



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Esamina, esamina, esamina: un'ipereosinofilia insidiosa

Testing, testing, testing: an insidious hypereosinophilia

Livia Robbiolo, Annalisa Carbone, Fabrizio Favales, Barbara Spelta, Fabrizio Colombo*

SC Medicina 3 (Direttore: dott. Fabrizio Colombo), Dipartimento Area Medica, AO "Ospedale Niguarda Ca' Granda", Milano

Ricevuto il 22 gennaio 2008; accettato il 20 maggio 2008
disponibile online il 13 luglio 2009

KEYWORDS

Eosinophilia;
Abdominal pain;
Vasculitis.

Summary

Aim of the study: This case focuses on the difficulty in recognizing this rare entity characterized by systemic vasculitis in patients with history of asthma.

Clinical case: We report a case of a 46-year-old man with history of allergic rhinitis and referred episodes of shortness of breath recognizing as acute bronchitis who presented with fever, skin eruption, peripheral eosinophilia, muscle weakness, abdominal pain and progressively dyspnea.

Methods: Chest radiograph and computed tomography on admission showed consolidation in both lung fields and pericardial effusion. P-serum ANCA were positive. Neurological examination revealed mononeuritis multiplex. A skin biopsy was performed with presence of eosinophil granulocytes. The condition did not respond to antibiotics. He was supposed to have vasculitis and steroid treatment was started at a dose of 1 mg/kg; eosinophilia decreased but there was no clinical improvement. Abdominal pains were progressively more severe; emergency laparotomy revealed ileum inflammation, histopathological examination was consistent with Churg-Strauss syndrome.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

Caso clinico

Un uomo di 46 anni si presentava al Pronto Soccorso per persistenza, da circa 2 settimane, di addominalgie, disuria, febbre e più recente comparsa di dispnea. Nell'ipotesi di un'infezione delle vie urinarie era già stato trattato al domicilio con terapia antibiotica empirica dapprima per os con chinolonico, quindi con ceftazidime per via intramuscolare, con scarso beneficio.

* Corrispondenza: SC Medicina interna 1, Dipartimento Area Medica, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, p.zza Ospedale Maggiore 3 - 20162 Milano.

E-mail: medicinainterna1@ospedaleniguarda.it
(F. Colombo).

La sua storia anamnestica era sostanzialmente negativa, a esclusione della presenza di polipi nasali recidivanti, trattati con steroide a lunga durata d'azione per alcuni mesi, l'anno precedente.

Il paziente veniva ricoverato. All'ingresso si presentava febbrile, modestamente dispnoico; la pressione arteriosa era di 140/80 mmHg, la frequenza cardiaca di 110 bpm e la SaO₂ del 93%. Si apprezzava ipofonesi alla base polmonare sinistra. Erano presenti lesioni cutanee eritematose non pruriginose agli arti inferiori. Alla radiografia del torace falda di versamento pleurico sinistro e cardiomegalia. Gli esami di laboratorio mostravano leucocitosi e ipereosinofilia (globuli bianchi 20.000/mm³; granulociti eosinofili, GE, 50%); la VES era 100 e la PCR 9 mg/L, le IgE 900. Lo striscio di sangue periferico non mostrava cellule immature. L'esame delle urine non evidenziava presenza di sangue o proteine.

L'ecocardiogramma mostrava versamento pericardico in assenza di segni di tamponamento cardiaco; la TC del torace confermava il versamento pleurico e pericardico e segnalava sfumati e puntiformi addensamenti parenchimali bilaterali e incremento dei linfonodi mediastinici.

Il paziente veniva trattato empiricamente con antibiotico-coterapia (ciprofloxacina e ceftriaxone), mentre si sospendeva il ceftazidime, senza osservare miglioramento della sintomatologia né riduzione del numero di GE.

Si eseguiva una biopsia di lesione cutanea, con riscontro di modesti infiltrati infiammatori pericapillari del derma, in assenza di segni di vasculite. La ricerca dei pANCA risultava positiva.

In base al quadro clinico e ai risultati degli esami di laboratorio, nell'ipotesi di vasculite sistemica, si avviava terapia steroidea (prednisone) al dosaggio di 1 mg/kg; si osservavano pronta riduzione dell'eosinofilia ma progressivo peggioramento clinico generale, con comparsa di severa astenia agli arti superiori bilateralmente. Veniva quindi eseguita la valutazione neurologica, che confermava un quadro di grave multineurite.

Poiché da tali accertamenti la diagnosi risultava ancora non certa, l'iter diagnostico veniva completato con una biopsia pericardica e linfonodale mediastinica. Entrambe le biopsie mostravano infiltrato di GE, infiammazione cronica e fibrosi. L'analisi del liquido pericardico rilevava numerosi GE, in assenza di CTM e di patogeni.

Si eseguiva una broncoscopia che rilevava vie aeree pervie senza segni di ostruzione bronchiale. Il BAL conteneva il 4% di GE e non erano presenti CTM né si osservava crescita di patogeni comuni; tuttavia l'esame microscopico su BAL evidenziava presenza di micobatteri. Nell'ipotesi di infezione tubercolare e dopo consulto con gli specialisti pneumologo e infettivologo si riduceva la terapia steroidea e si avviava terapia specifica con etambutolo e isoniazide. In tale occasione, per il tipo di lesioni polmonari, puntiformi, e la sede, non veniva effettuata biopsia transbronchiale.

Nei giorni successivi si osservava nuovo peggioramento del quadro clinico, con un ulteriore aggravamento del quadro di neurite e la ripresa di addominalgie severe fino alla comparsa di ileo paralitico. Il paziente era sottoposto a intervento di resezione segmentaria dell'ileo con evidenza istologica di necrosi ischemica trasmurale con periviscerite e aspetti di vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro; tale evidenza permetteva di porre diagnosi di vasculite allergica o

sindrome di Churg-Strauss. Veniva ripresa la terapia steroidea e avviata terapia con boli di ciclofosfamida, con progressiva risoluzione del quadro clinico generale.

Discussione e conclusioni

Nel nostro caso, il dato di maggior rilievo rilevato fin dall'esordio è un'eosinofilia marcata, con una conta assoluta di GE intorno a 10.000/mm³. L'eosinofilia può essere presente in diverse situazioni cliniche, tuttavia valori così marcati sono suggestivi per una sindrome eosinofila sistemica. Le parassitosi, le reazioni da farmaci, la vasculite allergica, la sindrome di Löffler, l'aspergillosi broncopulmonare allergica, le polmoniti eosinofile e da ipersensibilità, le sindromi paraneoplastiche e talune neoplasie ematologiche sono le cause più frequenti di ipereosinofilia [1] (tabella 1).

L'associazione di ipereosinofilia, poliposi nasale, interessamento polmonare e cardiaco e la positività per ANCA appare altamente suggestiva per vasculite di Churg-Strauss, e anche il riscontro di valori di VES particolarmente elevati è compatibile con tale diagnosi. Il paziente non riferiva storia anamnestica di asma, sintomatologia presente fino nel 95% dei casi di sindrome di Churg-Strauss [2]; in realtà una revisione della documentazione clinica, portata successivamente in visione dal paziente, evidenziava alle PFR, eseguite per ricorrenti episodi di bronchite acuta, quadro di ostruzione delle vie aeree periferiche e all'emocromo una percentuale di GE intorno al 17%.

Altre diagnosi appaiono comunque meno probabili. La TC del torace non evidenziava bronchiectasie centrali, solitamente presenti nell'aspergillosi broncopulmonare allergica, né addensamenti suggestivi per eteroplasia; inoltre, il paziente non presentava infiltrati polmonari migranti tipici della sindrome di Löffler [3]. Lo striscio di sangue periferico non riscontrava cellule immature. La ricerca di uova e parassiti nelle feci risultava negativa, mentre il paziente non riferiva viaggi, anche in passato, in luoghi ove parassiti quali *Strongiloides* sono endemici.

La presentazione clinica del paziente, che alla fine è risultata conseguente a sindrome di Churg-Strauss, mostra

Tabella 1 Cause di ipereosinofilia.

- Malattie parassitarie
- Disordini del sistema immunitario
 - Allergie
 - Malattie autoimmuni
 - Malattie infiammatorie intestinali
- Tossiche
 - Ambientali
 - Farmaci
- Endocrine e del metabolismo
- Genetiche e congenite
- Sindromi ipereosinofile
 - Idiopatiche
 - Altre
- Neoplasie
 - Ematopoietiche (linfomi, leucemie)
 - Non ematopoietiche (cancro dell'intestino, dell'ovaio, del polmone, del pancreas e di altri organi solidi)

le difficoltà che vi possono essere nel riconoscere questa rara sindrome. Retrospectivamente, diversi indizi, quali l'associazione tra una spiccata eosinofilia e l'interessamento cardiaco, polmonare e neurologico periferico permettevano di arrivare a porre diagnosi di sindrome di Churg-Strauss [4]; tuttavia, una certa reticenza da parte del paziente nel riferire la sua storia anamnestica, il riscontro di micobatteri all'esame microscopico eseguito su BAL, la biopsia cutanea non suggestiva per vasculite e il peggioramento clinico generale concomitante con la somministrazione di steroide avevano indirizzato ogni volta verso diagnosi alternative. Questo caso ribadisce, ancora una volta, l'importanza di mantenere un approccio globale al paziente, mentre il ricorso a ripetuti esami strumentali e a consulti specialistici può ripercuotersi negativamente sulla tempestività diagnostica e terapeutica, oltre a incidere sui costi e i tempi di degenza.

La sindrome di Churg-Strauss è una forma di vasculite che interessa i vasi di piccolo e medio calibro, usualmente preceduta da eosinofilia e asma, che è spesso steroide-dipendente. Questa sindrome può progredire verso una vasculite sistemica complicata da sintomi del tratto respiratorio superiore e inferiore e da interessamento cutaneo, neurologico, cardiaco, intestinale e renale. L'interessamento renale è poco frequente e comunque poco severo, mentre frequenti sono l'interessamento cardiaco e la neuropatia. La miocardite e l'arterite coronarica sono infatti le principali cause di morbilità e mortalità. La terapia con steroidi ad alte dosi da

sola è spesso sufficiente, nonostante vi siano forme di malattia che richiedono l'aggiunta di farmaci citotossici [5,6].

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Huang MS, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 19-2004. A 12-year-old boy with fatigue and eosinophilia. *N Engl J Med* 2004;350(25):2604–12.
- [2] Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337(21):1512–23.
- [3] Scully R, Mark E, McNeely W. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2000. A 25-year-old man with asthma, cardiac failure, diarrhea, and weakness of the right hand. *N Engl J Med* 2000;343(13):953–61.
- [4] Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338(22):1592–600.
- [5] Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349(2):160–9.
- [6] 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(8):1094–100.