figura 1).

All'esame obiettivo toracico il MV era diffusamente aspro in assenza di rumori aggiunti. Agli esami ematochimici presenza di eosinofilia gradualmente crescente nel

Figura 1. Lesioni vasculitiche cutanee.

Gianfranco Scotto di Frega
UOC Malattie, Fisiopatologia, Riabilitazione Respiratoria, Azienda dei Colli, Ospedale Monaldi
via Leonardo Bianchi, 1
80131 Napoli
giancodoc@gmail.com

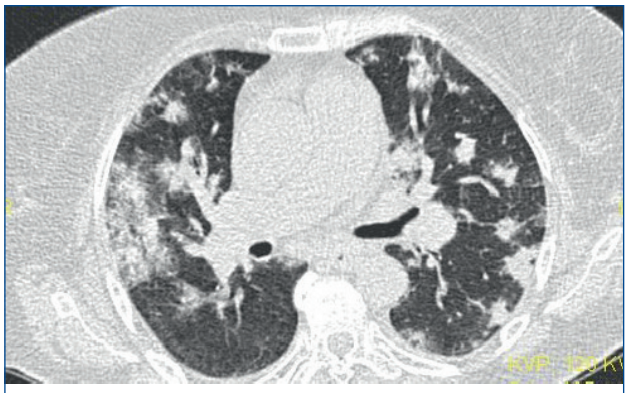

Figura 2. TC torace ad alta risoluzione al ricovero.

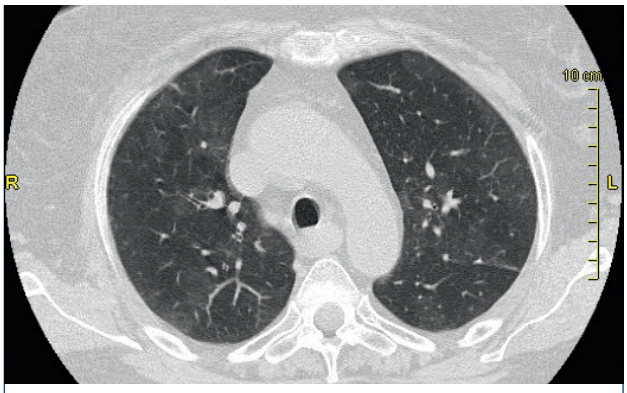

Figura 3. TC torace di controllo dopo 1 mese di terapia.

corso della sospensione della terapia corticosteroidea (da 5,7% a 14,7% in 3 giorni), ENA positività per SS-A ed SS-B, con ANCA-negatività; ANA positività per anti-nucleo 1:180. All'emogasanalisi erano presenti ipossiemia moderata (PaO_2 61 mmHg) e consensuale insufficienza respiratoria da sforzo durante 6m-walking test, confermata anche durante il sonno come IRC latente notturna (tempo con SpO_2 < 90% > del 30% del totale) con buona correzione in O_2 al flusso di 1 lt/min. All'RX torace addensamento a barra in basale destra ed altra opacità disomogenea similnodulare in basale sinistra. La HRCT torace evidenziava irregolari diffuse consolidazioni polmonari con distribuzione random (Figura 2). La IDR sec. Mantoux risultava negativa a 72h, così come il test del galattomannano su siero per la ricerca di Aspergillus.

Dopo alcuni giorni di terapia antibiotica empirica veniva ripetuta RX torace con apparente miglioramento degli addensamenti a destra, ma con accentuazione dell'addensamento polmonare del LIS e comparsa di ulteriori opacità. Gli esami funzionali mostravano negatività per broncoostruzione ma presenza di deficit della $D_{L_{CO}}$ di grado moderato, mentre il test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina risultava negativo (PD_{20} FEV_1 > 1600 mcg). Veniva richiesto un esame RX del massiccio facciale che evidenzava ipertrofia dei turbinati. La valutazione cardiologica non riscontrava anomalie di rilievo. Veniva richiesta una fibrobroncoscopia con BAL per lo studio immunologico del polmone profondo: all'esame endoscopico la mucosa bronchiale era diffusamente edematosa e congesta, ed erano presenti secrezioni dense e vischiose a carattere siero-mucoso; il liquido da broncolavaggio dal lobo medio (BAL) evidenziava una alveolite (47% di linfociti) con eosinofilia marcata (14%) ed inversione del rapporto CD4/CD8 (0,3). L'esame citologico del broncoaspirato era negativo per cellule maligne, con esami colturali negativi per germi patogeni. In considerazione dei reperti osservati, si iniziava terapia cortisonica per os (prednisone alla dose di 25 mg 1 cpr. al dì) con immediato miglioramento della sintomatologia. Veniva quindi richiesta una consulenza specialistica reumatologica in due diversi centri: in entrambi i casi, sulla scorta dei dati strumentali e laboratoristici ed in relazione alle lesioni cutanee vasculitiche della paziente, vi era pieno accordo sulla diagnosi clinica di sindrome di Churg-Strauss. Veniva posta in terapia con prednisone 25 mg 1 cpr/die e ciclofosfamide 50 mg 3 volte al dì con regressione pressoché completa degli infiltrati polmonari e residue aree di ground-glass al controllo TC torace dopo 1 mese (Figura 3) e buon controllo della sintomatologia sistemica, del deficit del visus e dell'ipoacusia. Al successivo tentativo di riduzione della dose di corticosteroidi, si sono manifestati 2 episodi di TIA.

Discussione

La sindrome di Churg-Strauss, conosciuta anche con il nome di Granulomatosi Eosinofila con poliangioite (EGPA), è una rara patologia descritta per la prima volta da Churg e Strauss nel 1951, caratterizzata da vasculite sistemica dei medi e piccoli vasi con formazione di infiltrati eosinofili, vasculite necrotizzante e granulomi ricchi in eosinofili e coinvolgimento multi-organo.

La sindrome di Churg-Strauss è una vasculite dei medi e piccoli vasi con formazione di infiltrati eosinofili, necrosi e granulomi ricchi in eosinofili.

Non ha particolare predilezione di sesso; l'età di prima diagnosi è più frequentemente compresa tra 40 e 60 anni (età media 49 anni). Non è descritta una chiara predisposizione genetica, sebbene un ruolo sembra avere la presenza di un particolare pattern HLA (HLA DRB1*04 e 07; HLA DRB4). La patogenesi della patologia è ancora oggetto di studio; è considerata comunque una patologia Th2-mediata. Il primum movens sembra essere rappresentato da un trigger ignoto (infezioni, fattori ambientali, farmaci quali gli antagonisti del recettore dei leucotrieni LTRAs) che in individui predisposti è capace di attivare la linea linfocitaria Th2 per attivazione del T-cell-receptor [1]. La sovraespressione di IL5, citochina Th2, avvia il reclutamento degli eosinofili, i quali sono responsabili del danno tissutale. Inoltre, l'iperespressione di IL5 ed altre citochine quali IL4 e IL13 attiva anche i linfociti B alla produzione di anticorpi quali gli ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), diretti prevalentemente contro la mieloperossidasi

(MPO), i quali sottendono la flogosi e la necrosi vasculitica dei piccoli vasi. Gli anticorpi ANCA sono presenti solo in circa il 30-40% dei casi [1] ed è attualmente riconosciuta la presenza di due fenotipi di patologia aventi alcune caratteristiche comuni (interessamento polmonare, neurologico, cutaneo, oculare), identificati come ANCA-positiva ed ANCA-negativa.

Nella forma ANCA-positiva vi è maggiore coinvolgimento renale e del tratto otorinolaringoiatrico con vasculite evidente alla biopsia cutanea; in quella ANCA-negativa è maggiormente presente un interessamento cardiaco con minore frequenza della compromissione renale e maggiore coinvolgimento polmonare con particolare aggressività degli addensamenti [2].

La forma ANCA-positiva dà maggiore coinvolgimento renale e otorinolaringoiatrico; quella ANCA-negativa cardiaco e polmonare.

In particolare, il coinvolgimento dell'apparato respiratorio è inteso sia come asma e/o rinite allergica nella prima fase ("fase allergica"), sia nella seconda fase (cosiddetta "fase eosinofila") in forma di addensamenti polmonari con distribuzione "patchy" (presenti in più del 90% dei casi), anche confluenti e migranti, a simulare una sindrome di Loeffler. Nella fase successiva ("fase vasculitica"), nonostante un apparente miglioramento o risoluzione della sintomatologia allergica, si assiste a sintomi neurologici e cutanei con interessamento oculare/auricolare, vasculite cutanea, eventuale coinvolgimento cardiaco.

Il quadro cardiologico della paziente è stato osservato probabilmente in una fase di stabilità e di subtrattamento in quanto in anamnesi era riferito un episodio di miocardite non meglio precisabile. Particolarità del caso in oggetto è l'assenza dell'asma, nonostante la paziente abbia segnalato una incerta sintomatologia rinitica precedente all'insorgenza dei sintomi sistemici e scarsamente documentabile. L'assenza dell'asma è molto rara in quanto la sua presenza è da sempre tra le principali caratteristiche della patologia e descritta intorno al 91% dei casi senza sostanziali differenze tra pazienti ANCA-positivi e ANCA-negativi [2].

La paziente in oggetto inoltre ha manifestato una particolare aggressività dei sintomi a carico del sistema nervoso sia centrale (episodi di T.I.A. corrispondenti alla riduzione di dose della terapia cortisonica) che periferico (neuropatia sensitivo-motoria degli arti inferiori), oltre che oculare, tutte ottimamente controllate dalla terapia. Entrambi i centri specialistici reumatologici hanno diagnosticato in pieno accordo la patologia basandosi soprattutto sulla presenza della vasculite cutanea in associazione al quadro BAL e agli esami radiologici: anche le manifestazioni cutanee, infatti, sono apparse in regressione dopo l'inizio della terapia. Ciò perché allo stato attuale non sono disponibili criteri diagnostici definiti [1], ed in molti casi è proprio la presenza di vasculite che in associazione ai segni di coinvolgimento multi organo rende più probabile la diagnosi [2] e la pronta remissione al trattamento è solitamente più indicativa di Churg-Strauss che di disordini eosinofilici sistemici [2]. Al momento, i criteri diagnostici con maggiore evidenza scientifica sono linee-guida essenzialmente classificative (non diagnostiche) per individuare la EGPA tra le varie vasculiti (*American College of Rheumatology*, 1990: presenza di almeno 4 tra asma, eosinofilia, mono- o poli-neuropatia, infiltrati polmonari migranti, anomalie dei seni paranasali, infiltrati eosinofili extravascolari alla biopsia).

La diagnosi prevede la presenza di almeno 4 criteri tra asma, eosinofilia, neuropatia, infiltrati polmonari migranti, anomalie dei seni paranasali, biopsia compatibile.

L'esecuzione di un ago aspirato polmonare non era indicato, sia per le condizioni generali della paziente che per l'estrema variabilità degli addensamenti che faceva propendere per un problema di natura flogistica più che neoplastica; pertanto è stata preferita l'indagine broncoscopica per la possibilità di eseguire un BAL e definire l'immunologia del polmone profondo.

La patologia entra in diagnosi differenziale con altre affezioni che si presentano con eosinofilia ed infiltrati polmonari quali l'aspergillosi polmonare allergica e la polmonite cronica eosinofila [3]: queste ultime tuttavia decorrono più spesso in assenza di coinvolgimento multi-organo. Nella granulomatosi di Wegener, oltre alla positività per c-ANCA, è presente un più netto interessamento delle prime vie aeree fino alle erosioni delle ossa nasali; meno presente l'ipereosinofilia [4]. Nelle sindromi ipereosinofile, infine, è meno presente l'aspetto vasculitico sistemico (cutaneo, neurologico) e lo stesso coinvolgimento polmonare [4 5].

Bibliografia

1. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of art.* Allergy 2013;68:261-73.
2. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. *Eosinophilic granulomatosis with polyangioitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort.* Arthritis Rheum 2013;65:270-81.
3. Khoury P, Zagallo P, Talar-Williams C, et al. *Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome.* Allergy 2012;67:1149-56.
4. Katzenstein AL. *Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the lung. A review.* Am J Clin Pathol 2000;114:767-72.
5. Roufosse F, Weller PF. *Practical approach to the patient with hypereosinophilia.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:39-44.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.