

# Síndrome de Churg-Strauss

J.A. Castellano Cuesta<sup>(1)</sup>, J. González Domínguez<sup>(2)</sup>, N. Fernández-Llanio Comella<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. <sup>(2)</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

## CONCEPTO Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) también conocido con los nombres de Granulomatosis Alérgica o Angéitís Granulomatosa Alérgica es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta a vasos de pequeño calibre y, en menor proporción, de mediano calibre. Fue descrito desde el punto de vista histopatológico por primera vez, en 1951, por Jacob Churg (1910-2005) y Lotte Strauss (1913-1985), anatomopatólogos del hospital Mount Sinai de New York, donde trabajaron inicialmente bajo la dirección de Paul Klemperer. En el artículo original estos autores describen 13 pacientes con las tres lesiones histológicas típicas de la enfermedad<sup>(1)</sup>: a) infiltración tisular de eosinófilos, b) formación de granulomas y c) vasculitis necrotizante afectando vasos de pequeño y mediano tamaño. Once de los 13 pacientes que describieron fueron estudiados post mortem y todos tenían una enfermedad avanzada sin haber recibido tratamiento. A pesar de ello, sólo en 10 de los 13 pacientes se demostraron los tres hallazgos patológicos característicos. Teniendo esto en cuenta, no es extraño que dicha tríada anatomopatológica tenga una baja sensibilidad diagnóstica, especialmente con la existencia actual de tratamientos muy eficaces y realizando estudios histológicos habitualmente limitados a biopsias de pequeño tamaño. Diferentes trabajos ponen de manifiesto que dicha tríada sólo se observa en la actualidad en el 25% de los casos post mortem y en el 10%-15% de los casos in vivo. Desde el punto de vista clínico estos 13 pacientes presentaban un síndrome caracterizado por asma, hipereosinofilia y evidencia de vasculitis que afectaba con severidad a pulmón y órganos extrapulmonares. De este modo, se identificó como un nuevo síndrome distinto a la Panarteritis nodosa y otras vasculitis.

Lanham et al., en 1984, propusieron una combinación de datos clínicos y patológicos como base del diagnóstico. Definieron la enfermedad como la asociación de: a) asma, b) eosinofilia ( $>1,5 \times 10^9/L$ ;  $1,500/\mu L$ ) y c) vasculitis sistémica afectando dos o más órganos extrapulmonares<sup>(2)</sup>. Estos criterios diagnósticos fueron ampliamente aceptados, aunque su validez y seguridad no fue demostrada en amplios estudios prospectivos. En algunas series retrospecti-

Tabla 1: **Criterios de clasificación (American College of Rheumatology, 1990)<sup>(3)</sup>**

- Historia de asma.
- Eosinofilia periférica superior al 10% o mayor de  $1.500 \text{ células/mm}^3$ .
- Mono o polineuropatía, atribuible a vasculitis sistémica.
- Infiltrados pulmonares radiológicos, migratorios o transitorios, atribuibles a vasculitis sistémica.
- Afectación de senos paranasales. Historia de dolor agudo o crónico paranasal o velamiento radiológico de senos paranasales.
- Eosinófilos extravasculares. Biopsia de arteria, arteriola o vénula que muestra acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares.

Nota: La presencia de al menos 4 criterios confiere una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 85% y 99,7% respectivamente. Es preciso recordar que estos criterios de clasificación fueron diseñados para diferenciar el SCS de otras vasculitis, pero no para diferenciarlo de enfermedades no vasculíticas. Los criterios no están ideados para hacer el diagnóstico en un caso concreto.

vas de pacientes se ha visto que su aplicación a la clínica tiene una buena sensibilidad y especificidad. Sólo escasos pacientes quedarían falsamente excluidos del diagnóstico al no presentar asma, eosinofilia en el rango exigido (sobre todo si se han empleado corticoides previamente) o en aquellos en los que el proceso vasculítico se limita a un solo órgano extrapulmonar. Hay que tener en cuenta que existen formas limitadas de la enfermedad que afectan un solo órgano y casos aislados que no presentan asma.

Posteriormente, el ACR (American College of Rheumatology) en 1990, definió la enfermedad mediante sus criterios de clasificación que son los más aceptados en la actualidad (tabla 1)<sup>(3)</sup>. La presencia de al menos 4 de los 6 criterios confirió una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 85% y 99,7% respectivamente en la población estudiada. Es preciso recordar que estos criterios de clasificación fueron diseñados para diferenciar el SCS de otras vasculitis, pero no para diferenciarlo de enfermedades no vasculíticas. Estos criterios no están ideados para hacer

el diagnóstico en un caso concreto y su validez no ha sido estudiada en otros grupos de población. En alguna serie retrospectiva hasta el 39% de los pacientes quedan sin diagnóstico mediante los criterios del ACR. Algunos de estos casos no reúnen los criterios diagnósticos al no observarse infiltrados pulmonares, alteraciones de los senos paranasales, neuropatía o una biopsia que muestre un vaso sanguíneo con eosinófilos extravasculares.

En la Conferencia Consenso de Chapel Hill (1994) se definió al SCS como una inflamación rica en eosinófilos y granulomatosa del tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante afectando vasos de pequeño y mediano tamaño, asociada con asma y eosinofilia<sup>(4)</sup>. También parece una definición muy poco sensible para realizar el diagnóstico en un caso concreto, ya que la vasculitis necrotizante y el infiltrado de eosinófilos del tracto respiratorio sólo se observan en la mitad de los pacientes aproximadamente y la presencia de granulomas es mucho más rara, no llegando al 20%.

Finalmente, el SCS se ha clasificado junto con la Granulomatosis de Wegener (GW) y la Poliangeítis microscópica (PAM) como una de las vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA).

Todos estos sistemas de clasificación tienen, pues, importantes limitaciones, especialmente en pacientes con formas leves o limitadas de la enfermedad, en casos atípicos o en pacientes tratados previamente con corticoides, que modifican la expresividad clínica de una forma rápida.

De este modo, para realizar el diagnóstico de un caso concreto tendremos que hacer una minuciosa valoración clínica, analítica, de pruebas de imagen, histopatológica y de exclusión de otras enfermedades que pudieran remedar al SCS. Clínicamente se caracteriza por la presencia de asma, rinitis, sinusitis, infiltrados pulmonares, neuropatía periférica, lesiones cutáneas, músculo-esqueléticas, cardíacas, renales y digestivas. Desde el punto de vista analítico por la presencia de eosinofilia (mayor de 1.500/mm<sup>3</sup> o mayor del 10%), aumento de los niveles de Ig E y por la positividad de p-ANCA/anti-MPO en el 40% de los casos. Desde el punto de vista histopatológico por cualquiera de las tres alteraciones características descritas por Churg y Strauss.

### EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 0,5-6 casos por millón de habitantes / año y una prevalencia de 7-14 casos por millón<sup>(5)</sup>. En

algunas series es algo más frecuente en mujeres (3:2) y en otras no hay diferencia sustancial en cuanto al género. Suele aparecer entre la tercera y quinta décadas de la vida (edad media 45-50 años, rango 2-85 años). Su presentación es infrecuente en mayores de 65 años y en niños<sup>(6)</sup>. En nuestro país las series más amplias son la del grupo de Solans y col., de Barcelona, con 32 pacientes<sup>(7)</sup> y la de Ríos Blanco y col., de Madrid, con 16 pacientes<sup>(8)</sup>. Se ha descrito en todas las zonas geográficas, con predilección por los países del norte de Europa y por las zonas urbanas.

### ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida y su patogenia multifactorial. Aunque se desconoce la causa exacta del SCS, se cree que están involucrados factores genéticos, inmunoalérgicos (eosinófilos y linfocitos T-helper 2), así como los anticuerpos anticitoplásmicos (p-ANCA/anti-MPO). El papel etiológico directo de los inhibidores de los leucotrienos es controvertido, pero cada vez más convincente<sup>(9)</sup>.

La enfermedad se ha asociado con la presencia de HLA-DRB4<sup>(10,11)</sup>, con los alelos DRB1\*04, DRB1\*07, el haplotipo IL-10.2 y el polimorfismo CD226 Gly307Ser, lo cual sugiere fuertemente la existencia de un factor genético, sin embargo, la agregación familiar es excepcional.

La infiltración tisular de eosinófilos y la formación de granulomas parecen cruciales en la patogenia. El incremento de expresión de receptores 3 TRAIL y DDR 1 (Discoidin domain receptor 1) en la superficie de los eosinófilos también parece ser de suma importancia, ya que dichos receptores tienen una función antiapoptótica, prolongando la vida media de estas células<sup>(12,13)</sup>. El eosinófilo es una célula que interviene en el proceso inflamatorio, capaz de sintetizar mediadores lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas), quimoquinas (eotaxinas), citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa) o inmunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-25). La activación de los eosinófilos y la liberación de sus productos de degranulación son los principales responsables de muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Así, la liberación de la proteína catiónica de los eosinófilos, de la proteína básica mayor y de la proteína-X es la responsable de la cardiotoxicidad. Por su parte, la liberación de neurotoxina puede contribuir al desarrollo de neuropatía periférica. La eotaxina incrementa las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 y de este modo favorece la unión de los eosinófilos a las células endoteliales activadas.

El papel de los ANCA en la patogenia de las lesiones endoteliales vasculíticas también es ampliamente aceptado<sup>(14)</sup>.

Ciertas citoquinas producidas por los linfocitos T-helper 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) y T-helper 17 están incrementadas en la enfermedad activa y pueden activar a los eosinófilos así como guardar relación con el asma. Otros estudios también implican a las citoquinas derivadas de linfocitos T-helper 1 (TNF-alfa, interferón-gamma e IL-2) en los mecanismos de producción de la enfermedad.

Por otra parte, en ciertos modelos experimentales se ha observado que la autorreactividad de células T depende de células B. De este modo, podría existir una disregulación de células B y T autorreactivas que inducirían a la hipereosinofilia y la presencia de ANCA, núcleo central de la etiopatogénesis de la enfermedad.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente se describe la evolución de la enfermedad a lo largo de tres fases clínicas sucesivas: un primer estadio prodrómico en el que predominan las manifestaciones alérgicas (rinitis, asma, pólipos nasales, alergia a fármacos -antibióticos fundamentalmente-, alergia alimentaria, al polvo o al polen), un segundo estadio que cursa con hipereosinofilia sanguínea e infiltrados tisulares de eosinófilos (neumonía eosinófila de Löeffler, infiltración miocárdica y gastroenteritis eosinofílica) y un tercer estadio de vasculitis sistémica con afectación de diferentes órganos (sobre todo piel, sistema nervioso periférico y riñones). No todos los pacientes experimentan esta progresión clínica trifásica.

En la actualidad se han descrito dos fenotipos diferentes de la enfermedad dependiendo de la presencia o ausencia de ANCA. Los pacientes ANCA positivos suelen presentar mayor frecuencia de manifestaciones constitucionales, sinusitis, glomerulonefritis, hemorragia alveolar, púrpura cutánea, mononeuritis múltiple, afectación del sistema nervioso central y presencia de vasculitis en las muestras de biopsia. En los ANCA negativos son más frecuentes la fiebre, pericarditis, cardiomiopatía, infiltrados pulmonares, derrame pleural y livedo reticularis<sup>(15,16)</sup>.

Los factores desencadenantes y las manifestaciones clínicas fundamentales del SCS son tratados a continuación<sup>(2,7,8,15,16,17,18,19,20)</sup>.

#### Factores desencadenantes

Pueden ser factores desencadenantes de la enfer-

medad, en pacientes previamente asmáticos, la retirada o disminución de la dosis de corticoides, los tratamientos de desensibilización y el uso de inhibidores de los leucotrienos (montelukast, zafirlukast y pranlukast). Es probable que los inhibidores de los leucotrienos no sean los verdaderos desencadenantes de la enfermedad, sino el descenso de corticoides que suele realizarse al añadir estos fármacos al tratamiento del asma. En estos casos, podría tratarse de un SCS enmascarado por el uso de corticoides y que hasta ese momento no habría desarrollado el estadio vasculítico. De todos modos, se ha descrito un grupo de pacientes en los cuales, sin haber recibido nunca tratamiento corticoideo, se desarrolló la enfermedad tras el uso de inhibidores de los leucotrienos, por lo cual, aunque el papel de estos fármacos en la etiología del proceso es aún controvertido, parece más que probable su relación<sup>(9,21)</sup>. También se han descrito algunos casos aislados asociados al empleo de cocaína, macrólidos, carbamacepina, quinina, mesalazina, propiltiouracilo u omalizumab (anticuerpo monoclonal recombinante anti-Ig E). Por tanto, es prudente evitar el uso de estos fármacos en los pacientes con SCS.

#### Síntomas generales y musculoesqueléticos

Presentan astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre el 70% de los pacientes, al inicio del cuadro vasculítico. También son frecuentes las artromialgias (37-57%), poliartralgias migratorias e incluso artritis no erosiva (15%), localizada generalmente en rodillas, codos, muñecas y manos. Algún caso anecdótico de poliartritis se ha confundido inicialmente con la artritis reumatoide (AR). También se ha descrito algún caso aislado de miositis comprobada histológicamente.

#### Alteraciones ORL

Se presentan en el 75% de los casos. La rinitis alérgica aparece en el 65% de los pacientes y precede en varios años al asma. Los pólipos nasales se observan en el 25% de los casos y la sinusitis en el 60%. Más raramente pueden aparecer úlceras orales, secreción a través del conducto auditivo externo, infiltración eosinofílica de la mastoides y oído medio, hipoacusia neurosensorial grave, vértigo central o periférico, parálisis de las cuerdas vocales con disfonía, parálisis facial o crecimiento parotídeo.

#### Asma

Se presenta casi en el 100% de los casos; suele ser grave, con frecuentes estatus asmáticos, corticodépendiente e incluso corticorresistente.

Habitualmente, precede a la sintomatología vasculítica durante varios años (2 meses a 30 años, media 9 años), pero en la mitad de los casos es de inicio reciente (menos de 6 meses). Se han descrito casos aislados en los que el asma se presenta simultáneamente con la vasculitis y situaciones excepcionales en las que no se desarrolló asma. Tiende a ser de aparición más tardía que el asma de tipo alérgico y suelen faltar los antecedentes familiares de atopia. En la mayoría de las ocasiones el inicio es en la edad adulta (edad media 33 años; rango 20-70 años). El asma suele permanecer como sintomatología residual tras la remisión de la vasculitis con el tratamiento.

### Otras alteraciones pulmonares

Las bronquiectasias con sobreinfección respiratoria crónica también pueden preceder a la fase vasculítica en varios años. Los infiltrados pulmonares (figura 1) son muy característicos y se observan en el 40%-50% de los casos. Son parcheados o difusos, migratorios y recidivantes (síndrome de Löeffler), y de localización predominantemente periférica<sup>(22)</sup>. No tienen distribución lobular ni segmentaria. Otras posibles alteraciones pulmonares son la neumonía eosinófila crónica, la hemorragia alveolar difusa (4%), nódulos pulmonares de diferentes tamaños, lesiones granulomatosas múltiples de la mucosa traqueobronquial, pleuritis, derrame pleural, adenopatías cervicales o mediastínicas y la presencia de eosinofilia en el esputo o en el lavado broncoalveolar. El líquido pleural es un exudado rico en eosinófilos. Este tipo de derrames no son específicos del SCS y pueden ser observados en casos de traumatismos, pneumotórax de cualquier causa, cáncer, insuficiencia cardíaca, infección y en otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

### Mononeuritis múltiple

Se presenta en el 70%-80% de los casos. Afecta sobre todo a los nervios peroneo común, tibial posterior, sural, poplíteo interno, cubital, mediano y radial. Suele ser de tipo sensitivo-motor. Puede llegar a ser grave e invalidante y dejar sintomatología residual permanente. La polineuropatía simétrica o asimétrica y la neuropatía sensorial son también frecuentes, pero menos características que la mononeuritis múltiple<sup>(23,24)</sup>. Se han sugerido dos mecanismos patogénicos diferentes de producción de neuropatía: a) vasculitis con necrosis fibrinoide, en los pacientes ANCA-positivos y b) el efecto tóxico de los eosinófilos sobre las fibras nerviosas, en los pacientes ANCA-negativos; ello podría tener



Figura 1. **Radiografía de tórax con infiltrados difusos no cavitados (Con autorización del Fondo de imagen de la SER. Autor: Dr. Miguel Belmonte, Hospital General de Castellón)**



Figura 2. **Púrpura palpable**

implicaciones terapéuticas. La neuropatía fulminante remediando al síndrome de Guillain-Barré es excepcional. También se han descrito algunos casos aislados de parálisis de pares craneales (parálisis facial, neuropatía óptica isquémica), parálisis del nervio frénico y, otras formas clínicas que remedan la polimiositis idiopática.

### Alteraciones cutáneas

Se presentan en el 50%-70% de los pacientes. Las lesiones pueden ser variables; la púrpura palpable (figura 2) y los nódulos eritematosos son las lesiones más frecuentes. También pueden observarse granulomas de Churg-Strauss, urticaria, urticaria solar, livedo reticularis, pápulas, pápulas genitales, vesículas, pústulas, bullas, isquemia digital, fenómeno de Raynaud o alteraciones inflamatorias de la arteria temporal. La histopatología de las lesiones

cutáneas puede resultar de ayuda diagnóstica en el 50% de los pacientes, pudiendo mostrar vasculitis leucocitoclástica inespecífica, vasculitis necrotizante, infiltración tisular de eosinófilos, vasculitis granulomatosa o granulomas eosinofílicos extravasculares. A pesar de no constituir hallazgos específicos de SCS, la biopsia cutánea frecuentemente permite confirmar el diagnóstico clínico.

### **Alteraciones gastrointestinales**

Pueden afectar cualquier tramo del tubo digestivo y ocurren en el 35%-45% de los pacientes. Se pueden presentar en forma de inflamación vasculítica difusa o nodular de la mucosa intestinal, isquemia, hemorragia o perforación. Puede aparecer esofagitis vasculítica, gastroenteritis eosinofílica, dolor abdominal isquémico, diarrea, perforaciones múltiples a cualquier nivel, abdomen agudo por peritonitis eosinofílica con ascitis, vasculitis mesentérica en vasos de pequeño y mediano calibre, erosiones colorrectales, apendicitis, pancreatitis, colecistitis necrotizante alitiásica, infiltrados eosinofílicos hepáticos e infarto hepático. Con relativa frecuencia se precisa de laparotomía quirúrgica urgente.

### **Alteraciones renales y urológicas**

Es característica la glomerulonefritis segmentaria y focal o necrotizante difusa, con formación de semi-lunas, que se presenta en el 25%-35% de los casos, indistinguible de otras vasculitis asociadas a ANCA y que puede cursar con insuficiencia renal rápidamente progresiva<sup>(18)</sup>. Suele ser menos grave que en la granulomatosis de Wegener y en la PAN microscópica, pero también puede evolucionar a insuficiencia renal crónica. Con menor frecuencia aparece glomerulonefritis mesangial, infarto renal, nefritis intersticial eosinofílica, estenosis ureteral, eosinofilia, prostatitis granulomatosa eosinofílica, vejiga neurógena y dolor neuropático a la erección. El 75% de los casos con nefropatía son ANCA positivos frente al 25% de los pacientes que no presentan esta complicación. La mortalidad a los 5 años en el primer grupo es del 12% y en el segundo del 2,7%.

### **Alteraciones cardiovasculares**

Se dan en el 30%-35% de los pacientes y, aunque no siempre son graves, suponen la primera causa de mortalidad en el SCS. Puede afectarse cualquiera de las estructuras tisulares cardíacas, ya sea por infiltración de eosinófilos o por vasculitis. El cuadro clínico más frecuente es el desarrollo de insuficiencia cardíaca de instauración aguda. Puede observarse pericarditis aguda con o sin derrame en la cuarta parte de los pacientes. La pericarditis constrictiva y

el taponamiento pericárdico son más raros. La miocardiopatía inflamatoria y/o isquémica-vasculítica ocurre entre el 14% y el 25% de los casos. Puede manifestarse como miopericarditis, miocarditis eosinofílica, disfunción del ventrículo izquierdo, vasculitis coronaria, ángor, IAM con shock cardiogénico, regurgitación mitral por fibrosis de los músculos papilares, cardiomiopatía dilatada o restrictiva. La ecocardiografía se ha mostrado útil en la detección de la miocardiopatía. La evidencia de defectos de perfusión miocárdica en el SPECT, en el PET o en la RM también puede ser de ayuda diagnóstica. Otras posibles manifestaciones son la endomiocarditis eosinofílica, la fibrosis endomiocárdica, anomalías de la conducción, arritmias, trombos intraventriculares, trombosis intrapericárdica e incluso muerte súbita sin síntomas previos (algunos casos son diagnosticados en la autopsia). Dado su potencial mal pronóstico, se debe realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para evitar su progresión. La RM cardíaca, puede poner de manifiesto precozmente la fibrosis endomiocárdica, alteraciones de la perfusión miocárdica, retraso en la captación de gadolinio (centromiocárdico, subendocárdico o subepicárdico), tejido cicatricial isquémico, alteraciones de los músculos papilares y pericarditis. Algunos autores la consideran una prueba obligada en todos los pacientes con vasculitis asociadas con ANCA e incluso recomiendan el tratamiento agresivo precoz (corticoides y ciclofosfamida) si se confirma la afectación cardíaca mediante esta prueba. Asimismo, se observan mejorías de las imágenes de RM tras el tratamiento adecuado.

### **Alteraciones del SNC**

Pueden ser de localización focal o difusa y ocurren en el 8%-14% de los casos. La vasculitis cerebral puede originar cuadros clínicos muy variados: infarto cerebral, trombosis venosa, hemorragia subaracnoidea, hemorragias intraparenquimatosas, afección meníngea, anosmia, vértigo y síndrome de Parinaud (parálisis conjugada de la mirada vertical), ceguera cortical por infartos occipitales, neuropatía del trigémino y síndrome de Horner, entre otros.

### **Alteraciones oculares**

Aparecen en el 15% de los casos. Pueden manifestarse como epiescleritis, nódulos conjuntivales, uveítis anterior, queratitis ulcerativa marginal, exoftalmos, miositis orbitaria, pseudotumor inflamatorio orbitario, oclusión de las arterias retinianas, incluyendo la arteria central de la retina, a veces de forma bilateral, neuropatía óptica isquémica, oclusiones venosas retinianas, vasculitis reti-

niana, coroidea, del nervio óptico y de los nervios oculomotores. Algunas de estas alteraciones se pueden manifestar por ceguera súbita.

### Otras alteraciones

Trombosis venosa profunda, aneurismas venosos, mastitis eosinofílica, dolor de los músculos mase-teros de carácter isquémico, etc...

### LABORATORIO

---

Las alteraciones de laboratorio más llamativas son la elevación de los reactantes de fase aguda, la eosinofilia (1.500-30.000 eosinófilos/mm<sup>3</sup>; 10%-70% en el recuento diferencial), el aumento de Ig E y la presencia de ANCA en el 35%-45% de los pacientes. La mayoría de las veces presentan un patrón p-ANCA por IFI y especificidad anti-MPO por ELISA. Su positividad se correlaciona con la presencia de afectación renal, hemorragia pulmonar, alteraciones del SNC, neuropatía periférica, púrpura y vasculitis, mientras que su negatividad lo hace con la afectación cardíaca (pericarditis y miocardiopatía), derrame pleural, livedo reticularis y la presencia de fiebre. También pueden observarse algunos pacientes con patrón C-ANCA. La positividad del factor reumatoide y los ANA son hallazgos inespecíficos.

Recientemente se ha descrito que los niveles de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) por encima de 600 pg/ml tienen buena sensibilidad (93,3%) y especificidad (81,8%) para distinguir los pacientes con SCS de los que sufren asma. También se ha objetivado una elevación importante de leucotrieno E<sub>4</sub> urinario en la fase aguda del SCS y de otras vasculitis, que tiende a descender al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad. Del mismo modo, se ha sugerido que los niveles séricos de la proteína catiónica de los eosinófilos, eotaxina-3, CCL17/TARC y de IL-5 podrían ser utilizados como marcadores de la actividad de la enfermedad.

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

---

En la TAC torácica se observan opacidades bilaterales "en vidrio deslustrado" y consolidaciones del espacio aéreo de localización subpleural y de predominio en los lóbulos inferiores (corresponden a focos de neumonía eosinofílica, neumonía organizada, granulomas necrotizantes, vasculitis granulomatosa y necrosis hemorrágica), nódulos cen-

trolobulares múltiples menores de 5 mm de diámetro localizados entre las opacidades en vidrio deslustrado que rara vez se cavitan (corresponden a focos de bronquiolitis eosinofílica y vasculitis peribronquiolar), nódulos múltiples de mayor tamaño que los anteriores, engrosamiento de las paredes bronquiales (su traducción histopatológica es un infiltrado de eosinófilos, hipertrofia muscular y ulceración mucosa), aumento del calibre de los vasos acompañado de opacidades perivasculares (podrían representar la vasculitis y el infiltrado celular perivascular), engrosamiento de los septos interlobulares (generalmente en relación con insuficiencia cardíaca, pero también con infiltrado de eosinófilos y edema), signos de hiperinsuflación, adenopatías hiliares y mediastínicas, derrame pleural uni o bilateral y derrame pericárdico<sup>(25)</sup>. En ocasiones se ha observado engrosamiento de la pared esofágica debido a vasculitis a dicho nivel. Las consolidaciones del espacio aéreo pueden estar rodeadas por una zona de opacidad en vidrio deslustrado (signo del halo) y pueden presentar una distribución lobular o una morfología perilobular bien delimitada respetando el lóbulo adyacente.

La angiografía puede mostrar signos de vasculitis y microaneurismas en los lechos vasculares afectados, sobre todo a nivel hepático y renal. Los microaneurismas pueden ser idénticos a los de la panarteritis nodosa clásica.

El diagnóstico definitivo se intenta hacer siempre a través de la biopsia tisular más apropiada según cada caso. Las más accesibles y rentables desde el punto de vista diagnóstico son la cutánea, de nervio sural y músculo. La biopsia pulmonar se realiza generalmente en pocos pacientes (entre el 10% y el 20% en varias series). Según las manifestaciones clínicas podría estar indicada la realización de biopsia de otros órganos (renal, intestinal –duodenal, rectal o colónica-, hepática, pleural, pericárdica, del tejido periorbitario, de la arteria temporal, endomiocárdica, nódulo linfático, mesenterio, etc.). En el 15% de los pacientes resulta negativa o con hallazgos inespecíficos.

Se han descrito algunos casos aislados con biopsia transbronquial positiva, en pacientes con enfermedad pulmonar activa, pero sin lesiones radiológicas torácicas en la zona de biopsia.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

---

Desde el punto de vista histopatológico la enfermedad se caracteriza por la tríada de: a) vasculi-

tis necrotizante sistémica que afecta vasos de pequeño y mediano calibre (sólo se detecta en dos tercios de las muestras de biopsia); b) infiltración tisular de eosinófilos que se pueden localizar en la pared de los vasos sanguíneos o ser extravasculares y c) la presencia de granulomas peri o extravasculares (con o sin eosinófilos). De los pacientes biopsiados se logra un diagnóstico histopatológico definitivo en el 75%. La coexistencia de los 3 tipos de lesiones elementales es rara, presentándose sólo en el 13% de los casos. Se observa vasculitis necrotizante en el 56% de los pacientes (79% en los ANCA positivos y 39% en los ANCA negativos), infiltrado de eosinófilos vasculares o perivasculares en el 54% de los casos y granulomas extravasculares en el 15%-18%<sup>(7)</sup>.

### PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general.
- Estudio de coagulación.
- Eosinófilos en esputo y orina.
- Niveles de Ig E.
- Factor reumatoide, ANA, anti-DNA y anti-ENA.
- Crioglobulinas.
- C3 y C4.
- ANCA (IF) y MPO, PR 3 (ELISA).
- Espustos (X 3): Eosinófilos, cultivos, aspergillus, pneumocystis jiroveci.
- Parásitos en heces.
- Serología: hepatitis B y C, Aspergillus, Legionella, Mycoplasma, Triquina e hidatidosis.
- Mantoux y Booster.
- Radiografía de tórax.
- Radiografía de senos paranasales.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- RM cardíaca.
- Pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Ecografía abdominal y renal.
- TAC pulmonar de alta resolución (TACAR).
- Evaluación por ORL y audiometría.
- Evaluación por Oftalmología.
- Evaluación por Neumología.
- Biopsias tisulares apropiadas.

### PRUEBAS DIRIGIDAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS, SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Electromiograma.
- Biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar.

- Toracocentesis (exudado, glucosa baja, rico en eosinófilos).
- Pericardiocentesis (exudado como el anterior).
- TAC abdominal.
- TAC orbitario.
- TAC de senos paranasales.
- TAC y/o RM cerebral.
- Angiofluoresceingrafía.
- Coronariografía (puede mostrar vasculitis coronaria).
- Angiografía mesentérica.
- Estudios digestivos apropiados.
- Angiografía renal (algunos autores la recomiendan previamente a la biopsia renal, para excluir la posibilidad de microaneurismas).
- Punción y/o biopsia de médula ósea, si se plantea el diagnóstico diferencial con una leucemia por eosinófilos.
- Inmunofenotipo linfocitario, estudios de clonalidad de células T y análisis molecular para detectar el gen de fusión FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (si se sospecha síndrome hipereosinofílico idiopático).
- Interconsulta a Cardiología, Hematología, Dermatología, Nefrología, Neurología o Cirugía cuando se consideren indicadas.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe ser minucioso ya que muchas otras enfermedades pueden simular de una manera muy fiel al SCS. Debe hacerse con otras enfermedades que cursan con eosinofilia e infiltrados pulmonares, todas ellas con características muy similares y a menudo difíciles de diferenciar. Entre ellas hay que destacar la eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler), la neumonía eosinófila aguda, neumonía eosinófila crónica, el síndrome hipereosinofílico idiopático, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el asma bronquial, granulomatosis broncocéntrica, el granuloma eosinófilo, la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la granulomatosis de Wegener, el síndrome del aceite tóxico y las neumonitis por hipersensibilidad.

Menos frecuentemente se podría plantear el diagnóstico diferencial con parasitosis (Strongyloides stercoralis, triquinosis, esquistosomiasis, hidatidosis, filariasis, toxocariasis, ascariasis, larva migrans visceral -toxocara-, clonorchiasis, paragonomiasis, fasciolosis), infecciones por hongos (Coccidioidomycosis, aspergillus), virus (Citomegalovirus, mononu-

Tabla 2: **Enfermedades y trastornos relacionados con eosinofilia**

**Enfermedades “alérgicas”**

- Enfermedades atópicas.
- Fármacos.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Síndrome DRESS.

**Enfermedades infecciosas**

- Parásitos: Ascariasis, triquinosis, larva migrans visceral (toxocariasis), filariasis, esquistosomiasis, clonorchiasis, paragonomiasis, fascioliasis, hidatidosis.
- Hongos: Coccidioidomycosis, aspergilosis.
- Virus: Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV.
- Otras infecciones: Tuberculosis, brucelosis, borreliosis, chlamydia, lepra.

**Trastornos hematológicos y neoplásicos**

- Síndrome hipereosinofílico idiopático.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Leucemias.
- Linfomas.
- Mastocitosis.
- Tumores sólidos.

**Enfermedades con afectación órgano-específica**

- Enfermedades dermatológicas: dermatitis atópica, pénfigo, herpes gestacionalis, urticaria, síndrome de Wells, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, enfermedad de Kimura, angioedema episódico con eosinofilia.
- Enfermedades pulmonares eosinofílicas.
- Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas.
- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiológicas.
- Enfermedades renales.

**Trastornos inmunológicos**

- Inmunodeficiencias específicas.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- Conectivopatías y vasculitis: Síndrome de Churg-Strauss, síndrome eosinofilia-mialgia, granulomatosis de Wegener, panarteritis nodosa, artritis reumatoide, dermatomiositis y la fascitis eosinofílica.

cleosis infecciosa, HIV) y otras infecciones (Tuberculosis, brucelosis, borrelia, chlamydia, lepra). Muchas de estas enfermedades podrían empeorar con tratamiento corticoideo e inmunosupresor, de ahí que sea necesaria una diligencia especial en descartarlas.

También pueden ser fuente de confusión ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica, pénfigo, dermatitis herpetiforme, otras), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, PAN clásica y microscópica, fascitis eosinofílica, síndrome eosinofilia-mialgia por L-Triftófano), neoplasias (leucemias, linfomas cutáneos, enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos, otros) e inmunodeficiencias (síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome Hiper IgE, deficiencia selectiva de IgA) (tabla 2).

**PRONÓSTICO**

El pronóstico en general es bueno, pero con alta morbilidad. Recidivan una o más veces el 35% de los casos. Incluso en los casos de buena evolución puede permanecer el asma con sintomatología grave, secuelas de la neuropatía, alteraciones crónicas cardíacas, renales, del sistema nervioso central u oftalmológicas.

La supervivencia es del 93,7% al año y del 60% - 97% a los 5 años, según diferentes series. Las recidivas se dan en el 23%-40% de los casos, generalmente en el primer o segundo año de la enfermedad. Las recidivas múltiples son raras.

El Five Factor score de Guillevin puede ser de utilidad para establecer un pronóstico<sup>(26,27)</sup>. Se trata de un sistema de valoración pronóstica basado en 5 factores de riesgo: 1) Insuficiencia renal (niveles de creatinina >1,6 mg/dl ó 141 mmol/L) 2) Proteinuria >1 gramo/24 horas; 3) Sangrado, perforación, infarto gastrointestinal o pancreatitis; 4) Afectación del SNC; y 5) Cardiomiopatía. La presencia de cada uno de estos factores de riesgo es valorada con 1 punto. El score hace una valoración en tres grados de gravedad: “0”, cuando no existe ningún factor de riesgo; “1”, cuando existe un solo factor de riesgo, y “2”, cuando están presentes 2 ó más factores de riesgo. Un score de 1 o mayor, se asocia con mayor riesgo de mortalidad y hace aconsejable un tratamiento más agresivo.

Las causas de muerte suelen ser cardíacas, gastrointestinales, neurológicas y renales. La mortalidad dentro del primer año se debe sobre todo a complicaciones cardíacas<sup>(26,27,28)</sup>. Hay casos anecdóticos de empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo.

Se observan efectos secundarios del tratamiento en el 50% de los pacientes. Hipercortisolismo en el 25%, diabetes mellitus inducida por corticoides (12%), miopatía esteroidea (6%), osteoporosis con



fracturas vertebrales (6%), necrosis avascular de la cabeza femoral (3%), hemorragia gastrointestinal (9%), cistitis hemorrágica (3%) y complicaciones infecciosas (9%).

### TRATAMIENTO

En la actualidad contamos con una amplia gama de medidas terapéuticas que tendremos que individualizar en cada caso dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de las características del paciente.

#### Tratamiento de inducción

##### *Pulsos de 6 metil-prednisolona*

Se administra 1 gr/día, 3 días consecutivos. Se emplean en casos de manifestaciones viscerales graves o en casos de mononeuritis múltiple.

##### *Prednisona oral*

Se emplean 1-2 mg/Kg/día, durante el primer mes y después se disminuye paulatinamente a lo largo de varios meses. Constituye la base del tratamiento<sup>(29)</sup>.

El Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis (EUVAS) utiliza en sus protocolos prednisolona 1 mg/kg/día durante una semana, 0,75 mg/kg/día durante la segunda semana, 0,5 mg/kg/día durante la tercera y cuartas semanas, 0,4 mg/kg/día la quinta y sexta semanas, 0,33 mg/kg/día la séptima y octava semanas, 0,28 mg/kg/día la novena y décima semanas, 0,25 mg/kg/día la undécima y duodécima semanas. El cuarto mes de tratamiento utilizan dosis de 15 mg/día de prednisolona, el quinto mes 12,5 mg/día, desde el sexto mes hasta el décimosegundo mes (seis meses) 10 mg/día, después 7,5 mg/día durante 3 meses más. Posteriormente modifican la dosis según la evolución del paciente. Naturalmente, esto sólo es orientativo; los tratamientos deben ser individualizados según las características del paciente, de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Los pacientes sin factores de mal pronóstico alcanzan la remisión de la enfermedad con tratamiento corticoideo en el 93% de los casos, pero el 35% recidivan durante los dos primeros años; además, el 80% precisan dosis bajas de corticoides de forma permanente para controlar el asma residual y el 26% requerirá añadir un inmunosupresor. En pacientes con un 5-factor score  $\geq 1$ , o cuando los corticoides fallen, se debe introducir la ciclofosfamida en forma de pulsos intravenosos o por vía oral, para inducir la remisión.

##### *Ciclofosfamida oral*

Se emplea en dosis de 2 mg/Kg/día. Algunos autores la recomiendan como primera elección ya que parece algo más eficaz que la administración intravenosa y ocurren menos recaídas. En casos muy graves llegan a administrarse 3-4 mg/kg/día, durante los primeros días. Se ha de tratar durante el mínimo tiempo posible, pero lo suficiente para conseguir la remisión de la enfermedad. Quizá se debería intentar no sobrepasar los 3-6 meses de tratamiento con ciclofosfamida, para tratar de evitar la alta toxicidad del fármaco, sobre todo las infecciones, la cistitis hemorrágica, la neoplasia vesical, el desarrollo de hemopatías malignas y la esterilidad. En ocasiones se precisa hasta un año de tratamiento. A los tres o cuatro meses del inicio del tratamiento, si es posible, se debería bajar la dosis a 1,5 mg/kg/día.

Cuando la enfermedad esté en remisión, preferentemente dentro de los seis primeros meses, la ciclofosfamida se sustituirá por un inmunosupresor menos tóxico, generalmente azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día, que se mantendrá hasta completar el año de tratamiento (contando desde que se inició el tratamiento con ciclofosfamida). A partir del año se baja la azatioprina a 1,5 mg/kg/día que se mantiene durante 6 meses más. Luego, se podrá disminuir la dosis o suspender dependiendo de la evolución de la enfermedad. Con esta pauta el Grupo EUVAS consiguió un 77% de remisiones a los 3 meses y un 93% a los 6 meses en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica<sup>(30)</sup>.

La dosis máxima de ciclofosfamida o de azatioprina es de 150 mg/día, redondeando hacia los 25 mg más próximos. Puede variarse la dosis a días alternos, por ejemplo un día 100 mg y otro 150, para conseguir una dosis de 125 mg/día. En personas mayores de 60 años se rebaja la dosis en 25 mg. La dosis se administra por la mañana y se ha de mantener una buena hidratación. Si se emplea ciclofosfamida habrá que realizar un hemograma semanal durante el primer mes, uno bisemanal durante el segundo mes y luego mensualmente mientras dure el tratamiento.

Con azatioprina se realizarán hemogramas y niveles de transaminasas mensuales durante los tres primeros meses y luego un control trimestral. En caso de que aparezca leucopenia menor de 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> habrá que suspender la medicación y reiniciarla en dosis de 25 mg menos que la que produjo leucopenia y haciendo monitorización del hemograma semanal durante el primer mes. Si es severa (<1.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) o

prolongada (<4.000 leucocitos durante más de dos semanas) se iniciará con dosis de 50 mg/día (tanto ciclofosfamida como azatioprina), incrementando la dosis con controles de hemograma semanales. Se aconseja profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con sulfametoxazol/trimetoprim 480 mg, tres veces en semana. Algunos autores también recomiendan profilaxis antifúngica durante tres meses con fluconazol, nistatina o anfotericina.

### *Ciclofosfamida endovenosa*

Se administran 0,6-0,75 gr/m<sup>2</sup>/mensual, durante 6 a 12 meses, para controlar la fase aguda de la enfermedad. Algunos autores recomiendan mantener las megadosis intravenosas de ciclofosfamida mensualmente durante un año, ya que parece más eficaz que 6 meses de tratamiento, en los casos más graves<sup>(31)</sup>. Podría seguirse, pues, un esquema parecido al de la nefritis lúpica del NIH americano, pero generalmente con dosis algo más bajas y durante menos tiempo. Nunca pasar de 1.000 mg por dosis. Otros autores administran 500-600 mg iv cada dos o tres semanas, durante 3 ó 4 meses. Estas pautas intravenosas son igualmente eficaces para inducir la remisión y menos tóxicas que cuando se emplea por vía oral en dosis diaria, aunque las recidivas podrían ser más frecuentes. La idea general es acortar el tiempo de tratamiento de la ciclofosfamida para tratar de evitar su grave toxicidad.

### **Tratamiento de mantenimiento**

Se ha empleado azatioprina (2 mg/Kg/día), metotrexato (10-25 mg/semanales), micofenolato mofetilo o ciclosporina A (1,5-2,5 mg/Kg/día), para sustituir a la ciclofosfamida. El más utilizado es la azatioprina. No existen ensayos clínicos controlados comparando la eficacia de estos fármacos en el SCS. Con metotrexato ocurren recidivas frecuentes tras varios meses de tratamiento<sup>(32)</sup>. Micofenolato y ciclosporina se han empleado en escasos pacientes.

### **Tratamiento de los casos refractarios**

Los siguientes terapias se han empleado de forma empírica en algunos casos aislados de SCS, generalmente graves y resistentes a corticoides y ciclofosfamida:

#### *Plasmaféresis*

No se ha podido demostrar su utilidad en el SCS; sólo se emplea en casos excepcionales cuando existe hemorragia pulmonar grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva con requerimiento de diálisis o en casos graves resistentes a otros tratamientos<sup>(33)</sup>. Se realizan varias sesiones a la semana,

durante 3 ó 4 semanas. Su empleo no parece mejorar la supervivencia, aunque sí mejora la función renal.

#### *Inmunoglobulinas endovenosas*

Se han empleado con éxito en casos aislados que no responden al tratamiento convencional de corticoides y ciclofosfamida<sup>(34-37)</sup>, sobre todo los que cursan con neuropatía, cardiomiopatía o durante el embarazo. Se utiliza la pauta estándar de 2 gr/kg/mes, distribuidos en 2 ó 5 días consecutivos de cada mes, durante 6 meses.

#### *Infliximab*

Infliximab se emplea en dosis de 5 mg/Kg/dosis, con secuencia similar a la de AR o con secuencia mensual. No se dispone de ningún ensayo clínico controlado en pacientes con SCS. Se han comunicado escasos pacientes tratados con este fármaco, por lo tanto su uso se considerará de forma individualizada. Se ha administrado asociado con corticoides y ciclofosfamida hasta inducir la remisión de la enfermedad<sup>(38,39,40)</sup>. Por otra parte, infliximab ha sido empleado con éxito en otros casos de vasculitis resistentes al tratamiento habitual como la granulomatosis de Wegener, la PAN microscópica y el síndrome de Behçet.

Etanercept se ha mostrado ineficaz en la granulomatosis de Wegener en un ensayo clínico controlado y es posible que aumentara la incidencia de neoplasias en dicho estudio, por lo tanto tampoco se recomienda actualmente en el tratamiento del SCS.

#### *IFN-alfa 2a o 2b*

Se usa asociado a corticoides (3 millones UI, 3 veces a la semana, vía subcutánea), pero suspendiendo la ciclofosfamida<sup>(41-45)</sup>. También se ha empleado en la enfermedad de Behçet. Su empleo es controvertido, ya que la enfermedad generalmente recidiva al suspender el tratamiento y, además, debido a su toxicidad, rara vez puede mantenerse a largo plazo<sup>(46, 47)</sup>.

#### *Rituximab*

Se ha empleado con éxito, al igual que en otras vasculitis asociadas a ANCA, en casos aislados de SCS, pero no existen ensayos clínicos controlados ni grandes series de pacientes, por lo tanto su utilización de momento debe ser individualizada<sup>(48-52)</sup>. Se emplea en dosis de 325 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas consecutivas. En dos pacientes ANCA negativos se ha descrito un severo broncospasmo como efecto secundario inmediato, hecho a tener en cuenta en estos casos.

### Otros inmunomoduladores

Mepolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5) ha sido empleado con éxito y buena tolerabilidad en un pequeño número de pacientes permitiendo la disminución de corticoides, pero los datos son muy escasos para poder recomendar su uso<sup>(53)</sup>. El papel que podría representar omalizumab e imatinib (inhibidor de tirosina-quinasa) en el tratamiento de esta enfermedad aun no ha sido estudiado.

### Cirugía

Algunos pacientes han precisado cirugía cardíaca abierta a consecuencia de una extensa fibrosis endomiocárdica o lesión valvular. También se ha realizado algún caso aislado de trasplante cardíaco o intestinal. La cirugía abdominal por isquemia intestinal o perforación con peritonitis es necesaria en algunas ocasiones.

### Otros tratamientos

La anticoagulación en casos de trombosis venosa o arterial, el soporte cardiopulmonar avanzado en UCI cuando sea requerido, así como la diálisis y trasplante renal en situaciones de insuficiencia renal crónica terminal también son necesarios ocasionalmente. Se ha de tener especial cuidado en el tratamiento de las enfermedades parasitarias que pudiesen exacerbarse con tratamiento corticoideo, así como valorar la preservación de semen u óvulos en las personas jóvenes que inicien tratamiento de SCS. La fisioterapia y rehabilitación resulta esencial en pacientes con neuropatía periférica.

### RECOMENDACIONES

**1)** El tratamiento, en general, puede iniciarse con dosis altas de prednisona por vía oral (1 mg/kg/día), disminuyendo la dosis paulatinamente cuando ocurra la mejoría.

**2)** En pacientes con un 5-factor score  $\geq 1$ , o cuando los corticoides fallen, se debe introducir la ciclofosfamida en forma de pulsos intravenosos o por vía oral, para inducir la remisión. La administración intravenosa mensual de ciclofosfamida durante un año parece más eficaz que 6 meses de tratamiento. Algunos protocolos incluyen al inicio del tratamiento pulsos de corticoides con buenos resultados.

**3)** Posteriormente, la remisión podría mantenerse con azatioprina. Micofenolato mofetilo es una buena opción a considerar, pero existen muy pocos datos en la literatura.

**4)** En casos resistentes al tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, sobre todo en neuropatías graves y cardiomiopatía, las inmunoglobulinas intravenosas podrían ser una buena opción.

**5)** Rituximab sería posiblemente la mejor opción actual tras el fallo de los fármacos anteriores.

**6)** Infliximab, IFN-alfa, mepolizumab, omalizumab o imatinib deben reservarse para casos refractarios a todos los demás tratamientos, ya que en la actualidad existen muy pocos datos sobre su eficacia y potencial toxicidad en el SCS.

**7)** El añadir plasmaféresis al tratamiento de corticoides, ciclofosfamida y/o rituximab, en los pacientes graves (5-factor score  $\geq 1$ ) no aumenta la supervivencia a los 5 años, aunque sí puede mejorar la función renal.

### MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La monitorización de la actividad de la enfermedad, de la respuesta terapéutica y el desarrollo de recurrencias, se realiza a través de una historia clínica minuciosa, el recuento de eosinófilos, la VSG y la PCR.

La persistencia de ANCA positivos en el SCS puede ser un marcador de enfermedad subyacente, pero no es adecuado para evaluar la actividad de la misma.

Los niveles urinarios de leucotrieno E<sub>4</sub> y los niveles séricos de proteína catiónica de los eosinófilos podrían ser de ayuda para monitorizar la actividad de la enfermedad, pero en la actualidad no suelen determinarse en la clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951 Mar-Apr; 27(2):277-301.
2. 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(2):65-81.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33: 1094-1.100.

4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(2):187-92.
5. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1329-37.
6. Boyer D, Vargas SO, Slattery D, Rivera-Sanchez YM, Colin AA. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review. *Pediatrics.* 2006; 118(3):e914-20.
7. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40: 763-771.
8. Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Suárez García I, et al. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. *Rev Clin Esp* 2000; 200 (11): 597-601.
9. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65: 132-8.
10. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3159-66.
11. Wiczorek S, Holle J.U. Epplen J. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg Strauss Syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 8-14.
12. Mitsuyama H, Matsuyama W, Watanabe M et al. Increased expression of TRAIL receptor 3 on eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 662-73.
13. Mitsuyama W, Mitsuyama H, Ono M et al. Discoidin domain receptor 1 contributes to eosinophil survival in an NF- $\kappa$ B-dependent manner in Churg-Strauss syndrome. *Blood* 2007; 109: 22-30.
14. Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Clin Rheumatol Rep* 2010; 12: 399-405.
15. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005; 143(9):632-8.
16. Pagnoux Ch, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 21-28.
17. Abril A, Calamina KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 106-114.
18. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, Giammarresi G, Tumiati B, Gregorini G, Pesci A, Monti S, Balestrieri G, Garini G, Vecchio F, Buzio C. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(5):770-9.
19. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.
20. A. Della Rossa, C. Baldini, A. Tavoni, A. Tognetti, D. Neglia, G. Sambuceti, R. Puccini, C. Colangelo and S. Bombardieri. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286-1294.
21. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf.* 2007; 30: 837-43
22. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome. Radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117-124.
23. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122: 427-439.
24. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, Pavesi G. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 1119-23.
25. Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, Yi CA, Kim HY. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol.* 2007; 17: 3157-65.
26. Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B; French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 666-75.
27. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75: 17-28.
28. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, Mouthon L, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84: 323-30.

29. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 655-69.
30. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
31. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 686-93.
32. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22 (6 Suppl 36): S52-61.
33. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1149-53.
34. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1221-3.
35. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 80-7.
36. Hot A, Perard L, Coppere B, Simon M, Bouhour F, Ninet J. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2007 May 8.
37. Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int*. 2007; 56: 97-103.
38. Baldini Ch, Talarico R, Della Rosa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 36; 2010: 527-543.
39. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002; 206: 496-501.
40. Tiliakos A, Shaia S, Hostoffer R: The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg-Strauss syndrome. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 96-7.
41. Termeer CC, Simon JC, Schöpf E. Low-dose interferon alfa-2b for the treatment of Churg-Strauss syndrome with prominent skin involvement. *Arch Dermatol* 2001; 137: 136-8.
42. Lesens O, Hansmann Y, Nerson J, et al. Severe Churg-Strauss syndrome with mediastinal lymphadenopathy treated with interferon therapy. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13: 458-62.
43. Simon HU, Seelbach H, Ehmann R, Schmitz M. Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy*. 2003;58:1250-5.
44. Reissig A, Förster M, Mock B, Schilder C, Kroegel C. [Interferon-alpha treatment of the Churg-Strauss syndrome] [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128:1475-8.
45. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 1998;129:370-4.
46. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(1 Suppl 57: 24-30.
47. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(3 Suppl 49: S35-40.
48. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1116-7.
49. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 557-9.
50. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Russo A, Menegatti E, Baldovino S. Long-term effects of rituximab added to cyclophosphamide in refractory patients with vasculitis. *Am J Nephrol*. 2011; 34: 175-80.
51. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1241-5.
52. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print].
53. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1336-43.