

## **Sindrome di Churg-Strauss: Nuove prospettive diagnostiche**

[Dott.ssa Elena Oliva, Prof. Carlo Buzio](#)

*Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma*

La Sindrome di Churg Strauss (SCS) viene definita come una vasculite necrotizzante sistemica che interessa i vasi di piccolo e medio calibro ed è caratterizzata da infiltrati eosinofili a livello tissutale, granulomi eosinofili extravascolari, eosinofilia periferica, asma, rinite allergica e sinusite. I primi a correlare questi segni clinici e patologici furono Churg e Strauss che, nel 1951, definirono questa sindrome come “granulomatosi allergica e angioite allergica” (1).

Il granuloma eosinofilo non è tuttavia patognomonico della SCS poiché può essere rilevato in altre vasculiti sistemiche, in patologie del tessuto connettivo, in alcuni disordini linfoproliferativi, nelle endocarditi batteriche subacute, nelle epatiti croniche e nelle malattie infiammatorie intestinali. Allo stesso modo, l'infiltrazione eosinofila dei tessuti è osservabile in diverse altre condizioni, incluse la sindrome ipereosinofilica, le reazioni di ipersensibilità a farmaci, le infezioni parassitarie, le neoplasie maligne e diverse patologie allergiche.

I criteri dell' American College of Rheumatology (ACR), che includono reperti clinici e laboratoristici come l'asma, l'eosinofilia >10%, la neuropatia periferica, gli infiltrati polmonari migranti e sinusiti, possono essere utilizzati, non per la diagnosi, ma per la classificazione delle vasculiti come la sindrome di Churg-Strauss, con una sensibilità dell'85% e una specificità del 99,7%, quando almeno quattro di questi elementi sono presenti (2). Le definizioni della Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) sono per lo più descrittive ma non permettono né la diagnosi né la classificazione della SCS come vasculite (3). Nonostante questo, vista la mancanza di mezzi diagnostici validati, i criteri ACR e le definizioni CHCC assumono spesso una valenza diagnostica.

Un parametro per la diagnostica è rappresentato dall'evoluzione cronologica della SCS in tre distinte fasi. La fase prodromica, che può persistere per molti anni, è caratterizzata da asma allergico che solitamente insorge in età adulta in pazienti che non presentano storia di atopia, da rinite allergica e poliposi nasale che tende a recidivare dopo la rimozione chirurgica. La seconda fase è caratterizzata da eosinofilia periferica e infiltrati tissutali di eosinofili, con o senza granulomi, che possono colpire il sistema respiratorio, il tratto gastro-intestinale e il miocardio. Nella terza e ultima fase predominano i sintomi costituzionali e le manifestazioni cliniche dovute al coinvolgimento vasculitico di diversi organi e apparati. Durante questa fase possono persistere le manifestazioni allergiche (peraltro spesso attenuate), ma il quadro clinico è caratterizzato essenzialmente dalla neuropatia periferica, dalle lesioni cutanee e dalla glomerulonefrite. Tuttavia la sequenza della fasi non è sempre così ben definita, le diverse fasi si possono sovrapporre o alcune possono non presentarsi affatto.

Utili alla diagnosi sono i test di laboratorio, tra i quali, molto frequente è l'eosinofilia (maggiore al 10% o più di 1500 cellule/ $\mu$ l). Comuni sono anche l'aumento degli indici di flogosi aspecifica come la VES e la PCR così come l'anemia. Nella maggior dei casi si rileva un aumento delle IgE, ma le IgE specifiche per i comuni allergeni valutati sono positive solo in pochi pazienti (4). Possiamo anche trovare un aumento della proteina cationica degli eosinofili e, meno frequentemente, una positività del fattore reumatoide (5).

Nuovi ed efficaci contributi diagnostici sembrano venire da diversi studi attualmente in corso o recentemente pubblicati, tra cui quello di Polzer et al (6) e Zwerina et al (7): gli autori hanno dimostrato come l'eotassina-3 sia significativamente aumentata nei pazienti con SCS in fase attiva e come aiuti a differenziare tale fase della sindrome da quella inattiva e, più importante ancora, dalle altre patologie a presentazione simile come le vasculiti diverse dalla SCS, le patologie del tessuto connettivo, la sindrome ipereosinofila e le patologie parassitarie, con una specificità del 98,6% e una sensibilità del 85,5%: per tale motivo, l'eotassina, potrebbe diventare un marker utilizzabile anche nella pratica clinica.

La SCS è classificata tra le cosiddette vasculiti sistemiche ANCA-associate, anche se la positività agli ANCA è presente solo nel 30-40% dei pazienti. Gli ANCA possono essere utili nella diagnosi differenziale con le patologie non vasculitiche ma la loro bassa frequenza nella SCS ne riduce la sensibilità. Gli ANCA possono inoltre aiutare a distinguere due differenti subsets all'interno della SCS. I pazienti con SCS ANCA positivi, presentano frequentemente le manifestazioni ascrivibili alla vasculite dei piccoli vasi come la mononeurite multipla, l'emorragia alveolare, la glomerulonefrite a semilune e la porpora. Invece, i pazienti ANCA negativi presentano più frequentemente miocarditi, pleuriti, infiltrati polmonari e poliposi nasale, che sono principalmente dovuti all'infiltrazione tissutale eosinofila e alla tossicità degli enzimi citoplasmatici rilasciati dalla degranolazione degli eosinofili nei tessuti coinvolti. Altre manifestazioni cliniche come i sintomi costituzionali, l'ipereosinofilia, la mono-polineuropatia e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale hanno una distribuzione simile nei due sottotipi di SCS (8,9).

Altre indagini potenzialmente utili per la diagnosi di SCS sono alcune particolari caratteristiche genetiche: HLA-DRB4 (10) è un fattore di rischio genetico ampiamente dimostrato per lo sviluppo della SCS ed è probabilmente legato allo sviluppo delle manifestazioni vasculitiche della malattia; al contrario l'aplotipo IL-10.2 sembra invece associato con pazienti con SCS ANCA negativi (11). Il ruolo di questi fattori genetici nella diagnosi differenziale rimane comunque tutt'ora incerto, in quanto non sono stati sistematicamente valutati in altri gruppi di patologie.

In conclusione la diagnosi di SCS può essere difficile anche in presenza del riscontro istologico; la storia medica, le caratteristiche cliniche e i dati di laboratorio devono essere integrati per raggiungere una diagnosi corretta, quindi la possibilità di avere nuovi markers diagnostici specifici, come l'eotassina, rappresenta un importante contributo alla diagnostica da usare nella pratica clinica. Una diagnosi precoce di SCS può permettere un trattamento precoce che può prevenire lo sviluppo della malattia o danni d'organo irreversibili.



Jacob Churg



Lotte Strauss

Caratteristiche diagnostiche	SCS	SIE	VAA	MTC
<b>Sintomi costituzionali</b>	+++	+	+++	+++
<b>Orecchio, Naso, Gola</b>				
Sinusiti	+++	-	+++	-
Riniti	+++	-	+++	-
Polipi nasali	+++	+-	+-	-
<b>Polmoni</b>				
Asma	+++	+-	+-	-
Infiltrati fugaci	+++	+++	+	-
Noduli	+-	-	++	-
Eosinofilia al BAL	+++	+++	+	+-
Emorragia alveolare	+	-	++	-
Pleurite	+	+-	+	++
<b>Cardiovascolare</b>				
Miocardite	+	++	-	-
Pericardite	+	+-	+-	+
Vasculite coronarica	++	-	+	-
<b>Sistema Nervoso</b>				
Centrale	+	+	+	+
Periferico	++	+-	++	+-
<b>Gastrointestinale</b>				

Gastroenterite eosinofila	++	++	-	-
Dolore addominale	++	-	+	+
<b>Rene</b>				
Glomerulonefrite	++	-	+++	++
GMRP	+/-	-	+++	++
Nefrite interstiziale	+	+	+	+
<b>Cute</b>				
Rash	+	-	+	++
Porpora	++	-	++	+
<b>Laboratorio</b>				
Eosinofilia	+++	+++	+	+/-
VES	+++	-	+++	+++
IgE	+++	+	+	-
P-ANCA	++	-	+++	-
C-ANCA	+	-	+++	-
<b>Istologia</b>				
Vasculite necrotizzante	++	-	++	+/-
Infiltrato tissutale eosinofilo	++	++	-	-
Granuloma	++	-	++	-

**Tabella:** Diagnosi differenziale tra sindrome di Churg-Strauss (SCS), sindrome ipereosinofila (SIE), vasculiti ANCA-associate (VAA), tra cui granulomatosi con poliangite (granulomatosi di Wegener) e poliangite microscopica e malattie del tessuto connettivo (MTC), sulla base delle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e istologiche.

La frequenza delle manifestazioni è graduata da +++ (molto frequente) a – (in genere assente)

BAL: lavaggio bronco-alveolare; GMRP: glomerulonefrite rapidamente progressiva; VES: velocità di eritrosedimentazione; P-ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare; C-ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofili con pattern citoplasmatico.