



## Síndrome de Churg Strauss

Édgar Alberto Sánchez Morales, Profesor Asistente, Unidad de Neumología, Alfredo Saavedra Rodríguez, Profesor Asistente, Unidad de Neumología, Sandra Henao Riveros, Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

### DEFINICIÓN

El Síndrome de Churg-Strauss denominado Granulomatosis alérgica y angeititis está caracterizado por una vasculitis sistémica de pequeños vasos, granulomas extravasculares e hipereosinofilia (1,2). Inicialmente descrito por Jacob Churg y Lotte Strauss, dos patólogos quienes en 1951 publicaron la descripción de 13 pacientes postmortem con infiltración tisular por eosinófilos, vasculitis necrotizante y granulomas extravasculares (3); los casos descritos tenían clínicamente asma severa, fiebre, hipereosinofilia y evidencia de anomalías vasculares en varios órganos y sistemas. La presencia de "granulomas alérgicos" compuestos de exudados eosinofílicos necróticos, cambios fibrinoides del colágeno y proliferación granulomatosa de células gigantes y epiteloides lo diferencian de otras lesiones como la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis nodosa. La diferenciación patológica está dada principalmente por vasculitis necrotizante de arterias y venas pequeñas, con eosinofilia de tejidos perivasculares, linfocitos, histiocitos y células plasmáticas con granulomas necrotizantes extravasculares reportada en la mayoría de las series de casos (4). Es de notar sin embargo que posteriores estudios y descripciones han encontrado que no todos los casos se presentan con los tres hallazgos histológicos mayores originalmente descritos, incluso el mismo componente granulomatoso es difícil de encontrar en las biopsias de tejidos o están ausentes en las autopsias, de tal manera que estos no definen completamente la enfermedad (5).

Así el reconocimiento de la enfermedad ha tenido en cuenta su presentación clínica en la cual se han descrito una fase prodrómica consistente en la enfermedad alérgica con asma y rinitis alérgica, una segunda fase caracterizada por eosinofilia en sangre y tisular que involucra el pulmón y otros órganos y una tercera fase de vasculitis sistémica.

### Nomenclatura

Para lograr una mejor comprensión acerca del nombre de la enfermedad y en especial de las vasculitis no infecciosas, donde a través de las múltiples clasificaciones se ha dado diferentes nombres a una misma enfermedad y el mismo nombre a diferentes enfermedades, la conferencia de Chapel Hill sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas tuvo como uno de sus objetivos adoptar nombres y definiciones que fueran ampliamente aceptadas (6), diferentes a los del comité de la American College of Rheumatology cuyo propósito fundamental fue determinar los criterios de clasificación para poder evaluar y describir los diferentes grupos de pacientes en estudios epidemiológicos y terapéuticos (7).

El compromiso vascular por vasculitis definido por la conferencia sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas muestra una superposición importante en las diferentes enfermedades lo cual resulta en una expresión clínica variada (figura 1). En la tabla 1 aparecen los nombres y definiciones de las vasculitis adoptados por la conferencia de consenso de Chapel Hill.

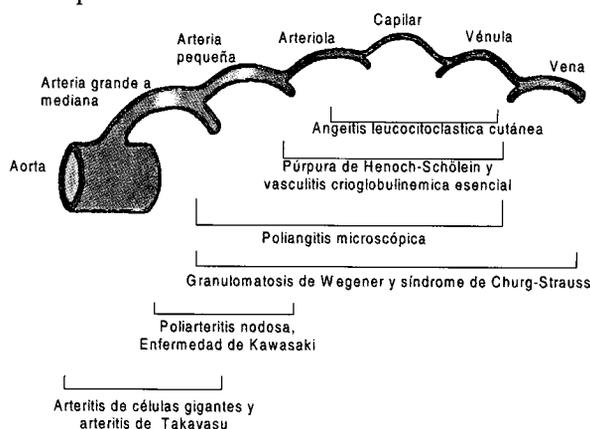


Figura 1. Compromiso vascular por vasculitis. Existe superposición de las diferentes vasculitis en vasculatura arterial y venosa.

**Tabla 1.** Nombres y definiciones de Vasculitis – Conferencia de Consenso de Chapel Hill sobre Vasculitis Sistémicas.

<p><b>VASCULITIS DE GRANDES VASOS</b></p> <p>Arteritis (temporal) de células gigantes</p> <p>Arteritis de Takayasu</p>	<p>Arteritis granulomatosa de aorta y sus mayores ramas, con predilección por ramas extracraneales de la arteria carótida</p> <p>Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas mayores</p>
<p><b>VASCULITIS DE MEDIANOS VASOS</b></p> <p>Poliarteritis nodosa (clásica)</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p>	<p>Inflamación necrotizante de arterias de tamaño mediano o pequeño sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas.</p> <p>Arteritis que involucra arterias de tamaño grande, mediano y pequeño, asociados con síndrome de nódulos linfoides mucocutáneos</p>
<p><b>VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS</b></p> <p>Granulomatosis de Wegener</p> <p>Síndrome de Churg-Strauss</p> <p>Poliangiitis microscópica</p> <p>Púrpura de Henoch- Schonlein</p> <p>Vasculitis crioglobulinémica esencial</p> <p>Angiitis leucocitoclástica cutánea</p>	<p>Inflamación granulomatosa que involucra el tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta vasos de mediano tamaño (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). Glomerulonefritis necrotizante frecuente.</p> <p>Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que involucra el tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante que afecta vasos de tamaño mediano a pequeño, asociada con asma y eosinofilia.</p> <p>Vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune que afectan pequeños vasos (capilares, vénulas, o arteriolas). Glomerulonefritis necrotizante muy común y capilaritis pulmonar frecuente.</p> <p>Vasculitis con depósitos inmunes de IgA dominante que afectan pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas)</p> <p>Vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas, afecta vasos de pequeño tamaño (capilares, vénulas o arteriolas), asociado con crioglobulinas en suero.</p> <p>Angitis leucocitoclástica cutánea aislada sin vasculitis sistémica o glomerulonefritis.</p>

La definición de Síndrome de Churg - Strauss requiere de la presencia de asma, eosinofilia, vasculitis necrotizante que afecta vasos pequeños y de mediano tamaño con inflamación granulomatosa que involucran el tracto respiratorio. La presencia de eosinófilos en los infiltrados inflamatorios no es por sí misma un hallazgo determinante de la enfermedad pues es compartido por otras vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica. Igualmente en el grupo de vasculitis de pequeños vasos la asociación con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) del tipo mieloperoxidasa (MPO), lo puede diferenciar de otras vasculitis como veremos mas adelante.

**Criterios de clasificación para el Síndrome de Churg Strauss**

El Síndrome de Churg - Strauss es una angeitis y granulomatosis que requiere ser muy bien diferenciada de otros procesos de vasculitis en los cuales los hallazgos histológicos no necesariamente marcan diferencia en el diagnóstico. Para esto Masi y colaboradores (4), seleccionaron seis criterios que lograron discriminar efectivamente a los pacien-

tes con Síndrome de Churg - Strauss cuando cuatro de estos criterios estaban presentes. Estos criterios dan una adecuada sensibilidad y excelente especificidad (Tabla 2) La definición de dichos criterios toma en cuenta la historia de asma con sibilancias, roncus espiratorios, eosinofilia mayor del 10% del conteo de glóbulos blancos en el cuadro hemático, compromiso neurológico con mononeuropatía, mononeuritis múltiples o polineuropatía atribuible a vasculitis sistémica, compromiso pulmonar con infiltrados radiológicos migratorios, compromiso de senos paranasales con historia de dolor paranasal agudo o crónico u opacificación a los rayos x de los senos paranasales y eosinofilia extravascular demostrada en biopsias incluyendo arterias, arteriolas o vénulas con acúmulo de eosinófilos. La sensibilidad de estos criterios es de 85% y la especificidad del 99.7% (Tabla 3).

El hallazgo histopatológico con formación de granulomas en relación a arterias, arteriolas y vénulas de localización peri, intra o extramural se da en el 10 al 20% de los casos de Síndrome de Churg - Strauss (4-6). Se han intentado otros formatos de clasificación con menor cantidad de criterios

los cual da mayor sensibilidad y disminuye la especificidad como lo mostró el trabajo del American College of Rheumatology que utilizó tres criterios seleccionados: asma, eosinofilia mayor del 10% e historia documentada de alergia diferente al asma o sensibilidad a drogas; la sensibilidad para este formato fue del 95% y la especificidad 99.2%.

### Síndrome de Churg - Strauss y síndromes vasculíticos

Las vasculitis sistémicas fueron descritas desde 1866 por Kussmaul y Maier (8), en un paciente con fiebre, tos, compromiso renal, debilidad muscular, neuropatía periférica y dolor abdominal. La necropsia mostró compromiso inflamatorio de las paredes vasculares y la presencia de nódulos alrededor de las arterias dándole el nombre de periarteritis nodosa. A partir de esta descripción se catalogaron numerosos pacientes con hallazgos similares como periarteritis nodosa, siendo en muchos casos otros tipos de vasculitis. En 1952 Zeek (9) propuso una clasificación que separaba la periarteritis nodosa de otras vasculitis como la angeitis de hipersensibilidad, la angeitis granulomatosa eosinofílica, las vaculitis de otras enfermedades del

tejido conectivo y la arteritis temporal. En 1964 Alarcon-Segovia y Brown (10) intentaron una actualización de la clasificación de Zeek mostrándose solamente cambios patológicos los cuales tenían el rango de la necrosis vascular y la formación de granulomas a la angeitis pura. En 1977 nuevamente Alarcon-Segovia presentaron una nueva clasificación de las vasculitis en tres grupos principales: grupo de la poliarteritis nodosa, grupo de las vasculitis inmunológicas y grupo de las arteritis de células gigantes.

El Síndrome de Churg - Strauss (SCS) descrito en 1951 (3) fue entonces clasificado como un daño inmunológico mediado por IgE debido a su asociación con asma, fiebre e hipereosinofilia, considerando la anafilaxis y la alergia implicados en la patogénesis de la vasculitis. En la clasificación de Fauci y colaboradores (12) el grupo de la poliarteritis nodosa (PAN) estaba compuesto por la PAN, SCS y la angeitis de superposición. A pesar de que los síntomas son comparables a los observados en la PAN, el SCS tiene características específicas de la enfermedad como podría mencionarse el compromiso de pequeños vasos y con menor frecuencia de los vasos de mediano calibre, adicionalmente que no se logra demos-

**Tabla 2.** Criterios de clasificación del Síndrome de Churg-Strauss.

CRITERIO	DEFINICIÓN
Asma	Historia de sibilancias y estertores de tono alto
Eosinofilia	Eosinofilia > del 10% en el conteo diferencial de glóbulos blancos
Historia de alergia	Historia de alergia estacional (como rinitis) u otras alergias documentadas incluyendo comidas, de contacto y otras.
Mononeuropatía o polineuropatía	Desarrollo de Mononeuropatía, Mononeuropatía Múltiple o Polineuropatía atribuible a vasculitis sistémicas.
Infiltrados pulmonares no fijos	Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en las radiografías (no incluye fijos) atribuibles a vasculitis sistémicas.
Anormalidades en senos paranasales	Historia de dolor agudo o crónico de senos paranasales o sensibilidad u opacificación radiológica de senos paranasales
Eosinófilos extravasculares	Biopsia incluyendo arteria, arteriola o vénula mostrando acúmulo de eosinófilos en áreas extravasculares

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad de los criterios de Clasificación del Síndrome de Churg-Strauss.

Criterio	No. pacientes con SCS (n=20)	Sensibilidad (%)	No. pacientes control (n=787)	Especificidad (%)
Asma	19	100	782	96.3
Eosinofilia >10%	20	95	708	96.6
Neuropatía	20	75	781	79.8
Infiltrados pulmonares no fijos	20	40	736	92.4
Anormalidades en senos paranasales	14	85.7	366	79.3
Eosinófilos extravasculares	16	81.3	385	84.4

trar granuloma en todos los casos. Otra característica importante en el SCS es su asociación con asma que en la mayoría de los casos precede a la hipereosinofilia y a la vasculitis. Lanham (5) propuso unos criterios de diagnóstico y Masi (4) los amplió en 1990 en los criterios del American College of Rheumatology. Estos criterios se siguen conservando en la conferencia de consenso de 1992 de Chapel Hill sobre la clasificación de las vasculitis donde todos se reúnen en tres grupos: vasculitis de grandes vasos, vasculitis de medianos vasos y vasculitis de pequeños vasos (Tabla 1).

La relación importante en el mecanismo patogénico de la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg - Strauss y la poliangeitis microscópica es que están fuertemente asociados con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo tanto para proteinasa tres como mieloperoxidasa y con pocos o ningunos depósitos de complejos inmunes. El síndrome de Churg- Strauss está principalmente asociado a MPO ANCA (p- ANCA), su definición incluye asma y eosinofilia y no necesariamente el infiltrado inflamatorio eosinofílico el cual puede ser compartido por otras vasculitis (6).

### Patogénesis del daño vascular en vasculitis

Los síndromes vasculíticos pueden compartir varios de los mecanismos patogénicos propuestos, los cuales se han considerado son principalmente mecanismos inmunológicos. Agentes infecciosos o células tumorales también han sido implicados en el daño vascular (12, 13).

En el proceso de inflamación vascular se ha involucrado el endotelio vascular por su propiedad de secretar citoquinas y producir modulación de la coagulación intravascular. Las moléculas de adhesión igualmente median el proceso de migración de leucocitos desde los vasos a los tejidos. Las selectinas median el rodaje de los leucocitos, las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas están involucradas en la adhesión de los leucocitos y movimiento de la célula al espacio extravascular. En pacientes con granulomatosis de Wegener se ha encontrado incremento en los niveles de molécula de adhesión vascular (VCAM-1), molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y molécula 3 asociada a la función del linfocito (LFA-3), también de niveles séricos de ICAM-1 y de antígeno de activación muy tardía 4 (VLA-4) en pacientes con vasculitis asociada a Lupus Eritematoso Sistémico e incremento de los niveles de molécula 1 de adhesión endotelial de leucocitos (ELAM-1) en arteritis temporal y de ICAM-1 en enfermedad de Kawasaki (13).

Las citoquinas también se han implicado en la patogénesis de los síndromes vasculíticos, se ha identificado la interleuquina 1 beta (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). TNF alfa, IL-1, IL- 6 vistos en lesiones vasculíticas son producidos por macrófagos, células endoteliales y músculo liso vascular, los cuales actúan activando linfocitos T y B y produciendo reactantes de fase aguda. Dentro de los mecanismos del daño vascular y vasculitis, es de resaltar la formación de complejos inmunes;

es conocido que el depósito de complejos inmunes se manifiesta por muerte de leucocitos, necrosis fibrinoide en células de la pared y extravasación de eritrocitos en los tejidos que le rodean, si los complejos inmunes formados no son aclarados estos inducirán activación del complemento produciendo depósito de C3b en los complejos inmunes (15). Fallas en la remoción de los complejos inmunes son vistas en vasculitis y se han asociado con diferencias genéticas de componentes del complemento. La disminución de componentes del complemento puede ocurrir por exceso o persistencia de antígenos como se produce en pacientes con hepatitis B crónica asociada a poliarteritis nodosa. Los complejos inmunes al unirse a la célula endotelial estimulan la respuesta inflamatoria, activan el complemento y generan complejos de ataque de membrana que llevan al daño vascular. El C5a induce quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, estos complejos inmunes también pueden unirse a células inflamatorias a través de receptores para Fc, llevando a liberación de citoquinas inflamatorias. Sustancias como la histamina, bradiquininas, factor de activación de plaquetas (PAF), prostaglandinas, angiotensinas y leucotrienos son mediadores de la inflamación que incrementan la permeabilidad vascular y el efecto producido por un depósito de complejos inmunes (16,17).

Los anticuerpos, anticélulas endoteliales encontrados en algunas vasculitis también constituyen parte de los mecanismos patogénicos propuestos que llevan a citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, fijación del complemento con formación de complejos inmunes de ataque de membrana, trombosis intravascular y quimiotaxis de neutrófilos a sitios de inflamación vascular.

Se han demostrado anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en vasculitis y se propone como parte del mecanismo patogénico. Estos fueron observados inicialmente en vasculitis (18,19), actualmente se ha establecido una asociación entre los distintos tipos de ANCA, (p) perinuclear y (c) citoplasmático que se unen a las enzimas mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa tres (PR3) respectivamente. Se cree que la inducción de vasculitis por ANCA es dada por liberación de antígenos del neutrófilo a la circulación con adherencia a las células endoteliales. La actual nomenclatura para ANCA fue establecida en 1989 en el Segundo Taller Internacional de ANCA en Leiden; se encontró que los ANCA pudieran inducir unos patrones de tinción reconocibles sobre los granulocitos fijados en alcohol, como sería el patrón citoplasmático fino granular central de fluorescencia del clásico cANCA y un patrón perinuclear rodeando el núcleo de pANCA. El cANCA está fuertemente asociado con granulomatosis de Wegener y es inducido usualmente (en más del 90% de los sueros) por anticuerpos dirigidos contra PR3. Los pANCA son inducidos por antígenos lisosomales y antígenos citosólicos del neutrófilo (Ej. alfa-enolasa).

En vasculitis, los pANCA están asociados con poliangeitis micros-

cópica (MPA) y menos frecuente con el síndrome de Churg - Strauss y la granulomatosis de Wegener. El 70% de los sueros son positivos para anticuerpos anti mieloperoxidasa MPO-ANCA. Sin embargo los pANCA pueden estar dirigidos contra otras proteínas diferentes a la mieloperoxidasa dentro de los gránulos azurófilos del neutrófilo como la Catepsina G (CG-ANCA), elastasa de leucocitos humanos (HLE-ANCA) o lactoferrina (LF-ANCA).

En cuanto a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (cANCA) que son inducidos por PR3, son altamente sensibles y específicos para granulomatosis de Wegener, su especificidad es de cerca del 95%; sin embargo se encuentran infrecuentemente en pacientes con vasculitis relacionadas a la granulomatosis de Wegener como la poliangeitis microscópica y el Síndrome de Churg - Strauss (20), rara vez en la arteritis (temporal) de células gigantes (21), la arteritis de Takayasu, el síndrome de Kawasaki, la púrpura de Henoch-Schonlein, la angieitis leucocitoclástica cutánea, la vasculitis crioglobulémica y la enfermedad de Behcet.

Los pANCA pueden verse positivos en pacientes con síndrome de Goodpasture, enfermedades colágeno vasculares incluyendo la artritis reumatoidea, el síndrome de Felty y en menor frecuencia en la GW, PAN y síndrome de Churg - Strauss y son característicamente negativos en la enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, arteritis (temporal) de células gigantes y la púrpura de Henoch-Schonlein. También se han observado en glomerulonefritis inducida por hidralazina. Por último cabe mencionar que se puede producir daño vascular por respuesta celular y formación de granulomas en la GW, síndrome de Churg - Strauss y la arteritis de Células Gigantes o por agentes infecciosos que inducen directamente inflamación vascular y efecto tóxico directo sobre las células endoteliales de los vasos (13).

### Patología

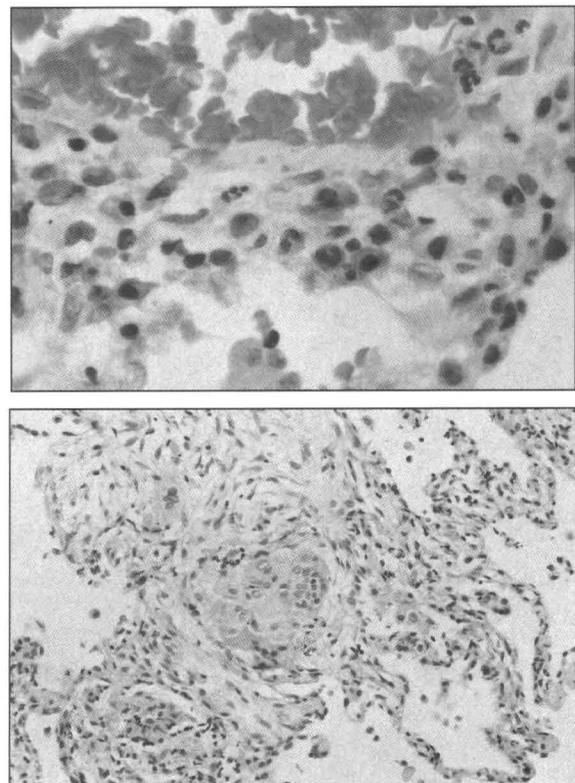
El síndrome de Churg - Strauss está caracterizado por una vasculitis pulmonar y sistémica, granulomas extravasculares y eosinofilia, puede ocurrir de forma limitada o aislada en órganos o tejidos (22), la vasculitis puede ser granulomatosa o no granulomatosa, involucra arterias y venas como también vasos pulmonares y sistémicos. Los granulomas son aproximadamente de 1 mm o mayores en su diámetro y localizados cerca de pequeñas arterias y venas, ellos están compuestos de histiocitos epitelioides en empalizada, dispuestos alrededor de una zona central necrótica en la cual los eosinófilos están presentes, existe también inflamación tisular por eosinófilos y se podría decir que no es frecuente que aparezcan todas las lesiones en un mismo paciente (Figura 2).

En el pulmón se puede encontrar una vasculitis necrotizante y zonas que semejan una neumonía eosinofílica, vasculitis de arterias y venas como también inflamación granulomatosa o

infiltración de la pared de los vasos por células gigantes. Las lesiones extrapulmonares son encontradas mas frecuentemente en el tracto gastrointestinal, bazo, corazón y con menor frecuencia en riñón. Las manifestaciones cutáneas pueden ir desde lesiones hemorrágicas a extensas equimosis acompañadas por úlceras necróticas frecuentemente con áreas de eritema y nódulos cutáneos y subcutáneos en tronco y extremidades (24).

### Aspectos Clínicos

El Síndrome de Churg - Strauss está clínicamente caracterizado por un compromiso multiorgánico enmarcado en los hallazgos de una vasculitis necrotizante, con asma e hipereosinofilia y con manifestaciones extrapulmonares que son observadas en otras vasculitis como la poliarteritis nodosa (25). La diferenciación la constituye el compromiso de pequeños vasos y con menor frecuencia de los vasos de mediano tamaño. La presentación clínica se ha considerado en varios estudios de seguimiento pero ha sido difícil la unificación de la misma por su variado compromiso (3,5,26). La edad de presentación clínica es desde los siete hasta los 74 años, con un promedio de 38 años. Los paciente con síndrome de Churg - Strauss constituyen el 2% de los pacientes con vasculitis sistémicas, los síntomas generales van desde fiebre, pérdida de peso, debilidad muscular, mialgias y artralgiás. El asma constituye la afección pulmonar más frecuentemente reportada, con el 100% de los casos, generalmente precede al desarrollo de la vasculitis sistémica,



**Figura 2** A) Capillaritis eosinófilica en el Síndrome de Churg Strauss. Biopsia pulmonar. B) Granuloma extravascular en paciente con Síndrome de Churg -Strauss.

su severidad es variable pero usualmente se requiere el uso de corticoesteroides para su tratamiento (5). Hay que tener en cuenta que en el pulmón pueden existir infiltrados transitorios asociados a asma y eosinofilia hasta en un 40% de los casos y constituir la presentación de un síndrome de Löeffler. En raras ocasiones se ha visto derrame pleural y dolor pleurítico. El tracto respiratorio superior puede comprometerse con una historia de sinusitis paranasal hasta en el 61% de los casos y ser crónica en el 47.2%, la rinitis alérgica con obstrucción nasal y poliposis asociada a sinusitis puede verse hasta en el 69% de los pacientes (25).

La mononeuritis múltiples se encontró como la segunda manifestación clínica mas frecuente de la serie de Guillevin y colaboradores siendo hasta el 71.8% de los casos; sin embargo, esta varía entre el 64% y 75% de los pacientes y es muy similar al compromiso de la poliarteritis nodosa. En una serie de pacientes de la Clínica Mayo reportó un 62% de compromiso neurológico siendo la neuropatía periférica la manifestación más importante y dentro de ella la mononeuritis múltiples, también se reportó polineuropatía simétrica distal, radiculopatías, neuropatía óptica, isquemia y neuropatía del trigémino (27). La hemorragia e infartos cerebrales se han constituido en una causa de morbimortalidad en pacientes con síndrome de Churg-Strauss.

La piel está comprometida con alta frecuencia en la enfermedad principalmente en la fase vasculítica que involucra pequeños vasos (1,5,24,26). Se puede encontrar púrpura palpable en el 48% de los casos, rash eritematoso macular o papular en el 25% y nódulos subcutáneos en el 30%, estos últimos pueden ser dolorosos y asimétricos en los miembros inferiores.

El compromiso gastrointestinal se manifiesta con dolor abdominal no explicado hasta en el 90.6% de los pacientes (26), siendo el resultado de una perforación intestinal, peritonitis, vasculitis mesentérica, colecistitis, apendicitis, pancreatitis, e isquemia intestinal con diarrea (5). Se ha encontrado inflamación eosinofílica de la pared del intestino en el síndrome de Churg - Strauss imitando una gastroenteritis eosinofílica (28). El compromiso de las serosas puede producir una peritonitis eosinofílica (5).

La enfermedad puede comprometer el riñón hasta en un 26% de los casos, mostrando elevación de la creatinina sérica en el 5.2% de los pacientes, glomerulonefritis en el 8.3%, con hematuria y proteinuria incluyendo lesiones glomerulares focales, nefritis intersticial focal difusa y vasculitis necrotizante con nódulos granulomatosos (3,5). Sin embargo el compromiso renal en el síndrome de Churg-Strauss es poco frecuente y esto lo diferencia de la granulomatosis de Wegener, al igual que en la poliarteritis nodosa, donde los pacientes presentan insufi-

ciencia renal en la mayoría de los casos. La hipertensión arterial como la manifestación del compromiso renal fue vista hasta en el 12% de los casos en la serie de Guillevin y colaboradores (25) y descrita en el 75% de los casos de Lanham (5).

El compromiso cardiovascular se ha visto variable pero implica una de las causas de mortalidad más frecuentes (1,2,5,25,29). Se ha encontrado miocardiopatía con disfunción ventricular secundaria, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción eléctrica y compromiso coronario (30) e insuficiencia mitral demostrada ecocardiográficamente (31). El pericardio con pericarditis aguda o pericarditis constructiva se presenta hasta en 22.9% de los casos (25).

Síntomas menos frecuentes se pueden encontrar como dolor articular, edema y derrame sinovial, artralgias migratorias, que pueden ocurrir principalmente en la fase vasculítica (Tabla 4).

### **Diagnóstico y Laboratorio**

Para el diagnóstico del Síndrome de Churg-Strauss las características clínicas del paciente son elementos de gran importancia; la historia de asma varios años antes de los síntomas vasculíticos asociados a la aparición de la eosinofilia y desarrollo de la neuropatía, mononeuritis múltiple o polineuropatía deben ser los hallazgos más prominentes. Sin embargo debido al múltiple y variado compromiso orgánico, los síntomas pulmonares por infiltración pulmonar de eosinófilos, la presencia de sinusitis o alteraciones gastrointestinales pueden permitir la sospecha del clínico de un paciente con asma. Es importante establecer la diferenciación entre poliarteritis nodosa y el síndrome de Churg - Strauss, este último afecta con mayor frecuencia a mujeres, la enfermedad renal es menos frecuente en el síndrome de Churg-Strauss y la muerte es más frecuente en la poliarteritis nodosa por compromiso renal. El compromiso pulmonar es prominente en el síndrome de Churg - Strauss y el compromiso cutáneo se ha visto con mayor frecuencia que en la poliarteritis nodosa. La historia de atopia también puede orientar hacia el diagnóstico del síndrome de Churg - Strauss y es de resaltar la asociación hasta en un 70% de poliarteritis nodosa con el antígeno de superficie de la hepatitis B positivo (HBsAg).

Diferenciar el síndrome de Churg - Strauss con la granulomatosis de Wegener es de vital importancia, puesto que ambas entidades son vasculitis granulomatosas necrotizantes con compromiso pulmonar; sin embargo, síntomas de rinitis, alergia, asma, o poliposis nasal diferencian del compromiso superior de la granulomatosis de Wegener donde las lesiones destructivas son más frecuentes. Así mismo la granulomatosis de Wegener en el pulmón produce lesiones destructivas, con nódulos y cavitaciones. La asociación de la granulomatosis de

Wegener con los PR3 ANCA constituye una ayuda para el clínico. Es de importancia la distinción entre el síndrome hipereosinofílico y el síndrome de Churg-Strauss, ya que el primero se puede acompañar de compromiso multisistémico con compromiso pulmonar, gastrointestinal y de piel pero con la diferencia que no produce lesiones vasculíticas ni formación de granulomas (4,5).

Los hallazgos de laboratorio pueden ser principalmente aumento de la velocidad de sedimentación globular debido a los cambios inflamatorios con un promedio de 52.7 +/-32.6 mm/h. La eosinofilia en sangre mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> o mayor del 10% del conteo de células está presente hasta en el 90.6% de los pacientes y muy ocasionalmente pueden tener conteos de eosinófilos dentro del rango normal. Es importante recordar que podemos tener pacientes con infiltración tisular por eosinófilos en ausencia de eosinofilia en sangre periférica.

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) se han detectado de forma variable en los estudios. Guillevin (32) encontró asociación de ANCA en el 67% de los pacientes siendo la mayoría del tipo MPO-ANCA. En términos generales la presencia de pANCA es más frecuente en el síndrome de Churg-Strauss que en la granulomatosis de Wegener donde el cANCA es un marcador importante de la enfermedad. Sin embargo no se han evaluado de forma clara la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo.

En el ámbito pulmonar, se han buscado marcadores de activación celular en el síndrome de Churg-Strauss. Schanaber y colaboradores (33) evaluaron productos celulares de eosinófilos y neutrófilos en el lavado bronco alveolar (LBA) de pacientes con síndrome de Churg-Strauss encontrando que la célula fue el eosinófilo lo cual se asoció a altos niveles de proteína catiónica eosinofílica (PCE). Altos niveles de mieloperoxidasa (MPO) comparables con pacientes con granulomatosis de Wegener fueron también vistos, sin embargo, la actividad de la PCE y MPO no se correlacionaron en los pacientes con síndrome de

Churg-Strauss. Marcadores séricos como el receptor soluble de interleucina 2 (sIL-2R) y la proteína catiónica del eosinófilo (PCE) se mostraron elevados en el síndrome de Churg - Strauss activo y se correlacionaron con el conteo de eosinófilos en sangre periférica (34). Altos niveles de trombosmodulina soluble (sTm) también se relacionaron con la activación de linfocitos T y daño de células endoteliales.

La radiografía del tórax puede presentar infiltrados pulmonares hasta el 72% de los casos (5), y anteceder la fase de vasculitis. Los infiltrados son generalmente a parches, transitorios, con compromiso segmentario o lobar, simétricos o asimétricos. La presentación de compromiso intersticial con infiltrados reticulonodulares ha sido reportada en algunos pacientes. Infiltrados alveolares asociados a hemoptisis pueden sugerir la presencia de hemorragia alveolar. Otros hallazgos poco frecuentes son la presencia de derrame pleural y el compromiso de ganglios hiliares o mediastinales (Figura 3).

**Tratamiento**

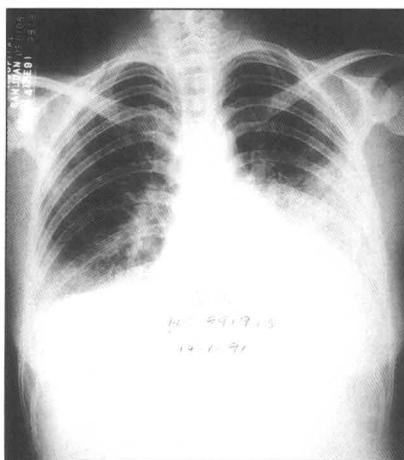
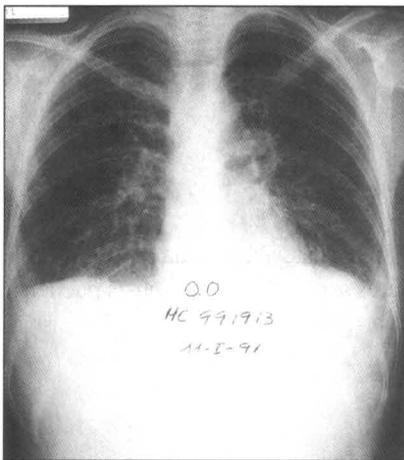
El tratamiento del Síndrome de Churg-Strauss se ha realizado fundamentalmente con corticosteroides debido a su buena respuesta y al incremento de la sobrevida. El análisis de sobrevida en los casos de Chumbley y colaboradores en la Clínica Mayo (26) fue del 90% a un año, 76% a tres años y 62% a cinco años. Guillevin y colaboradores encontraron una sobrevida a cinco años del 75% utilizando prednisona mas pulsos de ciclofosfamida intravenosos, y del 88% con prednisona, ciclofosfamida e intercambios plasmáticos para el tratamiento de la poliarteritis nodosa o el Síndrome de Churg-Strauss. La dosis de prednisona recomendada para la iniciación del tratamiento es de 1mg/kg/día y se disminuye progresivamente hasta 10mg/día al año de tratamiento adaptando el esquema al estado clínico del paciente y su respuesta. Las dosis de ciclofosfamida oral o azatioprina recomendadas son de 2mg/kg/día. En los casos severos especialmente de vasculitis la ciclofosfamida intravenosa a dosis mensuales de 0.6gr/m<sup>2</sup>, se ha utilizado teniendo en cuenta la prevención de la cistitis inducida por ciclofosfamida con adecuada hidratación y la administración de Mesna antes y después de cada infusión del medicamento.

Las causas de muerte de los pacientes se pueden resumir en la tabla 4, mostradas por Guillevin en su estudio (25). Es de resaltar que las muertes son principalmente sobre atribuibles a vasculitis, insuficiencia cardíaca por compromiso miocárdico o complicaciones relacionadas a la sepsis, uso de anticoagulantes y patología gastrointestinal. La persistencia de asma sin dificultades para el tratamiento es una característica clínica del paciente especialmente si continúa recibiendo dosis bajas de corticoesteroides. Se han reportado casos de síndrome de Churg

**Tabla 4.** Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Churg-Strauss.

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Asma</li> <li>◆ Mononeuropatía múltiple</li> <li>◆ Pérdida de peso</li> <li>◆ Fiebre</li> <li>◆ Mialgias</li> <li>◆ Compromiso cutáneo</li> <li>* <i>Purpura palpable</i></li> <li>* <i>Nódulos en piel</i></li> <li>* <i>Rash urticariforme</i></li> <li>* <i>Livedo</i></li> <li>◆ Sinusitis paranasal</li> <li>◆ Infiltrados pulmonares</li> <li>◆ Hemorragia alveolar</li> <li>◆ Compromiso del sistema nervioso central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Compromiso gastrointestinal</li> <li>* Dolor Abdominal</li> <li>* Hemorragia digestiva</li> <li>* Isquemia intestinal</li> <li>* Perforación intestinal</li> <li>◆ Compromiso Renal</li> <li>* Proteinuria</li> <li>* Hipertensión arterial</li> <li>* Glomerulonefritis</li> <li>* Insuficiencia renal</li> <li>◆ Derrame pericardico</li> <li>◆ Compromiso miocárdico</li> <li>* Insuficiencia cardiaca</li> <li>◆ Episcleritis</li> </ul>
--	---

- Strauss asociado al uso de los antagonistas de los receptores de cistenil leucotrienos en pacientes asmáticos en los que se suspenden los corticoesteroides, sin embargo no se ha establecido en estudios de seguimiento.



**Figura 3 A)** Cambios radiológicos en el Síndrome de Churg Strauss mostrando infiltrados intersticiales reticulares. **B)** El mismo paciente quien desarrolló infiltrado alveolar y derrame pleural.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Lothe F, Guillevin L.** Polyarteritis nodosa, Mycrosopic polyangiitis and Churg - Strauss Syndrome. *Sem in Respir and Crit Care Med.* 1998; 19, 1: 27-45.
2. **Lothe F, Guillevin L.** Polyarteritis nodosa, Mycrosopic polyangiitis and Churg - Strauss Syndrome. *Clinical aspects and treatment.* *Rheum Dis Clin of North America.* 1995; 21, 4: 911-947.
3. **Churg J, Strauss L.** Allergic granulomatosis, Allergic angiitis and Periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27: 277-301.
4. **Masi A, Hunder G, Lie J, Michel B, Bloch D, Areno W, Calabrese L, Edworthy S, Fauci A, Leavitt R, Lightfoot R, Meshane D, Milis J, Stevens M, Wallace S, Zvaifler N.** The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the

- classification of Churg - Strauss Syndrome (Allergic granulomatosis and angiitis). *Arthr Rheum.* 1990; 33: 1094-1100.
5. **Lanham J, elkon K, Pusey C, Hughes G.** Systemic vasculitis with Asthma and Eosinophilia: A clinical approach to the Churg - Strauss Syndrome. *Medicine.*1985; 63: 65-81.
6. **Jennette J.C, Falk R, Andrassy K, Bacon P, Churg J, Gross W, Hagen C, Hoffman G, Hunder G, Kallenberg C, McCluskey R, Sinico A, Rees A, Es L, Waldherr R, Wiik A.** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis and Rheumatism.* 1994; 37:187-192.
7. **Hunder G, Arend W, Bloch D, Calabrese L, Fauci A, Fries J, Leavitt R, Lie J, Lightfoot R, Masi A, Meshane D, Michel B, Mills J, Stevens M, Wallace S, Zvaifler N.** The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the clasificacion of vasculitis: Introduction. *Arthr Rheum.* 1990; 35: 1065-1067.
8. **Kussmaul A, Maier K, Uber**
9. **Zeek P.** Periarteritis nodosa: A critical review. *Am J Clin Pathol.*1952; 22: 777-790.
10. **Alarcon - Segovia D, Brown A.** Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides ; and analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in Polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc.* 39: 1964; 205-222.
11. **Alarcon -Segovia D.** The necrotizing vasculitides. A New pathogenetic classification. *Med Clin of North Am.*1977; 61, 2: 241-260.
12. **Fauci A, Haynes B, Katz P.** The spectrum of vasculitis. clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Int Med.*1978; 89: 650-676.
13. **Sunday J, Haynes B.** Pathogenic mechanisms of vassel damage in vasculitis syndrome. *Rheumc Dis Clin of North America.* 1995; 21, 4; 861-881.
14. **Kansas G, Ley K, Munro M, et al.** Regulation of the leucocyte rolling and adhesion to high endothelial venules through the cytoplasmic domain of L-selectin. *J Exp Med.* 177: 833; 1993.
15. **Gauthier V, Mannik M.** Immune complexes in the pathogenesis of vasculitis. *Systemic vasculitis: The biological basis.* New York, Marcel De Kker 1992; 401.
16. **Beynar H, Davies K, Haskardo, et al.** Eritrocyte complement receptor type 1 and interactions between immune complexes, neutrophils and endothelium. *J Immunol.*1994; 153: 3160.
17. **Cochrane C, Koffler D.** Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.* 1973; 16: 185.
18. **Davies D, Moran J, Niall J, et al.** Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibodies: A possible arbovirus aetiology. *Br Med J.* 1982; 2: 606.
19. **Groes W.** Antineutrophil cytoplasmatic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis. Clin of North Am.* 1995; 21, 4: 987-1011.
20. **Klin kenburg A, Reinhold-Keller E, Csernok E, et al.** Antineutrophil cytoplasmatic antibodies (ANCAS) in Churg-Strauss syndrome, prevalence, specificities and clinical significance. (Abst). *Arthr Rheum.*1994; 337: S269.
21. **Baranger T, Audrain M, Castagne A, et al.** Absence of antineutrophil cytoplasmatic antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 1994; 21: 871-873.
22. **Lie J.** Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthr and Rheum.*1990; 33: 1074-1087.
23. **Lie J.** Diagnostic histopathology of mayor systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16: 269.

24. **Lever W, Lever G.** Histopathology of the skin. JB Lippincott co. Philadelphia; 1990.
25. **Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P.** Churg - Strauss Syndrome Clinical Study and long-term follow up of 96 patients. *Medicine*.1999; 78: 26-37.
26. **Chumbley L, Harrison E, DeRemee R.** Allergic granulomatosis angiitis (Churg - Strauss Syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc*.1977; 52; 477-484.
27. **Sehgal M, Swansun B, DeRemee R, Colby T.** Neurologic Manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc*.1995; 70: 337 - 341.
28. **Abel M, Limond R, Blamey W, Martel W.** Allergic granulomatosis with massive gastric involvement. *N Engl J Med*. 1970; 282: 66t.
29. **Iglesias A, Mendez O, Valle R, Osorio E.** Vasculitis necrotizantes y sindromes asociados. Salvat. 1982.
30. **Hellemans S, Dens J, Knocknert D.** Coronary involvement in the Churg - Strauss Syndrome. *Heart*. 1997; 77: 576-578.
31. **Morgan J, Raposs L, Gibson D.** Cardiac involvement in Churg - Strauss Syndrome shown by echocardiography. *Br Heart J*. 1989; 62:462-466.
32. **Guillevin L, Viser H, Noel L, et al.** Antineutrophil cytoplasm antibodies in Systemic Polyarteritis Nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg - Strauss Syndrome 62 patients. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1345.
33. **Schnabel A, Csesnok E, Braun J, Gross W.** Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg - Strauss Syndrome. *Torax*.1999; 54: 771-778.
34. **Schmitt W, Csesnok E, Kobayashi S, Klinkenburg A, Reinhold-Keller E, Gross W.** Churg - Strauss Syndrome. Serum markers of Lymphocyte activation and Endothelial damage. *Arthrs and Rheum*.1998; 41: 445-452.
35. **Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lorthorary O, Génereau T, Leon A, Bussel A.** Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg - Strauss Syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty two patients. *Arthr and Rheum*.1995; 38: 1638-1645.