

LAVORO ORIGINALE

Vasculite di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila idiopatica: ruolo della biologia molecolare nella diagnosi differenziale delle sindromi ipereosinofile*

Churg-Strauss vasculitis and idiopathic hypereosinophyl syndrome: role of molecular biology in the differential diagnosis of hypereosinophyl syndrome

N. Pugliese, M. Bruzzone, A. Della Rossa, C. Baldini, E. Catarsi, A. Tavoni,
A. d'Ascanio, S. Bombardieri

U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

SUMMARY

Objective: Hypereosinophilic syndromes are a heterogeneous group of uncommon disorders characterized by the presence of marked peripheral blood eosinophilia, tissue eosinophilia, or both, resulting in a wide variety of clinical manifestations, often without an identifiable cause. Churg-Strauss syndrome is a systemic vasculitis characterized by prominent peripheral eosinophilia, asthma and systemic involvement.

The presence of mild to severe eosinophilia and systemic involvement raise the search of many trigger factor that need to be ruled out. Distinguishing CSS from idiopathic hypereosinophilic syndrome may be particularly challenging, especially in ANCA negative patients.

Methods: The aim of the present study was to present a small case series of patients referred to a Rheumatology Unit for mild to severe eosinophilia and signs and symptoms of systemic involvement and to outline the clinical significance of molecular biology in the work-up of hypereosinophilia.

Results: Eleven patients with moderate to severe peripheral eosinophylia, were referred to our Unit from 1996 to 2007. Female to male ratio was 7/4, mean age 40.54 (range 22-75). Three out of eleven patients resulted positive for molecular biology. The diagnosis of idiopathic hypereosinophylia was confirmed in one out of three on the basis of the clinical picture and bone marrow biopsy.

Conclusions: Molecular biology may be useful in the screening and in the follow-up of a new hypereosinophylic patient.

Reumatismo, 2008; 60(2):120-124

INTRODUZIONE

Le sindromi ipereosinofile rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni che si caratterizzano per la presenza di marcata ipereosinofilia

ematica e/o tissutale e per un ampio spettro di manifestazioni a carico dei diversi organi o apparati. Secondo l'OMS esistono forme primitive di ipereosinofilie, comprendenti la sindrome eosinofila idiopatica (HES) e la leucemia eosinofila cronica (CEL). Laddove vi sia evidenza di clonalità, basata su un numero elevato di blasti, sulla presenza di anomalie cromosomiche o sulla analisi di espressione legate al cromosoma X nel sesso femminile, non si può parlare di HES ma di (CEL) (1).

In assenza di evidente clonalità, va assunta la diagnosi di ipereosinofilia idiopatica solo se viene provato il danno d'organo. In quest'ottica, dunque, vi

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Nausica Pugliese

U.O. Reumatologia, Via Roma, 67

56126 Pisa

E-mail: pugliesenausica@libero.it

Tabella I - CS e HSE: caratteristiche cliniche e sierologiche.

Caratteristiche	Churg Strauss	HES
Cuore	Pericardio, miocardio, coronarie	Fibrosi endocardica
Polmone	Asma frequente	Raramente asma
Sinusite	Frequente	Raramente presente
SNP	Mono-poli- neuropatia frequente	Mono- poli- neuropatia possibile
Cute	Porpora, rash maculo papulare	Lesioni orticarioidi
Indici di flogosi	Frequentemente elevati	Possono essere elevati
IgE	Frequentemente elevati	Possono essere elevati
ANCA	Frequentemente presenti	Raramente presenti
Vasculite	Presente	Assente
Eosinofilia	Presente	Presente
Striscio di sangue periferico	Normale	Alterazioni morfologiche

sarebbero tre diverse forme di ipereosinofilia:

1. reattive (più frequenti)
2. clonali
3. idiopatica.

Secondo Cools et al., la distinzione tra HES e CEL non avrebbe ragione di esistere, viste le difficoltà incontrate nelle analisi di clonalità, quale la mancanza di anomalie cromosomiche evidenziabili con le comuni metodiche di biologia molecolare e la marcata predominanza maschile di queste forme primitive di ipereosinofilia che precludono gli studi sull'inattivazione del cromosoma X (2). Chusid et al. (3), nel 1975 elaborarono tre criteri diagnostici che sono utilizzati ancora oggi:

1. Eos $>1.500/\text{mcl}$ >6 mesi.
2. Esclusione di malattie allergiche o parassitarie o di altre cause conosciute di eosinofilia.
3. Danno d'organo dovuto ad infiltrati eosinofili.

Nell'ambito delle sindromi ipereosinofile, il Churg-Strauss (CSS) è una vasculite sistemica le cui caratteristiche patognomoniche, accanto all'ipereosinofilia ematica e tissutale sono rappresentate dall'asma a esordio tardivo, dall'impegno delle alte e delle basse vie respiratorie e da un ampio spettro di manifestazioni d'organo patogeneticamente correlate a vasculite e/o a danno mediato dagli eosinofili.

Tali manifestazioni cliniche possono caratterizzare anche la sindrome ipereosinofila idiopatica (HES) ed in tal senso la diagnosi differenziale tra la CSS e la HES può risultare relativamente complessa, specie nei pazienti con anticorpi anticito-plasma dei neutrofili (ANCA) negativi (4). In tabella I sono mostrate a confronto le caratteristiche cliniche della sindrome ipereosinofila idiopatica e della sindrome di Churg-Strauss.

SCOPO DELLO STUDIO

Descrivere le caratteristiche clinico-laboratoristiche di una piccola casistica di pazienti seguiti presso l'UO di Reumatologia dell'Università di Pisa per ipereosinofilia moderato-severa e analizzare il ruolo potenziale delle indagini di biologia molecolare nella diagnosi differenziale delle sindromi ipereosinofile.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati prospetticamente 11 pazienti (4M: 7F), età media 40/52 anni seguiti dal 1996 al 2007 per ipereosinofilia moderata severa. Le caratteristiche demografiche, sierologiche e cliniche dei pazienti sono riassunte nelle tabelle II e III.

Tabella II - Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti.

Numero	11
Sesso (F: M)	7: 4
Età media	40,54 (range 22-75)
Asma	9: 11
Sintomi costituzionali	11/11
Cute	4: 11
ORL	6: 11
Infiltrati polmonari	6: 11
Cuore	1: 11
Addome	3: 11
Rene	1: 11
SNP	6/11

Tabella III - Caratteristiche bio-umorali dei pazienti.

Pazienti	Eosinofilia periferica	Eosinofilia sangue midollare	ANCAs	Bcr/abl	TCR	FIP1L1
1	2019	22%	0	NEG	NEG	NEG
2	8800	35%	0	NEG	NEG	NEG
3	2630	20%	MPO	NEG	NEG	NEG
4	2278	13%	MPO	NEG	NEG	NEG
5	4000	30%	0	NEG	NEG	NEG
6	3700	28%	0	NEG	POS	NEG
7	14000	57%	MPO	NEG	NEG	NEG
8	2657	21%	0	NEG	NEG	NEG
9	16073	50%	MPO	NEG	POS	NEG
10	11213	30%	0	NEG	NEG	NEG
11	7534	40%	MPO	NEG	NEG	NEG

RISULTATI

I dati riassunti in tabella mostrano come i pazienti arruolati presentano tutte caratteristiche relativamente simili. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, l'asma bronchiale era presente in 9 pazienti (81%). In 6 pazienti l'asma era esordita in età avanzata, mentre in 3 pazienti si trattava di un asma bronchiale esordita in età infantile. Sintomi costituzionali, quali febbre, anoressia, calo ponderale, erano presenti in tutti i pazienti. Le manifestazioni cutanee, presenti in 4 pazienti su 11 (36,3%), erano caratterizzate da porpora e rash maculo papulare.

In 6 pazienti (54%) erano presenti manifestazioni a livello del tratto respiratorio superiore, caratterizzate da infiltrati polmonari, con aspetto reticolare all'RX standard del torace. Un paziente presentava impegno cardiaco, con riduzione della frazione di eiezione (38%) e ipocinesia diffusa all'ecocardiogramma. La RMN cardiaca documentava disfunzione ventricolare sinistra, fibrosi endocardica diffusa e versamento pericardico di tipo sierofibrinoso con ispessimento ed infiammazione dei foglietti pericardici.

La biopsia miocardica era caratterizzata dalla presenza di fibrosi miocardica interstiziale di grado moderato in assenza di chiari infiltrati eosinofili.

In 3 pazienti su 11 (27%) era presente impegno addominale, caratterizzato da dolore, nausea, vomito e diarrea. In 2 pazienti è stato eseguito un EGDS con biopsia, con riscontro di gastrite cronica aspecifica in un paziente e gastroenterite eosinofila nell'altro. Nel 3° paziente per compromissione multiorgano, abbiamo eseguito una TAC total body che ha evidenziato abbondante versamento pleurico bilaterale, versamento endoperitoneale con aspetto imbibito del ventaglio mesenterico, ispessimento della pa-

rete del colon ascendente, dell'ultima ansa e della parete gastrica. Solo in 1 paziente veniva documentato impegno renale, con il rilievo di una glomerulonefrite focale con scarsa tendenza evolutiva. In 6 pazienti (54%) si documentava impegno del sistema nervoso periferico, caratterizzato soprattutto da ipoestesia, parestesie a calza a guanto e multilineurite sensitivo-motoria bilaterale.

Tutti i pazienti (100%) presentavano ipereosinofilia su sangue midollare e periferico. Gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) erano presenti in 5/11 pazienti (45%).

Manifestazioni di laboratorio ricorrenti sono stati l'aumento della proteina cationica degli eosinofili, delle interleuchine (IL 4, IL 5) e di VES e PCR.

Nei casi con compromissione d'organo abbiamo riscontrato aumento delle CPK, delle transaminasi e della LDH. In nessun paziente abbiamo riscontrato positività dei markers paraneoplastici.

In 1/11 abbiamo rilevato la presenza di un marcato aumento del peptide natriuretico atriale (NT-Pro BNP) che si è rivelato predittivo di scompenso cardiaco congestizio.

In tutti i pazienti è risultata negativa la ricerca degli anticorpi anti-cisticerco, echinococco, Trichinella, Entamoeba histolytica e Toxocara, l'esame colturale su feci per parassitologico, per piociti, per Salmonella, Shigella non ha evidenziato crescita di microrganismi.

Il riscontro di ANCA + e riarrangiamento del TCR in una paziente con diagnosi di CSS avvalorò l'ipotesi che ci sono vari sottogruppi nell'ambito del CSS in fase ipereosinofila in cui più meccanismi patogenetici possono coesistere. La presente osservazione conferma la segnalazione di popolazioni T clonalmente ristrette in pazienti affetti da vasculite di Churg-Strauss (5).

Nella nostra casistica abbiamo formulato diagnosi di CSS in 9 casi su 11, 8 dei quali (72%) presentavano almeno 4/6 criteri classificativi proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) (6). In un paziente, pur non avendo 4 dei 6 criteri, è stato possibile confermare la diagnosi di Churg-Strauss, sulla base della presenza positività degli ANCA, associata alla presenza di sintomi sistemici, neuropatia periferica e lesioni cutanee eritemato papulari. Nei restanti pazienti è stata formulata diagnosi di sindrome ipereosinofila idiopatica, data la assenza di vasculite istologica, l'assenza degli ANCA, e la presenza di ipereosinofilia periferica associata a segni di interessamento di organo, in assenza di manifestazioni cliniche o di laboratorio indicative di vasculite sistemica.

DISCUSSIONE

La vasculite di Churg-Strauss è una vasculite sistemica tradizionalmente inclusa nello spettro delle vasculiti primitive. La prima descrizione di malattia risale al 1951, quando 2 anatomici, Churg e Strauss, descrissero una sindrome clinica caratterizzata istologicamente dalla presenza di granulomi eosinofili extravascolari con infiltrazione eosinofila massiva e vasculite necrotizzante associata ad elementi clinici quali storia di asma e eosinofilia periferica (7). Successivamente venne descritto il tipico andamento trifasico della malattia, con il periodo prodromico caratterizzato dall'insorgenza di asma e rinite allergica, la fase eosinofila con il rilievo di marcata eosinofilia periferica e tissutale e la fase vasculitica, con la comparsa di manifestazioni dovute alla vasculite necrotizzante (8). Dal punto di vista clinico, la distinzione tra fase eosinofila della vasculite di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila idiopatica può essere molto difficile ed in alcuni casi, può non essere possibile. Alcune caratteristiche cliniche possono essere di aiuto a distinguere le due condizioni, ad esempio la storia di asma. La conferma istologica di vasculite è auspicabile, ma non sempre possibile; in alcuni casi, il rilievo di alcune manifestazioni cliniche e di laboratorio surrogate (ad es sedimento patologico indicativo di glomerulonefrite) di vasculite, possono sostituire il rilievo istologico (9-11). Il rilievo di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, anche se incoostante e presente in percentuale variabile in soggetti affetti da CSS, consente di confermare la diagnosi in alcuni pazienti (4). I pazienti con eosinofilia periferica moderato-severa associata a manifestazio-

ni sistemiche e negatività degli ANCA, in assenza di conferma istologica di vasculite, rappresentano pertanto una popolazione particolarmente difficile (12). Spesso la diagnosi di malattia dipende dal contesto in cui i pazienti vengono valutati e risulta di CSS in ambito reumatologico e di sindrome ipereosinofila idiopatica in ambito ematologico.

Infatti, la definizione di Chusid consente di porre diagnosi di sindrome ipereosinofila idiopatica in presenza di eosinofilia periferica >1.500 e presenza di manifestazioni d'organo imputabili ad infiltrazione eosinofila, in assenza di malattie allergiche o parassitarie (3).

Peraltro, molti casi di CSS ad espressione incompleta rientrano nella definizione di Chusid. In questo senso, la biologia molecolare potrebbe rappresentare un valido aiuto, in quanto il rilievo di alcuni riarrangiamenti, quali il FIP1L1/PDGFR, potrebbe suggerire una diagnosi di HES.

Per contro, il rilievo di riarrangiamento del TCR associato a positività per ANCA in una paziente della presente casistica, avvalorava l'ipotesi che nell'ambito del CSS possano coesistere sottogruppi di malattia a significato patogenetico diverso (5).

La distinzione tra forme incomplete di Churg-Strauss e sindrome ipereosinofila idiopatica non ha un mero valore nosografico, ma ha anche implicazioni terapeutiche, in quanto potrebbe giustificare l'impiego di farmaci comunemente impiegati in ambito ematologico, quali l'imatinib mesilato, il monoclonale anti-IL-5 (mepolizumab) o l'interferone (13-14). Quest'ultimo, in particolare, per l'effetto anti-angiogenetico (15), potrebbe risultare controindicato in pazienti potenzialmente a rischio di sviluppare manifestazioni vasculitiche.

In conclusione, l'analisi della presente casistica ha consentito di individuare la presenza in alcuni sottogruppi di pazienti affetti da eosinofilia periferica e manifestazioni sistemiche, di riarrangiamento del TCR. In un caso, la concomitante positività per ANCA ha permesso di confermare la diagnosi di sindrome di Churg-Strauss.

CONCLUSIONI

Le indagini di biologia molecolare possono risultare utili per la diagnosi differenziale delle eosinofilie periferiche e per individuare sottogruppi di pazienti a significato patogenetico diverso. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per definire il ruolo di tali metodiche per l'inquadramento di forme fruste di sindrome di Churg-Strauss.

