

Síndrome de Churg-Strauss asociado al uso de antileucotrienos

Churg Strauss syndrome associated with antileukotriene drugs

Eduardo David Poletti,* Priscilla Zepeda-López,**
Mario Chávez,*** Luis Muñoz-Fernández****

* Internista dermatólogo, FACP; profesor de prácticas clínicas de medicina interna y dermatología del Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes; profesor de propedéutica clínica de la Universidad Cuauhtémoc, campus Aguascalientes;

**Residente de medicina interna del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes;

***Internista reumatólogo, adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes;

****Jefe del servicio de anatomía patológica del Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes

Resumen

Se trata de un paciente masculino adulto con antecedentes de rinoconjuntivitis y asma bronquial desde la infancia. Desarrolló un evento agudo con fiebre, tos, disnea y extensas úlceras cutáneas en miembros inferiores. El conjunto sindromático clínico colateral y las diversas alteraciones de laboratorio y gabinete (eosinofilia sanguínea, vasculitis eosinófila pulmonar, p-ANCA y alteraciones radiológicas pulmonares, entre otras), junto con el antecedente de medicación reciente con antileucotrienos (montelukast), permitieron establecer el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss, precipitado por la disminución en su tratamiento de base con esteroides.

Palabras clave: SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS, EOSINOFILIA, VASCULITIS

Abstract

Adult male patient with rhinoconjunctivitis and asthma since childhood, who developed an acute event with fever, cough, dyspnea and extensive cutaneous ulcers in lower extremities. The collateral clinical manifestations and diverse findings (eosinophilia, pulmonary eosinophilic vasculitis, p-ANCA, pulmonary radiographic abnormalities, among others) combined with recent administration of antileukotriene drugs (montelukast), established diagnosis of Churg Strauss syndrome, which was precipitated by lowering of his customary steroid treatment.

Keywords: CHURG-STRAUSS SYNDROME, EOSINOPHILIA, VASCULITIS

Paciente masculino de 39 años de edad, originario y residente en Dolores Hidalgo, Guanajuato, México.

Antecedentes e historia familiares: positivos para asma bronquial en un primo paterno, en primer orden.

AP no P: labora como programador analista de sistemas. Reconoce sedentarismo acentuado diario. Dieta no balanceada, abundante en glúcidos y grasas de origen animal. Negó tabaquismo, alcoholismo o uso de drogas recreativas.

Antecedentes quirúrgicos: hernioplastia inguinal bilateral en la infancia. Negó transfusionales o de automedicación con medicina homeopática, herbolaria o medicina alternativa.

APP: Rinosinusitis alérgica desde los 7 años y asma bronquial desde los 12 años, persistente y controlada, hasta antes de su padecimiento actual, con prednisona, a razón de 7.5 mg con días alternos y dosis variables hasta un máximo de 30 mg, además de 100 µg de salmeterol y 1 000 µg de fluticasona, aerolizados dos veces al día, con buen control clínico y una espirometría dentro del margen de referencia. Tuvo agudización de broncoespasmo seis meses antes, por lo que requirió tratamiento con 30 mg/día de prednisona durante ocho días, con lo cual presentó resolución clínica y normalización de la espirometría de control.

Correspondencia:

Dr. Eduardo David Poletti
Profesor de prácticas clínicas de Medicina Interna y Dermatología del Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes
Correo electrónico: drpoletti@dermanorte.com.mx

Padecimiento actual: se encuentra en buen control ambulatorio de su padecer bronquial. Refirió febrícula, tos productiva con expectoración mucoverdosa, no hemoptoica, con sibilantes audíbles y despertares nocturnos, desde hacía 12 días, por lo que se prescribió montelukast (10 mg/día) y levofloxacina (500 mg/día). Presentó mejoría clínica a la semana. Su médico recomendó un máximo de 5 mg de prednisona por día durante el evento respiratorio.

Tres días después, la tos se agravó en frecuencia e iniciaron escalofríos, fiebre sin cuantificar continua, disnea de grandes esfuerzos, mioartralgias difusas y lesiones diseminadas en la piel de ambas extremidades inferiores, en forma de placas equimóticas más evidentes en ambas piernas. Después, a la persistencia de esa sintomatología, se adicionaron debilidad de ambos miembros inferiores, desde los muslos, dolor urente hasta ambas plantas de pies y aparición de puntillero negruzco y múltiples ampollas, en zonas de equimosis previas; dicha afección cutánea evolucionó hacia ulceración y hemorragia espontánea en los siguientes días. Ya en esas condiciones se solicitó la interconsulta dermatológica.

En la exploración física destacó fiebre de 38.6° C, biotipo endomórfico. Perímetro abdominal de 117 cm, pulso de 84 × min, TA de 135/95 mmHg, frecuencia respiratoria de 24 × min y peso de 114 kg.

La dermatosis se diseminó a ambas extremidades inferiores, por ambas caras anteroposteriores, sobre todo hacia tercios medios e inferiores, bilateral y simétrica. Piel live-doide, con numerosas úlceras de diversos tamaños, de diámetros de 0.5 cm hasta 4 cm, las mayores; muchas de ellas son coalescentes, bien delimitadas, socavadas, de bordes violáceos netos, cortados a pico, de fondo sucio, y algunas

con trasudación y exudación de color amarillo-sanguinolento (figuras 1 y 2).

Datos relevantes en el resto de la exploración física: disminución del murmullo vesicular en campo pulmonar derecho, con maniobras de amplexión y amplexación limitadas de forma bilateral. Estertores subcrepitantes derechos y estertores sibilantes en dorso medio, en ambas fases respiratorias. Dolor en la movilización de los miembros inferiores; se percibió déficit sensitivo motor en ambos territorios perineos y soleos. El resto de la exploración física fue normal: corazón, abdomen, sistema nervioso y ganglios.

Hallazgos de laboratorio y gabinete: La biometría hemática fue hemoglobina, 12.4 g/l; leucocitos, 10 200/mm³, con 2 095/mm³ (22 %) de eosinófilos; plaquetas, 453 000/mm³; IgE de 228 KU/l (valor de referencia < 104 KU/l); creatinina, 1.7; urea, 47; VSG, 35 mm/h; TGP, 34; TGO, 41; CPK, 45; albúmina, 3.3 g/l; p-ANCA/anti-MPO, positivos (índice = 16). En orina se apreciaron 26 eritrocitos/ml y 30 mg proteínas/dl; cilindros hialinos y granulosos. Dio negativo en la prueba de PPD, baciloscopias seriadas y cultivo de esputo, así como en serologías para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), factor reumatoide, aldolasa y anticuerpos antinucleares (ANA).

La radiografía de tórax mostró discretos infiltrados alveolares bilaterales, intersticiales y reticulonodulares, mal definidos y bilaterales, y dos nódulos cavitados en pulmón derecho, sin derrame pleural ni adenopatías.

La biopsia cutánea evidenció, inmediatamente debajo de la dermis, un denso infiltrado inflamatorio constituido por polimorfonucleares con abundantes eosinófilos, focos de degranulación eosinofila y edema endotelial, y necrosis fibrinoide (figuras 3 y 4).



Fotografía 1. Úlceras múltiples en ambas caras de las dos extremidades inferiores, bien delimitadas, socavadas, de bordes violáceos netos, cortados a pico, de fondo sucio, propias de este caso de Churg-Strauss.



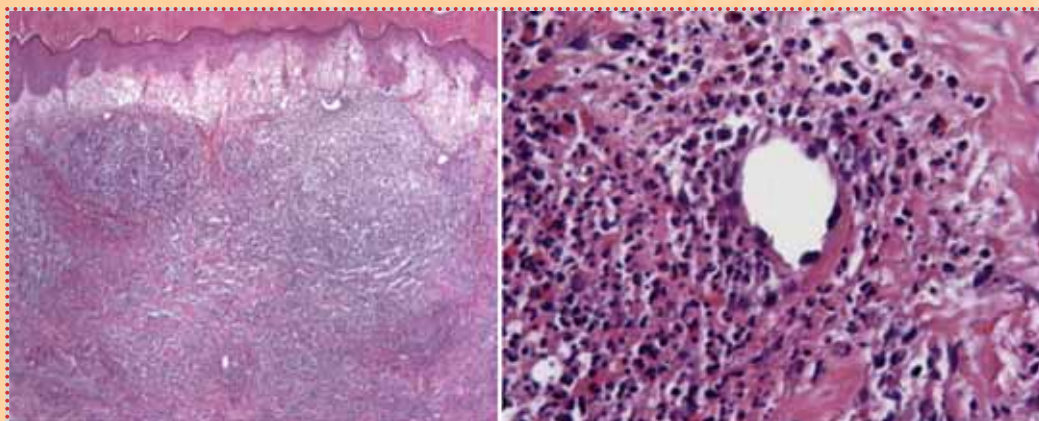
Fotografía 2. Con detalle, obsérvese el fondo grisáceo, amarillento y/o negruzco, con esfacelo y exudados costrosos. Nula tendencia a re-epitelización.

Lavado broncoalveolar, cepillado y biopsia broquial: trombos de fibrina ocluyen capilares pulmonares en el septo interalveolar, y hay agregados de fibrina con abundantes eosinófilos adheridos al septo, necrosis fibrinoide de la pared capilar, neutrófilos y cariorrexis en el intersticio, eritrocitos y hemosiderina. Los cultivos bacterianos, virales, fúngicos y tinciones para *P. jirovecii*, así como cultivos de expectoración y úlceras de piernas, resultaron negativos para bacterias, hongos o virus.

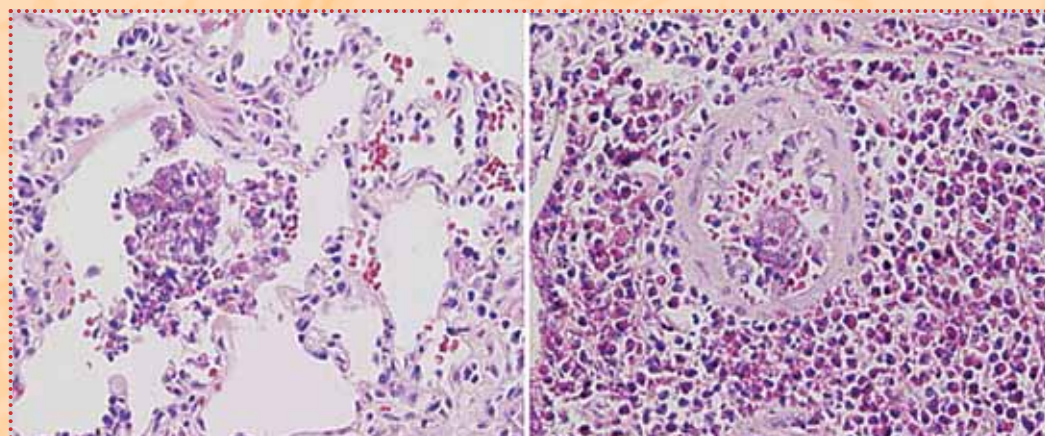
Plan terapéutico y evolución: Se suspendió el tratamiento con montelukast y se prescribió metilprednisolona, en bolos diarios, en dosis de 0.5 mg/kg peso/día (se administró un

total de cinco bolos), paracetamol con tramadol, pentoxifilina IV, 400 mg cada seis horas, y tratamiento tópico con syndets y alginatos, con lo que desapareció rápidamente la sintomatología y tendieron a normalizarse la biometría hemática, la IgE y la radiografía de tórax, pero las úlceras se mostraron más coalescentes, exudativas y de mayor profundidad. El paciente solicitó su traslado a una institución de seguridad social.

Comentarios del caso: el paciente desarrolló todo el cortejo sindromático de Churg-Strauss (SCS), como vasculitis sistémica caracterizada por vasculitis de pequeño a mediano vaso, granulomas extravasculares e hipereosinofilia, tal



Fotografía 3. Biopsias de piel que, con diversos aumentos, mostraron afección de arterias de calibres pequeño y mediano, con infiltrados perivascuales de predominio eosinofílico, necrosis fibrinoide endotelial y granulomas.



Fotografía 4. En el muestreo bronquial se observaron datos sugestivos de Churg-Strauss, como trombos de fibrina que ocluyen capilares pulmonares en el septo interalveolar, fibrina con abundantes eosinófilos adheridos al septo, necrosis fibrinoide de pared, neutrófilos y cariorrexis en el intersticio, eritrocitos y hemosiderina.

como ocurre en pacientes con asma y rinitis alérgica previas.¹⁻⁴ Aunque hay casos esporádicos en los que puede no presentarse de forma completa una asociación con asma,⁵ desde que se describió este síndrome por primera vez, en 1951, por Jacob Churg y Lotte Strauss, es una enfermedad relacionada pero con rasgos distintos a la panarteritis nodosa (PAN).⁶ La presencia de granulomas, la ausencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B y su asociación con ANCA la diferencian de la PAN clásica.⁷ El SCS es una inflamación granulomatosa eosinófila del aparato respiratorio y con severa vasculitis eosinofílica necrosante de medianos y pequeños vasos asociada a asma y eosinofilia, que suele afectar a pacientes asmáticos.⁸ No existen

pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico del síndrome de Churg-Strauss, aunque la eosinofilia periférica ($5-10 \times 10$ eosinófilos/l) con cifras de eosinófilos de 5 000/l a 10 000/l es el hallazgo más característico.

En ocasiones, esa eosinofilia sanguínea se reduce con corticosteroides y permanece elevada en el nivel tisular.⁹ Hace poco se describió SCS también como vasculitis muy asociada a una enfermedad atópica, en la que la activación de linfocitos Th2 deparan el inicio de dermatitis atópica por la producción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, y acúmulo subsecuente de células mastocíticas, basófilos y, sobre todo, eosinófilos.¹⁰ Al igual que la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangéitis microscópica (PAM), y con la forma

limitada renal de esta última, la glomerulonefritis necrosante extracapilar pauci-inmune, se agrupan en la denominación “vasculitis asociadas a ANCA”, consensada en la Conferencia de Chapell Hill.¹¹ En el pulmón se evidencia una vasculitis necrosante y áreas que remedan neumonía eosinofílica. Las lesiones extrapulmonares son más frecuentes en tracto gastrointestinal, bazo, corazón y riñón. Las lesiones cutáneas y subcutáneas, llamadas “granulomas de Churg-Strauss”, tienen poca especificidad, pues 50% de los casos ocurre en otras enfermedades sistémicas.³

Esa fase vasculítica aparece con mayor frecuencia en la tercera-cuarta décadas de vida, con más frecuencia en hombres (2:1), y cursa con manifestaciones múltiples de vasculitis sistémica, como mononeuritis múltiple o polineuropatía, que tuvo este caso.¹²

Las lesiones cutáneas están presentes en 40 a 70% de los pacientes, e indican vasculitis de pequeño vaso. Son similares a PAN pero más frecuentes: púrpura petequial, lesiones isquémicas distales, *livedo reticularis* y nódulos subcutáneos.¹³ Estos nódulos son la lesión cutánea más característica del SCS, aunque no patognomónica, y suelen presentarse en extremidades (como en nuestro caso) y piel cabelluda.⁶

La comunicación mundial más reciente, que detalla su frecuencia en nuestro medio, confirma que SCS es más bien un síndrome raro.¹⁴

Otros hallazgos inespecíficos de laboratorio son anemia, marcada elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis y aumento de IgE, que suele correlacionarse con las fases de actividad de la enfermedad.^{2,3,8} Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR, suelen estar aumentados, y en la biometría hemática encontramos anemia normocítica-normocrómica y leucocitosis.^{6,15}

Los ANCA están presentes en 50% de los casos.^{1,2,16} Estudios previos con series más pequeñas de casos encontraban mayores porcentajes.¹⁷

La mayoría de los casos presentan un patrón perinuclear dirigido contra mieloperoxidasa p-ANCA anti-MPO, aunque también se encuentra el patrón citoplasmático. Los anticuerpos de anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) con que se confirma el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener son positivos en cerca de 50% de los pacientes.^{2,6,7}

Los c-ANCA (anti PR3-ELISA) son buenos marcadores para la granulomatosis de Wegener (GW), mientras que los p-ANCA (antimieloperoxidasa-ELISA) lo son para poliangeítis microscópica (PM) y SCS.^{4,17}

Este caso planteó considerar diferentes causas de disnea, como enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión

pulmonar, serositis (pleuritis, pericarditis), bronquiolitis obliterante, neumonitis intersticial aguda o hemorragia pulmonar asociada a vasculitis.³ Se demostró fehacientemente que todo se debía a vasculitis eosinofílica pulmonar.

A mediados de los noventa se describieron casos de SCS secundarios a antileucotrienos en pacientes asmáticos cortico-dependientes tratados con antagonistas selectivos del receptor de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast).¹⁸ Los primeros casos descritos se relacionaban con pranlukast o zafirlukast.¹⁹⁻²¹

Los estudios sugieren que una relación con la suspensión o reducción de la dosis de corticosteroides facilitada por estos fármacos es lo que desenmascara el SCS subyacente, más que un efecto secundario de estos fármacos.²²

También se han descrito casos similares en pacientes en los que se pueden retirar los glucocorticoides orales gracias a glucocorticoides inhalados.¹⁸ El caso que describimos coincidió con un descenso en la dosis oral que el enfermo recibía, junto con el montelukast, tal como describieron Wechsler *et al*, desde 2000.²³

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa, que impide la formación de cisteinil-leucotrienos, potentes sustancias inflamatorias implicadas en la patogenia del asma.²⁴

Se menciona asimismo la posibilidad de que la inhibición de la 5-lipooxigenasa genere hiperproducción exagerada de leucotrieno B₄ (LTB₄), que tiene un potente poder quimiotáctico sobre eosinófilos y neutrófilos.^{18,19,24}

Podría desencadenarse por un desequilibrio en las concentraciones de leucotrienos, lo que a su vez provocaría un incremento del LTB₄ circulante, importante factor quimiotáctico para los eosinófilos.¹⁸

Algunos fármacos pueden causar vasculitis asociadas a ANCA (fármacos anti-tiroideos, como propiltiouracilo, etimazol o carbimazol). Su mecanismo patogénico se desconoce, pero parece multifactorial.²⁵ Estos pacientes tendrán una presentación clínica, pruebas de laboratorio y hallazgos patológicos iguales a las formas idiopáticas. La mayoría de las vasculitis asociadas a ANCA inducidas por fármacos se asocia al patrón p-ANCA anti-MPO,²⁶ por lo que también se investigó como diferencial de este caso de SCS.

Referencias

1. Provost TT, Flynn JA. “Cutaneous medicine”. *Cutaneous manifestations of systemic disease*. 1ª. ed. Hamilton, BC Decker. 2001; 173-204.
2. Vera-L O, Halabe-Cherem J, Poletti-Vázquez ED, Galarza-Delgado DA *et al*. *Vasculitis*. 1a. ed. México, Alfíl. 2005; 189-200.

3. Sneller MC, Langford CA, Fauci AS. "Síndromes de las vasculitis". En Harrison, *Principios de medicina interna*. 16a. ed. Barcelona, McGraw-Hill. 2005; 2203-2215.
4. Wolf, K. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist AS, Paller DJ, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7a. ed. Nueva York, McGraw-Hill Medical. 2008; 355-361.
5. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, Nakayama H. "Churg-Strauss syndrome: Report of a case without preexisting asthma". *J Dermatol* 1992; 19:40-47.
6. Sontheimer RD, Provost TT. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. 2a. ed. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins. 2004; 159-196.
7. Csernok E, Gross WL. "Primary vasculitides and vasculitis confined to skin: clinical features and new pathogenic aspects". *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 427-436.
8. Noth I, Streck ME, Leff AR. "Churg-Strauss syndrome". *Lancet* 2003; 361: 587-594.
9. 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: 65-81.
10. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. "Disease of the month: The Churg-Strauss syndrome". *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2048-2055.
11. Sorensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. "A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: Evaluation of the Chapel Hill nomenclature". *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 478-482.
12. Schwartz RA, Churg J. "Churg-Strauss syndrome". *Br J Dermatol* 1992; 127: 199-204.
13. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. "Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: A clinicopathologic correlation". *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
14. Ruelas Villavicencio AL, López-Tintos B, Orozco-Topete R. "Cutaneous vasculitis: Etiologic associations and histological findings in a series of Hispanic patients". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2, supl. 2): AB97.
15. Chen KR, Su WP, Pittelkow MR, Leiferman KM. "Eosinophilic vasculitis syndrome: Recurrent cutaneous eosinophilic necrotizing vasculitis". *Semin Dermatol* 1995; 14: 106-110.
16. Callen JP, Jorizzo J, Bologna J, Piette WW, Zane JJ. *Dermatological signs of internal medicine*, 3a. ed. Filadelfia, Saunders. 2003; 343-351.
17. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP *et al.* *Dermatology*, 2a. ed. Londres, Mosby-Elsevier. 2008; 310-311.
18. Jaworsky C. "Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: An association with relevance to dermatopathology?" *J Cutan Pathol* 2008; 35: 611-613.
19. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR *et al.* "Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast". *J Am Med Assoc* 1998; 279: 455.
20. Green RL, Vayonis AG. "Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment". *Lancet* 1999; 353: 725.
21. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T *et al.* "Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic treated with pranlukast". *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 534.
22. Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. "Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA)". *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1769.
23. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, *et al.* "Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma". *Chest* 2000; 117: 708.
24. Henderson WR, Jr. "The role of leukotrienes in inflammation". *Ann Intern Med* 1994; 121: 684.
25. Seo P, Stone JH. "The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides". *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
26. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC *et al.* "Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis". *Ann Intern Med* 2005; 143: 621-631.

La revista Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica (DCMQ) extiende una especial y sentida felicitación al Doctor Eduardo David Poletti Vázquez por su reciente aceptación como miembro numerario del área de Dermatología del departamento de Medicina, de la Academia Nacional de Medicina de México A.C.

Le reiteramos nuestro más profundo y sincero reconocimiento tanto por su labor médica y su contribución al desarrollo de la medicina mexicana, como por su valiosa participación en la revista y su apreciable amistad.

Atentamente
Consejo Editorial Revista Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica

DR. JORGE OCAMPO
DR. JOSÉ SILVA SIWADY
DR. ROBERTO ARENAS