

CASO CLÍNICO

Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica

Jorge Vega S^{1,2,3}, Jaime Duclós H^{1,2}.

Late reactivation of Churg-Strauss syndrome. Report of one case

We report a 22 years old male with chronic allergic rhinitis, who presented with asthma, prolonged fever, eosinophilia, cutaneous vasculitis, subcutaneous nodules, polyarthritis, ulcers in the nasal mucosa and external auditory canal, hematuria, proteinuria, renal failure, severe hypertension, pulmonary infiltrates and mesenteric ischemia with a perforation of the sigmoid colon. Arteriography showed multiple aneurysms of intrarenal arteries and a skin biopsy showed a leukocytoclastic vasculitis. A diagnosis of Churg-Strauss syndrome was made. He was initially treated with steroids and cyclophosphamide but abandoned therapy. Eighteen years after the onset of the disease, he required hemodialysis. Eight months after being on dialysis, he suffered a reactivation of the disease with lung hemorrhage and finally died, due to an upper gastrointestinal bleeding caused by a duodenal ulcer (Rev Méd Chile 2006; 134: 79-84).

(Key words): Aneurysm; Churg-Strauss syndrome; Lung diseases, interstitial; Vasculitis

Recibido el 9 de mayo, 2005. Aceptado el 3 de agosto, 2005.

¹Servicios de Medicina y Nefrología. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. ²Escuela de Medicina de Universidad de Valparaíso, Cátedras de Medicina y ³Nefrología.

En 1951, Churg y Strauss reportaron 13 casos de asma bronquial asociada a fiebre, hipereosinofilia, vasculitis necrotizante en arterias y venas pequeñas y lesiones inflamatorias granulomatosas extravasculares en diversos órganos. Estos pacientes eran considerados anteriormente como portadores de una poliarteritis nodosa y ellos propusieron que pertenecían a una entidad clínica diferente¹.

La etiología de esta rara enfermedad –su incidencia es de 0,9 a 4 por millón de habitantes–

se desconoce, pero hay sospecha de que están involucrados mecanismos de hipersensibilidad y alteraciones de la inmunidad celular²⁻⁷.

En los últimos años, se han descrito casos de este trastorno, que se ha denominado síndrome de Churg-Strauss (SCS), en pacientes asmáticos dependientes de corticoides en que éstos se han discontinuado y reemplazado por inhibidores de leucotrienos^{8,9}.

Comunicamos el caso de un paciente en hemodiálisis crónica, que sufrió una reactivación tardía de un SCS, que se presentó con una hemorragia pulmonar grave, que respondió a la terapia con ciclofosfamida y esteroides.

Correspondencia a: Dr. J. Vega. Fono: 32-974237. Fax: 32-970050. 5 Norte 1035, Viña del Mar.
E-mail jvegastieb@hotmail.com o jvega@hospitalnaval.cl

Caso Clínico. Paciente de 22 años portador de una rinitis alérgica. En octubre de 1984 presentó tos, esputo mucopurulento, disnea sibilante y compromiso del estado general. Días más tarde apareció fiebre, manchas eritematosas en las palmas de las manos y en el tronco, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Fue internado en el hospital de su ciudad,

Punta Arenas. El hemograma mostró leucocitosis con hipereosinofilia y una VHS elevada (Tabla 1). Una radiografía de tórax fue normal. En noviembre aparecieron artritis de pequeñas articulaciones, nódulos subcutáneos periarticulares, lesiones purpúricas en la piel, hematuria microscópica, leucocituria y albuminuria. Los anticuerpos antinucleares

Tabla 1. Evolución de los exámenes en 18 años de enfermedad en un paciente con un Síndrome de Churg-Strauss

| | Oct/Nov 1984 | Dic 84/En 85 | En 87 | Nov-98 | Oct/Nov 2002 |
|----------------------------------|---------------|---------------|-------|-----------|--------------|
| Hematocrito (%) | 57-27 | 34-32 | | 33,1 | 26 |
| hemoglobina (g/dl) | 17,3-8,9 | 11-10,2 | | 11,5 | 8,1 |
| leucocitos (x mm ³) | 38,400-21,800 | 17,800-11,800 | | 7,500 | 18,100 |
| eosinofilos (%) | 53-34 | 12% | | 2 | 72 |
| eosinofilos (x mm ³) | 13,056-11,554 | 1,416-178 | | 150 | 13,032 |
| VHS (mm/hora) | 104-66 | 100 | | 45 | 33 |
| urea (mg/dl) | 137-47 | 45-48 | | 101 | |
| creatinina (mg/dl) | 1,64-1,36 | 1,1-1,4 | 1,1 | 3,1 | |
| cl, creatinina (ml/min) | | 66,9-53,5 | 109 | 33,0 | |
| albumina (g/dl) | 2,58-2,14 | 3,0 | | 4,0 | |
| globulinas (g/dl) | 4,4-2,2 | 3,4 | | 3,1 | |
| calcio (mg/dl) | 10,96 | 10,7-10,0 | | | |
| fosforo (mg/dl) | | 2,5-2,2 | | | |
| orina: | | | | | |
| leucocitos (por campo) | (+) | | | 0 | |
| hematíes (por campo) | (+) a (++++) | (+)-20/22 | | 0 | |
| proteínuria (mg/24 h) | indicios | 1,400 | 670 | negativa | |
| pruebas inmunológicas: | | | | | |
| anticuerpos antinucleares | negativos | negativos | | 1/640 | negativos |
| anticuerpos anti ADN | | | | | negativos |
| Factor reumatoide | (+++) | 1/160 | | | |
| Coombs directo | | negativo | | | |
| Crioglobulinas | | negativas | | | |
| C'3 /C'4 (mg/dl) | | normales | | normales | normales |
| IgG (g/L) | | normal | | | 18,5 |
| IgA (g/L) | | normal | | | normal |
| IgM (g/L) | | normal | | | normal |
| ANCA | | | | (1/20) | p(1/160) |
| VDRL | | | | negativo | |
| anticoagulante lúpico | | | | negativo | |
| ac, anticardiolipina | | | | negativos | |
| HBsAg/ Ac, anti-core | | negativos | | negativos | |
| anticuerpos HVC | | | | negativos | |
| anticuerpos HIV | | | | negativos | |

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana. HVC: virus hepatitis C. ADN: ácido desoxirribonucleico. Ig: inmunoglobulina. C'3, C'4: fracciones del complemento. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. VDRL: laboratorio de investigación de enf. Venéreas. HBsAg: antígeno de superficie virus B.

fueron negativos y el factor reumatoide positivo (+++). Una biopsia de piel de la pierna reveló una vasculitis leucocitoclástica. Se inició terapia con prednisona (PDN) 1 mg/kg/día, con el diagnóstico de una vasculitis sistémica. El dolor abdominal y los vómitos impidieron la alimentación y se instaló nutrición parenteral y los esteroides se administraron por vía endovenosa. La fiebre persistió, los hemocultivos y urocultivos fueron persistentemente negativos, la función renal y la anemia empeoraron y se elevaron las amilasas, lo que hizo plantear una pancreatitis. A fines de noviembre aparecieron nódulos subcutáneos en los brazos, piernas, dorso y mucosa oral, expectoración hemoptoica y un electrocardiograma mostró signos de pericarditis. El enfermo fue trasladado al Hospital Naval de Valparaíso en diciembre.

A su ingreso estaba muy enflaquecido (45 kg), febril e hipertenso (150/110 mmHg), había lesiones purpúricas palpables en el paladar y en extremidades inferiores, de hasta 3 cm de diámetro, ulceraciones y costras en el conducto auditivo externo y la mucosa nasal. La función renal estaba disminuida y existía hematuria y proteinuria (Tabla 1). Una radiografía mostró infiltrados en el pulmón derecho y la de senos paranasales no evidenció sinusitis. Las pruebas de autoinmunidad fueron negativas, salvo el factor reumatoide que fue positivo. Se hizo el diagnóstico clínico de un síndrome de Churg-Strauss. Una broncofibroscopia con biopsia de mucosa bronquial fue normal y una arteriografía renal mostró irregularidades en el calibre de las arterias intraparenquimatosas, con numerosos aneurismas en arterias interlobares y arcuatas. Por ello se desistió de efectuar una biopsia renal, por el riesgo de una hemorragia. En los días siguientes apareció artritis en hombros, caderas, codos y metacarpofalángicas y un nódulo subcutáneo frontal (el paciente no aceptó que se efectuara biopsia). El 24 de diciembre se adicionó ciclofosfamida (CCF) 2 mg/kg por vía endovenosa a la terapia en curso con metilprednisolona 1 mg/kg y nutrición parenteral. Dos días después sufrió una peritonitis aguda, encontrándose un infarto en el sigmoides, con una perforación de 1 cm de diámetro. Se efectuó una colostomía de Hartman, se redujo la dosis de esteroides y se suspendió la CCF. En el postoperatorio evolucionó con fiebre mantenida y eosinofilia en aumento, sin evidencias de una colección supurada intraabdominal en

tomografías repetidas, por lo que se reinició la terapia con CCF 100 mg/día y corticoides. La fiebre cayó rápidamente y mejoró el estado general, pudiendo retirarse la nutrición parenteral. Fue dado de alta el 25 de enero de 1985 con terapia inmunosupresora e hipotensores.

En los dos años siguientes, al reducir la dosis de PDN presentó reactivación del asma bronquial, eosinofilia, dolor abdominal sugerente de angina mesentérica y polineuritis múltiple en las cuatro extremidades. Se aumentó la dosis de PDN y CCF, obteniendo la desaparición de los síntomas. La hipertensión arterial se hizo severa, requiriendo para su control hasta 6 medicamentos. En octubre de 1985, se reconstruyó el tránsito intestinal y un año más tarde se suspendieron los esteroides, manteniendo la terapia con CCF 100 mg/día. Un año más tarde, septiembre de 1987, estando en tratamiento con CCF y cuatro hipotensores, la función renal era normal. Se perdió de los controles y reapareció seis años después (julio 1993) con una hemorragia cerebral frontoparietal derecha, asociada a una presión arterial de 200/160. El postoperatorio fue tórpido y, como secuelas, quedó con epilepsia y una hemiplejía izquierda espástica. Continuó los controles ambulatorios en los años siguientes, destacando un difícil control de la presión arterial, de su epilepsia y un deterioro lentamente progresivo de su función renal.

Ingresó a hemodiálisis crónica en febrero de 2002. Ocho meses más tarde fue hospitalizado por una reactivación de su asma bronquial que no respondió al uso de broncodilatadores y antibióticos. Tres baciloscopias fueron negativas. En ambas piernas había un exantema maculopapuloso purpúrico sugerente de una vasculitis cutánea. El hemograma mostró leucocitosis con 72% de eosinófilos (algunos vacuolados) y los ANCA fueron (+) 1/160, con un patrón perinuclear. Ello hizo plantear una reactivación de su vasculitis, por lo que se instauró PDN 1 mg/kg/día. Días después presentó hemoptisis abundante y en la radiografía de tórax aparecieron nuevos infiltrados. Un *scanner* de tórax mostró signos de fibrosis y bronquiectasias en ambos pulmones. La disnea empeoró, la hemoptisis se acentuó, apareció hipoxemia y el paciente sufrió una crisis de asfixia y paro cardiorrespiratorio. Fue reanimado y conectado a ventilación mecánica, evidenciándose un daño hepático y una rabiomólisis isquémica.

Se administró 500 mg endovenosos de CCF. En los días siguientes mejoró ostensiblemente y no se apreció ningún déficit neurológico adicional a los que ya tenía. Su acceso vascular para hemodiálisis se trombosó y se instaló un catéter transitorio. Fue dado de alta 11 días más tarde, en condiciones similares a su estado basal, con indicaciones de hospitalización una semana más tarde, para instalar un catéter tunelizado para uso crónico.

Siete días más tarde se internó con dicho objeto. A las horas de su admisión sufrió una hemorragia digestiva exsanguinante, secundaria a una úlcera pilórica, falleciendo minutos después de ingresar a la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

Este paciente, portador de una rinitis alérgica, debutó con asma bronquial a los 22 años, asociada a fiebre e hipereosinofilia de hasta $13.000 \times \text{mm}^3$. En los meses siguientes hubo compromiso multisistémico involucrando la piel, aparato digestivo, osteoarticular, renal, pulmonar, cardíaco, sistema nervioso periférico y las mucosas orofaríngea, nasal y auditiva. Una biopsia cutánea reveló una vasculitis leucocitoclástica y una arteriografía renal múltiples aneurismas. Todas estas manifestaciones son propias del SCS^{10,11}. En 1984 (año de debut de la enfermedad de este paciente), Lanham y cols establecieron como criterios diagnósticos del SCS a tres manifestaciones: asma, eosinofilia $>1.500 \text{ células/mm}^3$ y vasculitis de dos o más órganos¹². Este paciente cumplía ya los tres criterios. Más tarde, diferentes criterios han sido propuestos^{13,14}. En 1990 el Colegio Americano de Reumatología estableció seis criterios diagnósticos en pacientes con vasculitis documentada. La presencia de cuatro o más tiene una especificidad de 99,7%. Estos son: asma bronquial, eosinofilia ($>10\%$ del total de leucocitos), neuropatía periférica, infiltrados pulmonares transitorios, anomalías paranasales y una biopsia que contenga un vaso sanguíneo y acumulación extravascular de eosinófilos¹⁴. Este paciente tuvo cinco de los criterios exigidos. Si bien no contamos con una biopsia que certifique histológicamente el diagnóstico (la biopsia renal no se efectuó por el riesgo de romper un aneurisma

renal) y no se realizó la autopsia (la familia no la autorizó), creemos que el diagnóstico está clínicamente fundamentado.

El compromiso renal y los aneurismas vasculares son más frecuentes en la panarteritis nodosa que en el SCS, pero se ha descrito un síndrome de sobreposición en que existen elementos característicos de ambos cuadros, que no permiten clasificarlo específicamente en una de estas enfermedades¹⁵. La falla renal en el SCS es rara y ocurre en menos de 10% de los pacientes¹⁶.

El enfermo, que al inicio de su enfermedad tuvo una evolución tormentosa, con CCF y esteroides logró mantenerse asintomático, entrando la enfermedad en remisión. El gran problema residual fue una hipertensión arterial que requirió múltiples drogas para su control, probablemente por las secuelas intravasculares renales que dejó la vasculitis. Es posible que la hemorragia cerebral que sufrió seis años después de abandonar el tratamiento haya sido una complicación de la hipertensión arterial y no una reactivación de la vasculitis, ya que al momento de la complicación estaba previamente asintomático, no existía eosinofilia ni evidencias de inflamación en los exámenes de laboratorio. Posteriormente, el paciente continuó en control apreciándose deterioro de la función renal sin evidencias de reactivación de la vasculitis, llegando a la falla renal a los nueve años del accidente cerebrovascular.

A los ocho meses de su ingreso a hemodiálisis y transcurridos 18 años del inicio de su enfermedad, sufrió una reactivación de la vasculitis (la tercera en su evolución), con reaparición del asma bronquial, púrpura palpable, eosinofilia de 72% y aparición de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con un patrón perinuclear, como se ha descrito en 70% de los pacientes con SCS¹⁷. Días después presentó hemoptisis que evolucionó hasta una hemorragia pulmonar, con infiltrados pulmonares bilaterales, que lo llevó a un paro cardiorrespiratorio hipóxico. Es muy probable que la causa de la hemorragia pulmonar haya sido una capilaritis (hemorragia alveolar) secundaria a la reactivación del SCS, dado que a pesar de lo severo de su falla respiratoria, el uso de esteroides y de CCF logró revertir rápidamente su falla respiratoria hasta el punto

de poder egresar del hospital en sus condiciones basales, a los 11 días de la complicación. Si bien no es posible descartar que la hemorragia se haya originado en el sangrado de sus bronquiectasias, secuelas de la infección respiratoria sufrida durante la hemorragia cerebral o de su vasculitis, la rápida respuesta a la terapia inmunosupresora hace sugerente de que el origen de la hemorragia fue pulmonar. La capilaritis ha sido descrita también en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, artritis reumatoide, polimiositis, enfermedad de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, púrpura de Henoch-Schoenlein, crioglobulinemia, enfermedad de Behçet, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y el síndrome antifosfolípido¹⁷⁻²². La etiología de la úlcera pilórica que provocó su muerte no pudo establecerse dado que no se biopsió. Si bien ésta pudo ser secundaria a la reactivación de su vasculitis, es probable que sólo haya sido una úlcera de estrés, agravada por el empleo de corticoides. La causa de muerte gastrointestinal ha sido reportada en 7% de los pacientes con SCS¹⁵.

REFERENCIAS

1. CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277.
2. MANGER B, KRAPP F, GRAMATZI M, NUSSLEIN H, BURMESTER G, KRAULEDAT P ET AL. IgE-containing circulating immune complexes in Churg-Strauss vasculitis. *Scand J Immunol* 1985; 21: 369-73.
3. SCHMITT W, CSERNOCK E, KOBAYASHI S, KLINKENBORG A, REINHOLD-KELLER E, GROSS W. Churg-Strauss syndrome markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 445-52.
4. KUS J, BERGIN C, MILLER R, ONGLEY R, CHURG A, ENARSON D. Lymphocyte subpopulations in allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Chest* 1985; 87: 826-7.
5. FRANSEN C, STEGMAN C, KALLENBERG C, GANZ R, DE JONG P, HOORNTJE S ET AL. Antiproteinase 3 and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000; 57: 2195-206.
6. SAVAGE C. ANCA-associated renal vasculitis-Nephrology Forum. *Kidney Int* 2001; 60: 1614-27.
7. HELLMICH B, EHLERS S, CSERNOCK E, GROSS W. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S69-77.
8. WECHSLER M, GARPESTAD E, FLIER S, KOCHER O, WEILAND D, POLITO A ET AL. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-7.
9. KATSURA T, YOSHIDA F, TAKINISHI Y. The Churg-Strauss syndrome after pranlukast treatment in a patient not receiving corticosteroids. *Ann Intern Med* 2003; 139: 386-7.
10. GUILLEVIN L, LHOTE F, GAYRAUD M, COHEN P, JARROUSSE B, LORTHORALY ET AL. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75: 17-28.
11. ABRIL A, CALAMIA K, COHEN M. The Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 106-14.
12. LANHAM J, ELKON K, PUSEY C, HUGHES G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
13. JENNETTE J, FALK R, ANDRASSY K, BACON P, CHURG J, GROSS W ET AL. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
14. MASI A, HUNTER G, LIE J, MICHEL B, BLOCH D, AREND W ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
15. CUPPS T, FAUCI A. Systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group. En: *The vasculitides*. Vol XXI in the series: *Major problems in internal medicine*. W. B. Saunders company 1981: 26-49.

16. CLULLERBUCK E, EVANS D, PUSEY C. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 161-7.
17. KEOGH K, SPECKS U. Churg-Strauss syndrome. Clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
18. COLLARD H, SCHWARZ M. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25: 583-92.
19. SCHWARZ M, BROWN K. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55: 502-10.
20. DE LASSENCE A, FLEURY-FEITH J, ESCUDIER E, BEAUNE J, BERNAUDIN J, CORDONNIER C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 157-63.
21. FRANKS T, KOSS M. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 430-5.
22. GAUDIN P, ASKIN F, FALK R, JENNETTE J. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for antiproteinase 3 and anti-mieloperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 7-16.