

CASO CLINICO

La sindrome di Churg-Strauss ad esordio polimiositico: descrizione di un caso clinico

Churg-Strauss syndrome presenting as polymyositis: report of a case

P. Lazzarin¹, F. Presotto², A. Polo³

¹Reumatologo SAI; ²UOC di Medicina; ³UOC di Neurologia, Azienda ULSS 17, Este, Padova

SUMMARY

We reported the case of a male patient with Churg-Strauss syndrome (CSS) heralding as symptoms typical of polymyositis. During high-dose cortisone therapy (1.5 mg/kg/day), he developed a severe multiplex mononeuritis, poorly responsive to immunoglobulins and methotrexate administration. After 6 months he developed a partial deficiency of the right sciatic popliteus and the radial nerves. Sural nerve biopsy showed a characteristic necrotizing vasculitis of the epineurial vessels with granulocyte and eosinophil infiltrates. In the course of CSS, peripheral nervous system involvement is frequent and can lead to disability. For this reason, it must be promptly recognized and properly treated.

Reumatismo, 2009; 61(2):140-144

INTRODUZIONE

La sindrome di Churg-Strauss (CSS) è una rara vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo calibro, caratterizzata da granulomi vascolari e/o extravascolari, eosinofilia periferica e infiltrazione tessutale di eosinofili, che si associa ad asma bronchiale, rinite allergica o poliposi naso-sinusale. La fase conclamata di malattia, definita vasculitica, segue anche di anni quella prodromica che è caratterizzata da una storia clinica di rinite allergica, di poliposi nasale e di asma bronchiale, e quella eosinofila, dove prevalgono l'eosinofilia e gli infiltrati tessutali eosinofili (1, 2). La CSS si caratterizza per la coesistenza di manifestazioni cliniche variamente associate tra loro, come i sintomi sistemici, le lesioni cutanee, le artromialgie e l'artrite, il coinvolgimento del sistema nervoso e l'interessamento renale, gastro-intestinale, polmonare e cardiaco. Sono ritenuti fattori prognostici negativi l'insufficienza renale (creatininemia >140 mi-

cromol/l, o 1.58 mg/dL), la proteinuria >1 g/die, la cardiomiopatia, l'interessamento gastrointestinale e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (Five Factors) (3).

I sintomi muscolari, piuttosto frequenti, sono in genere rappresentati da mialgie ed astenia, e non sono espressione di miosite. La neuropatia periferica, presente dal 50% al 78% dei pazienti, è essenzialmente rappresentata dalla mononeurite multipla (2), e dipende da vasculite necrotizzante dei vasa nervorum, con secondarie lesioni ischemiche del tronco nervoso (4), e dall'azione neurotossica diretta dei prodotti di degranolazione degli eosinofili, come la proteina cationica eosinofila e la neurotossina eosinofila (5).

Attualmente si ritiene che i pazienti con CSS positivi per anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) abbiano un'umentata prevalenza di sintomi sistemici e di interessamento renale, polmonare e del sistema nervoso, centrale e periferico, mentre quelli che non presentano questi autoanticorpi mostrano più frequentemente un coinvolgimento cardiaco (2, 6). Il ruolo patogenetico degli eosinofili e degli ANCA non è stato definitivamente chiarito, ma si ritiene che entrambi contribuiscano al danno vasale ed extra-vascolare, come

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Paolo Lazzarin

Ambulatorio di Reumatologia Ospedale di Este, Padova

E-mail: plazzarin@libero.it

dimostrato dal riscontro della malattia in pazienti ANCA negativi (2). Dal punto di vista laboratoristico gli ANCA si rinvenivano nel 35-40% dei casi e danno una tipica colorazione perinucleare all'immunofluorescenza indiretta (p-ANCA). Il principale autoantigene è stato identificato nella mieloperossidasi granulocitaria (MPO) (7-10). Dal punto di vista diagnostico, oltre agli elementi clinici e a quelli bioumorali, sono importanti i reperti istopatologici, come la vasculite necrotizzante e i granulomi extravascolari, con gli infiltrati di eosinofili (2, 5, 6).

Nei pazienti con polineuropatia la biopsia del nervo surale può evidenziare una vasculite dei *vasa nervorum*, che può essere associata ad infiltrati eosinofili perineurali (4). La terapia cortisonica ha radicalmente cambiato la prognosi di questa malattia. Nei casi con interessamento viscerale vengono associati gli immunosoppressori e, qualora l'interessamento renale risultasse severo, si può ricorrere alla terapia aferetica.

Nei casi in cui l'interessamento viscerale non sia controllato dalla terapia convenzionale, sono impiegate le cosiddette terapie "biologiche" (anti-TNF α , anticorpi monoclonali anti-CD20), anche se non sono ancora stati stabiliti il dosaggio e la durata del trattamento. Possono essere utili anche gli anticorpi anti-IL-5, l'interferon- α e gli anticorpi monoclonali anti-IgE. L'impiego degli agenti biologici richiede uno stretto monitoraggio clinico per i possibili severi effetti collaterali (11, 12).

CASO CLINICO

Un paziente di sesso maschile di 57 anni, affetto da molti anni da bronchite cronica etichettata come "asmaticiforme" e da rinosinusite, per le quali assumeva incostantemente corticosteroidi per via inalatoria, giungeva alla nostra osservazione nel mese di marzo 2008 per la comparsa di mialgie ed astenia ingravescenti, localizzate prevalentemente al cingolo pelvico e alle braccia, insorte dopo circa 2 mesi da un episodio di bronchite con associato broncospasmo, trattato e regredito con antibiototerapia.

Non veniva riferita febbre. Alcuni accertamenti bioumorali avevano evidenziato: VES 69 mm, PCR 6 mg/dL, CPK 4454 UI/mL, AST 213 UI/L, ALT 224 UI/L, mioglobina 626 mg/L (v.n. <73), globuli bianchi 16.910 mm³ con spiccata eosinofilia (7.440 mm³), mentre l'elettromiografia, eseguita in alcuni muscoli degli arti superiori ed inferiori, evi-

denziava segni di sofferenza muscolare primitiva in molti punti dei vari muscoli degli arti superiori ed inferiori, di grado più marcato ai quadricipiti femorali.

All'ingresso il paziente presentava astenia prevalentemente localizzata ai cingoli, con difficoltà a mantenere i movimenti di apertura-chiusura delle mani a braccia elevate e nel passare dalla posizione seduta a quella eretta.

Gli accertamenti bioumorali confermavano l'aumento degli indici di flogosi, la leucocitosi con spiccata eosinofilia e l'aumento degli indici di miocitolisi. Nella norma la ricerca dei parassiti nelle feci, i markers dell'epatite B e C e quelli di eteroplasia, il TSH, gli anticorpi anti-nucleo, gli anti-ENA e gli anticorpi miosite specifici, gli indici di funzionalità renale, i parametri epatici e l'esame delle urine. Il dosaggio delle IgE risultava elevato (2.000 kU/L; v.n. <200). La determinazione degli anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili evidenziava l'aumento dei p-ANCA/MPO, sia in immunofluorescenza indiretta (57,6 U/ml, v.n. <9) che in immunodot; tale dato si è confermato in una successiva determinazione.

Assenti gli anticorpi c-ANCA/PR3. Privi di alterazioni patologiche risultavano l'elettrocardiogramma e l'ecocardiocolordoppler, la radiografia del torace, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone, l'ecografia addominale, la gastroscopia e la colonscopia. La biopsia del muscolo quadricipite femorale di destra metteva in evidenza aspetti regressivi delle fibre muscolari con un infiltrato di linfociti e di granulociti dei vasi di piccolo calibro.

Il paziente veniva trattato con alte dosi di cortisone (1,5 mg/kg/die) con rapido miglioramento dell'astenia e normalizzazione degli indici di miocitolisi. A tre settimane dal ricovero comparivano, tuttavia, intense e diffuse artro-mialgie, segni di mononeurite multipla, con marcato deficit di forza del tibiale anteriore, degli estensori lungo delle dita e proprio dell'alluce di destra, deficit di abduzione-adduzione delle dita delle mani, prevalentemente a destra, e dolore, con tumefazione e lieve calore, al piede di destra.

L'elettromiografia dimostrava una chiara sofferenza neurogena: ineccitabili le risposte sensitive e motorie da stimolo del nervo mediano di destra, ineccitabili quelle motorie del nervo peroneo di destra, del nervo surale di destra, marcata riduzione in ampiezza delle risposte motorie del nervo tibiale posteriore bilateralmente, senza evidenza di blocchi di conduzione e con modesta riduzione del-

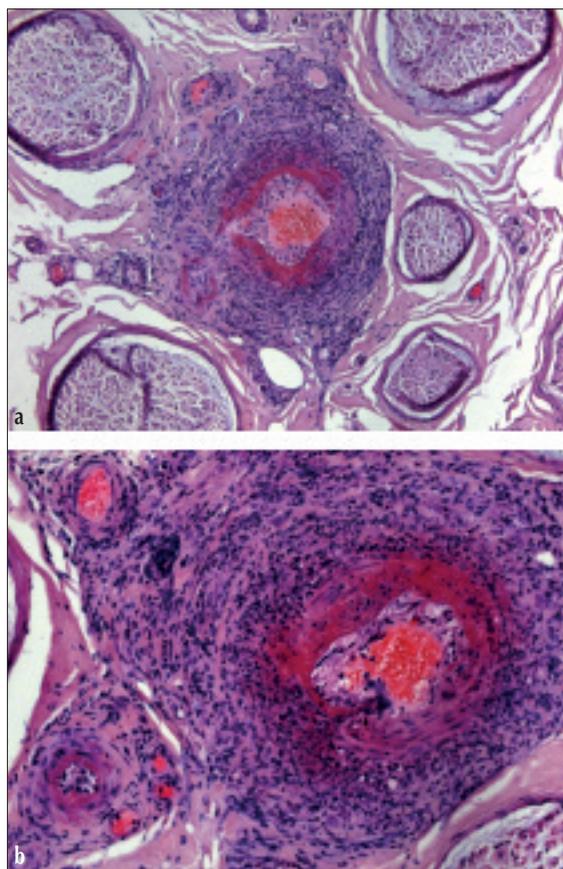


Figura 1 - Biopsia del nervo surale con tipica vasculite necrotizzante dei vasa nervorum. Sulle sezioni seriate dell'estremità prossimale e distale del nervo, colorate con ematossilina-eosina, sono presenti necrosi fibrinoide della parete dell'arteriola epineurale principale, associata a destrutturazione della muscolare ed infiltrazione infiammatoria massiva con evidenza di rari granulociti eosinofili. Ingrandimento 10X (1a) e 40X (1b).

la conduzione. Tale reperti erano indicativi di polineuropatia, senza alterazioni miopatiche, mentre la biopsia del nervo surale di destra evidenziava una chiara vasculite necrotizzante dei vasa nervorum, con necrosi fibrinoide arteriolare ed infiltrazione infiammatoria, con rari granulociti eosinofili (Fig. 1). Il trattamento con immunoglobuline ad alto dosaggio (400 mg/kg/die per 5 giorni) e l'associazione di methotrexate, fino a 15 mg/sett, non modificava la polineuropatia, anche se la vasculite risultava quiescente (VES, eosinofili e p-ANCA nella norma). Il dolore neuropatico richiedeva la somministrazione di gabapentin e di morfina. Dopo 2 mesi di terapia riabilitativa si assisteva ad un progressivo, seppur lento, miglioramento della forza muscolare. A distanza di 6 mesi dal ricovero la vasculite è rimasta inattiva ed il paziente ha ripre-

so la sua normale attività, pur persistendo un modesto deficit dello sciatico popliteo di destra che ha richiesto il confezionamento di un tutore gamba-piede corto.

DISCUSSIONE

L'interessamento muscolare nella CSS è caratterizzato da mialgie. Esse sono presenti nella fase conclamata di malattia, quella vasculitica, e non si accompagnano ad aumento degli enzimi muscolari, o ad altri segni di miosite.

Nel nostro paziente l'esordio della vasculite si è caratterizzato per un severo interessamento muscolare, con astenia, significativo aumento di CPK, di GOT e di mioglobina, con un tracciato elettromiografico di sofferenza miogena e con alterazioni biotiche di sofferenza delle fibrocellule e di vasculite dei piccoli vasi.

L'insieme di questi elementi era compatibile con una polimiosite, anche se alcuni dati inducevano a considerare la miopatia come secondaria ad una CSS, in particolare la storia di allergopatia dell'apparato respiratorio, il reperto biotico che svelava una modesta vasculite in assenza di un significativo danno muscolare (come in genere si ritrova nelle dermato-polimiositi), la spiccata ipereosinofilia non associata ad infestazioni o neoplasie, e la positività dei p-ANCA. L'esordio polimiositico della CSS è estremamente raro. A quanto ci risulta, in letteratura è stato descritto un solo caso di CSS presentatosi come polimiosite (13). Nel nostro paziente la diagnosi di polimiosite risultava, d'altro canto, poco probabile per l'inconsueta risposta al trattamento.

A distanza di pochi giorni dall'inizio della terapia cortisonica, infatti, il CPK da 4.554 si riduceva a 519 UI/ml, indicando un recupero troppo rapido per un danno strutturale muscolare. È dunque possibile che la miopatia sia stata secondaria alla vasculite, come rilevato nelle due biopsie, anche se solo in quella nervosa il quadro infiammatorio vascolare era eclatante.

In letteratura sono numerose le segnalazioni di vasculite necrotizzante muscolare in corso di CSS (14-16). La complicanza neuropatica insorgeva improvvisamente e gravemente dopo alcune settimane dai primi disturbi, in assenza di segni viscerali, e quando la malattia era quiescente sul piano clinico e biumorale. Il paziente, infatti, assumeva già dosi elevate di cortisone (1,5 mg/kg/die), e l'interessamento del sistema nervoso periferico è evolu-

to nonostante la terapia con immunoglobuline ad alto dosaggio (400 mg/kg/die per 5 giorni) associata all'immunosoppressore (methotrexate 15 mg/sett).

La biopsia del nervo surale metteva in evidenza le caratteristiche lesioni vasculitiche (Fig. 1) ed ha confermato la diagnosi. I sintomi iniziali della neuropatia sono principalmente rappresentati da disestesie dolorose e da edema delle porzioni distali degli arti (4). Anche nel nostro paziente erano presenti dolore e tumefazione al piede di destra che, in un primo momento, hanno fatto pensare ad una artrite della tibio-tarsica, ma che invece rappresentavano alterazioni secondarie alla neuropatia. L'interessamento sensitivo e motorio presenta, di solito, le caratteristiche della mononeurite multipla nella fase iniziale, con progressione in una polineuropatia asimmetrica, limitata agli arti superiori e inferiori.

Il meccanismo patogenetico principale del danno assonale è rappresentato dalle lesioni ischemiche del tronco nervoso secondarie alla vasculite necrotizzante dei *vasa nervorum* (4), anche se attualmente viene valorizzata l'azione neurotossica diretta dei prodotti di degranolazione degli eosinofili, come la proteina cationica eosinofila e la neurotossina eosinofila (5).

La vasculite necrotizzante è sostenuta dall'azione dei linfociti T, CD8 e CD4 positivi, mentre i CD20 sono scarsamente rappresentati, come i depositi di materiale immune.

La contemporanea perdita di fibre mieliniche e amieliniche si esprime con una riduzione, o assenza, dei potenziali di azione dei nervi sensitivi e dei potenziali di azione misti, indicando una perdita assonale acuta e massiva (4). In corso di CSS la complicanza neuropatica può essere severa e deve essere prontamente riconosciuta e trattata con cortisone ed immunosoppressori, particolarmente la ciclofosfamide.

Nei pazienti che non presentano fattori prognostici negativi (3), è stato proposto l'impiego dei soli corticosteroidi, riservando la ciclofosfamide o terapie con agenti biologici a quelli con interessamento renale, gastro-intestinale, cardiaco o del sistema nervoso centrale. In considerazione dell'elevata prevalenza della neuropatia periferica, nonché della sua frequente severità e della scarsa risposta ai trattamenti farmacologici, potrebbe essere proposto anche nei pazienti senza segni viscerali, ma con forte attività di malattia e con positività degli ANCA, l'impiego combinato del cortisone e della ciclofosfamide, quest'ultima per un breve periodo, finché la vasculite non risulta essere in completa remissione clinica e biumorale. Mancano a tutt'oggi elementi biumorali in grado di predire la complicità nervosa.

Nel decorso clinico della CSS deve essere considerata la possibilità di un severo interessamento muscolare, apparentemente di tipo polimiositico, ma verosimilmente sostenuto da una vasculite necrotizzante muscolare. È probabile che nel nostro caso la vasculite si sia estrinsecata principalmente a livello muscolare e nervoso.

Tuttavia, mentre le espressioni della miopatia sono state iniziali, quelle neuropatiche sono insorte più tardivamente.

Nei pazienti con CSS il precoce coinvolgimento muscolare può preludere ad un concomitante e grave interessamento del sistema nervoso periferico ed è probabilmente utile un approccio terapeutico maggiormente aggressivo dove, insieme ai cortisonici, possano essere adoperati gli immunosoppressori.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Dott.ssa Tiziana Cavallaro, Department of Neurological and Visual Sciences - Sezione di Neurologia, dell'Università di Verona per lo studio biotico eseguito sul nervo surale.

RIASSUNTO

Viene riportato il caso di un paziente con sindrome di Churg-Strauss (CSS) ad esordio polimiositico. Durante terapia con cortisone ad alto dosaggio (1,5 mg/kg/die) insorgeva una severa mononeurite multipla, scarsamente responsiva alla somministrazione di immunoglobuline e.v. e di methotrexate, e che a distanza di 6 mesi causava deficit parziale dello sciatico popliteo e del radiale di destra. La biopsia del nervo surale evidenziava un tipica vasculite necrotizzante dei vasi epineurali con infiltrazione infiammatoria e rari granulociti eosinofili. In corso di CSS l'interessamento nervoso periferico è frequente, può essere causa di invalidità e deve essere prontamente riconosciuto e trattato.

Parole chiave - Sindrome di Churg-Strauss, mononeurite multipla, polimiosite, biopsia del nervo surale.

Key words - Churg-Strauss syndrome, mononeuritis multiplex, polymyositis, sural nerve biopsy.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65-81.
2. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; 19: 25-32.
3. 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* 1996; 75: 17-28.
4. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Mei L, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122: 427-39.
5. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1997; 11: 259-83.
6. Lhote F, Cohen P, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Rev Prat* 2008; 58: 1165-74.
7. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
8. Sable-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.
9. Cohen-Tervaert JW, Elema JD, Kallenberg CGM. Clinical histopathological association of 29kD-ANCA and MPO-ANCA. *APMIS* 1990; 98 (Suppl 19): 35.
10. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney International* 1994; 46: 1-15.
11. Guillevin L, Pagnoux C. Treatment of ANCA-associated vascularitides. *Presse Med.* 2007; 36: 922-7.
12. Shoichi O. ANCA-associated Vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergology International* 2007; 56: 87-96.
13. De Vlam K, De Keyser F, Goemaere S, Praet M, Veys EM. Churg-Strauss syndrome presenting as polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 505-7.
14. E, Dhillon VB, Smith C, Ironside JW. Churg-Strauss vasculitis diagnosed on muscle biopsy. *J Clin Pathol* 2004; 57: 334.
15. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffré A, Viillard JF, Ragnaud JM, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 20-9.
16. Vital A, Vital C, Viillard JF, Ragnaud JM, Canron MH, Lagueny A. Neuro-muscular biopsy in Churg-Strauss syndrome: 24 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65: 187-92.