

CASO CONTRIBUTIVO

Interessamento cardiaco nella sindrome di Churg-Strauss: un caso clinico emblematico

Alessandro Amaddeo¹, Federico Marchetti¹, Margherita Londero², Massimo Maschio¹, Alessandra Benettoni³, Alessandro Ventura¹

¹Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Università di Trieste

²UOC di Pediatria, PO “Sant’Antonio”, San Daniele del Friuli (Udine)

³Servizio di Cardiologia, IRCCS “Burlo Garofolo”, Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: alessandro.amaddeo@gmail.com

Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. An emblematic clinic case

Key words: Churg-Strauss syndrome, Myocardial involvement, Clinic case

Abstract

We report the case of a 15-year-old boy with asthenia, hypereosinophilia, a macular-papular rash in his hands and weight loss in the previous two months. Spirometry showed severe bronchial obstruction and transthoracic echocardiography revealed a peri-miocardial involvement. Churg-Strauss syndrome was diagnosed and appropriate treatment was initiated. Cardiac involvement it is not included in the official diagnostic criteria of CSS despite it is common (up to 60% of cases) and represents the major cause of mortality.

ABSTRACT

RIASSUNTO

Riportiamo il caso di un ragazzo di 15 anni con astenia, ipereosinofilia rash maculo-papulare a entrambe le mani e perdita di peso negli ultimi due mesi. La spirometria ha dimostrato un quadro di asma severo e l'ecocardiografia ha messo in evidenza un coinvolgimento peri-miocardico. È stata quindi posta diagnosi di sindrome di Churg-Strauss (CSS). Nonostante l'interessamento cardiaco non sia incluso nei criteri ufficiali di CSS rappresenta una complicanza frequente e potenzialmente severa.

Davide (nome di fantasia) è un ragazzo di 15 anni giunto alla nostra osservazione per un quadro insorto circa due mesi

prima e caratterizzato da astenia e inappetenza ingravescenti con una marcata perdita di peso.

Lamentava frequenti mialgie e la presenza di incostanti parestesie agli arti inferiori soprattutto a destra. Era stata nota inoltre la comparsa di maculo-papule pruriginose, leggermente rilevate e a scomparsa spontanea al palmo delle mani. Per questo motivo erano stati eseguiti esami ematici con riscontro di una leucocitosi eosinofila (**GB 19.530/mm³ con il 44% di eosinofili**), e aumento marcato degli indici di flogosi: **VES 63, IgG 1938**.

In anamnesi era presente un asma bronchiale, caratterizzato durante l'infanzia, da ripetuti episodi di bronchiti asma-tiformi e con cutipositività unicamente per graminacee. In passato Davide aveva presentato frequenti episodi di bronco-spasmo per il quale utilizzava broncodilatatore a breve emi-vita. Al momento del ricovero eseguiva terapia con salmeterolo/fluticasone 50/250, ma senza regolarità (al bisogno); l'asma veniva inoltre riferito come migliorato nell'ultimo periodo. All'ingresso in reparto discrete condizioni generali, peso 60.200 g, apiretico, SpO₂ 95% in aria ambiente, FC 104, PA 133/85. Erano presenti piccole papule violacee al palmo delle mani, al torace sparsi sibili espiratori, marcata ipotrofia muscolare soprattutto agli arti inferiori con riflessi osteotendinei presenti e simmetrici. Gli esami ematici confermavano un'ipereosinofilia (Eos 12.200/mm³), con aumento degli indici di flogosi (PCR 7,86 mg/dl, VES 86 mm/h) e dei livelli di IgE (2478 UI/ml).

In considerazione del quadro caratterizzato dalla presenza di un'ipereosinofilia accompagnata da marcata astenia con calo ponderale abbiamo ritenuto opportuno escludere in prima istanza una malattia linfoproliferativa. All'esame obiettivo non era presente linfomegalia e inoltre la radiografia del torace e l'ecografia addominale hanno negato la presenza di masse toraciche o addominali.

Per escludere una parassitosi sono stati eseguiti una ricerca per parassiti sulle feci e la sierologia per Toxocara, Strongyloides, Trichinella, ascaridi risultate negative.

L'ecocardiografia ha messo in evidenza **un versamento pericardico non rilevante emodinamicamente e una peri-miocardite** (Figura 1 e Figura 2).

Le spirometrie eseguite hanno dimostrato un quadro di **importante ostruzione bronchiale** (FEV₁ 46%) solo parzialmente reversibile con la terapia con salbutamolo (FEV₁ 65% del predetto post Beta2).

Vista la necessità di escludere la presenza di un'infiltrazione eosinofila nell'ambito di una malattia ipereosinofila primitiva, abbiamo deciso di eseguire un aspirato midollare e una biopsia cutanea. L'**aspirato midollare** non ha evidenziato blasti né cellularità clonale. **La ricerca del gene di fusione FIP LI-PDGFR**, associato alla presenza di ipereosinofilia primitiva, è risultata negativa. È stata eseguita una **biopsia cu-**

tanea carico di cute integra e a livello di una piccola papula violacea sul palmo della mano. Il quadro istologico è risultato compatibile con una **vasculite eosinofila** per la presenza di una flogosi eosinofila perivascolare in entrambi i campioni esaminati. **L'elettromiografia, richiesta per la presenza di parestesie agli arti inferiori**, ha dimostrato un quadro di polineuropatia agli arti inferiori.

In considerazione della presenza di un asma mal controllato e grave, associato a ipereosinofilia con eosinofili extravascolari, di un interessamento miocardico e vista la negatività dell'aspirato midollare abbiamo confermato il sospetto diagnostico di sindrome di Churg-Strauss. Per tale motivo Davide ha iniziato la terapia con metilprednisolone ev al dosaggio di 60 mg/die e enalapril 2,5 mg/die.

Il beneficio clinico è stato molto rapido, con normalizzazione della pressione arteriosa e del quadro spirometrico; al controllo degli esami ematici, eseguito dopo 3 giorni di terapia, si è notata una **normalizzazione dell'eosinofilia GB 11.450** (Eos 120/mm³).

Il controllo cardiologico a pochi giorni dall'inizio della terapia ha dimostrato una **normalizzazione della disfunzione ventricolare** con riduzione del versamento pericardico.

DISCUSSIONE

La diagnosi di sindrome di Churg-Strauss (CSS) si basa sulla presenza di almeno 4 dei 6 criteri proposti dalla *American College of Rheumatology* (ACR)^{1,2} (*Tabella I*).

Classicamente la diagnosi di CSS deve essere posta dopo l'esclusione di altre cause di ipereosinofilia, sia secondarie (come la parassitosi intestinale), sia primitive (sindromi ipereosinofiliche).

In particolare una volta esclusa la parassitosi rimangono sostanzialmente due importanti diagnosi differenziali: **la vasculite di Churg-Strauss o una sindrome ipereosinofila**. Entrambe si accompagnano a una marcata eosinofilia con sintomatologia sistemica. La diagnosi differenziale tra queste due forme si basa però su alcuni elementi caratteristici (*Tabella II*).

A favore dell'ipotesi di sindrome di Churg-Strauss vi erano al momento del ricovero la presenza di una storia di asma e la verosimile presenza di una mononeuropatia (parestesie e ipotrofia muscolare alle gambe). La diagnosi è quindi stata confermata tramite l'esecuzione dell'aspirato midollare, che ha

permesso di escludere un ipereosinofilia primitiva, e grazie al riscontro biotipico di infiltrati eosinofili perivascolari.

Il coinvolgimento cardiaco invece non rientra tra i criteri internazionali per la definizione di CSS; tale manifestazione di malattia è in realtà molto frequente (fino al 60% dei casi in alcune casistiche⁴) e rappresenta la maggior causa di mortalità (48% delle morti per CSS). Nel nostro caso il coinvolgimento cardiaco, con pericardite e miocardite come descritto in letteratura, ha rappresentato l'elemento fondamentale per confermare la diagnosi. Alcuni Autori⁴, però, sottolineano come non esista ancora una tecnica standardizzata per verificare l'interessamento cardiaco e, inoltre alcune casistiche enfatizzano la difficoltà ad attribuire un significato prognostico preciso alle anomalie osservate⁵.

Un altro aspetto importante del caso descritto è la negatività degli anticorpi p-ANCA, associati al 40% delle forme di CSS. È stato da tempo dimostrato che l'assenza dei p-ANCA caratterizza un fenotipo di CSS nel quale vengono a mancare alcune caratteristiche di malattia come gli infiltrati polmonari e l'interessamento renale. Di contro nei casi ANCA negativi si osserva con maggior frequenza un interessamento cardiaco e soprattutto la presenza di sintomi sistemici all'esordio⁶. Alla luce dell'esperienza di questo caso e visto i dati della letteratura riteniamo che il coinvolgimento miocardico dovrebbe costituire uno dei criteri per la diagnosi di CSS.

Da notare inoltre come nel caso proposto l'asma non fosse riferito come un sintomo importante a fronte di un rilievo di bronco-ostruzione moderata-severa. È probabile che la sintomatologia sistemica molto espressa (marcata astenia con ipotrofia muscolare), comportasse una limitazione dell'attività fisica tale da mascherare i sintomi respiratori.

La terapia della CSS si basa sull'utilizzo di steroidi ad alto dosaggio per almeno 3 settimane a dosaggio pieno (1 mg/kg/die) con conseguente lento scalo¹. Nei casi in cui vi sia un interessamento grave d'organo (soprattutto a livello cardiaco) è possibile ricorrere alla somministrazione di ciclofosfamide per via endovenosa. Nei casi refrattari alla terapia viene suggerita la plasmaferesi, l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa o di farmaci biologici (infliximab o rituximab). Per il mantenimento della remissione possono essere utilizzati metotrexate, azatioprina o ciclosporina. Nel nostro caso è stato deciso di iniziare la terapia con azatioprina con lento scalo dello steroide.

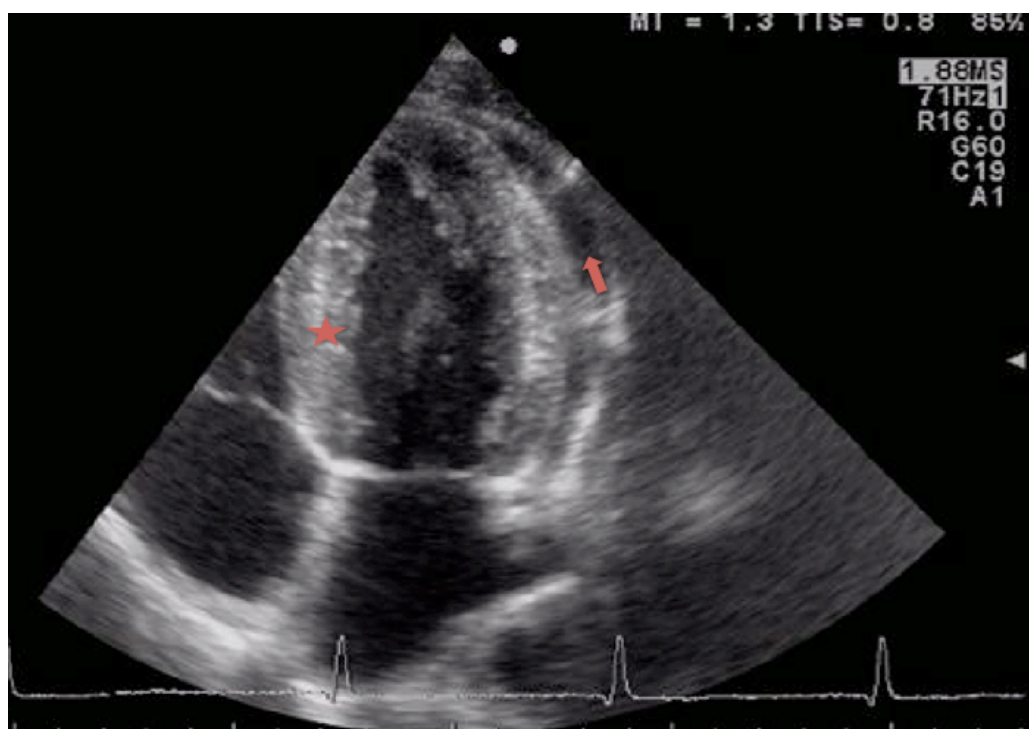


Figura 1. Ecocardiografia a riposo. Aspetto iperlucido del miocardio (stella), segno di miocardite, versamento pericardico (freccia).

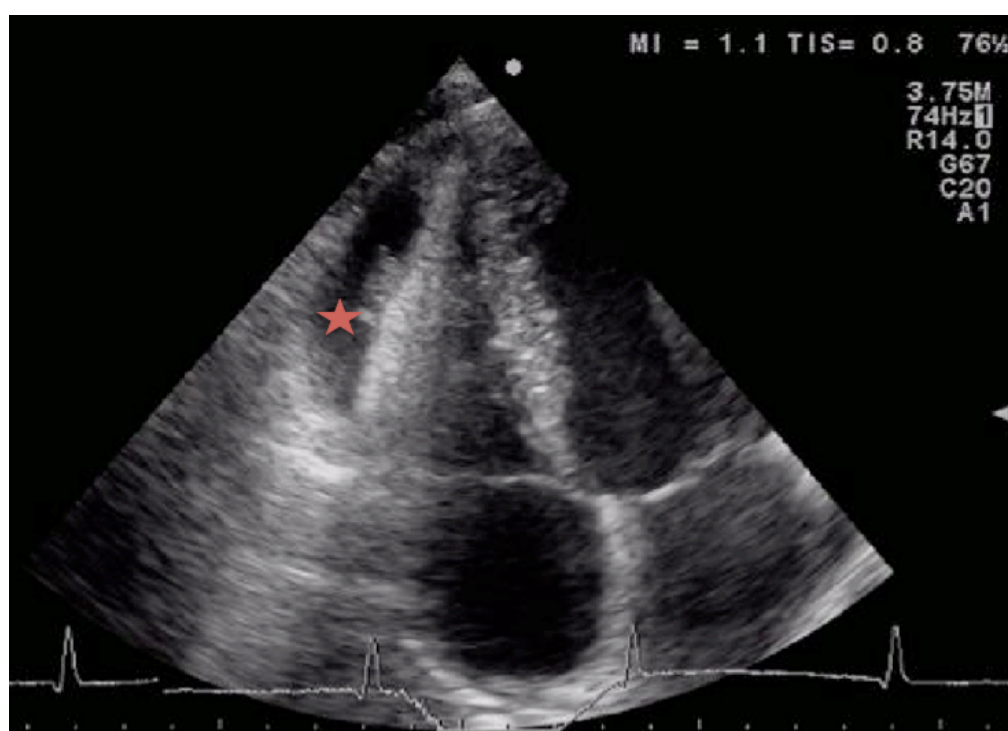


Figura 2. Ecocardiografia a riposo. Versamento pericardico con presenza di tralci fibrosi (stella).

CRITERI

- Eosinofilia

Valori > 10% dei globuli bianchi totali

DEFINIZIONE

- Neuropatia periferica

Mononeuropatia o polineuropatia attribuibili alla vasculite sistemica

- Asma

Storia di wheezing o sibili espiratori all'ascoltazione

- Infiltrati polmonari non fissi

Infiltrati migranti e non fissi alla radiografia (esclusi gli infiltrati fissi)

- Anormalità dei seni paranasali

Storia di dolore acuto o cronico ai seni paranasali e/o

conferma radiologica di opacità dei seni

- Eosinofili extravasali

Biopsia con evidenza di infiltrati eosinofili extravasali in corrispondenza di arteriole, venule o arterie

Tabella I. Criteri ACR per la diagnosi di sindrome di Churg-Strauss. La presenza di 4/6 criteri ha una sensibilità dell'85% e una specificità del 99,7% per la diagnosi (da voce bibliografica 2, modificata).

Manifestazioni cliniche	Sindrome ipereosinofila	Churg-Strauss syndrome
Coinvolgimento cardiaco	Fibrosi endocardica e cardiomiopatia restrittiva	Coinvolgimento pericardico e miocardico
Asma	Raro	Comune
Sinusite	Rara	Comune
Polineuropatia	Rara	Comune
Coinvolgimento cutaneo	Orticaria	Porpora, orticaria
Aumento di VES	Raro	Comune
Aumento IgE	Raro	Comune
Vasculite confermata biotticamente	Raro	Presente
p-ANCA	Assenti	Presenti nel 40% dei casi

Tabella II. Elementi di diagnosi differenziale tra sindrome di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila primitiva (da voce bibliografica 3).

Bibliografia

1. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-00.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
3. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527-43.
4. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:25-32.
5. Pelà G, Tirabassi G, Pattoneri P. Cardiac involvement in the Churg-Strauss syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:1519-24.
6. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:21-8.