



Vasculitis retiniana y glomerulonefritis extracapilar pauci inmune como manifestaciones de inicio en el síndrome de Churg Strauss ANCA negativo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Juan Carlos Hernández Santos,* Aurora Garzón García,** Angélica Solano Ramírez,* José Arturo Varela Gutiérrez***

RESUMEN

La participación renal en el síndrome de Churg Strauss se ha descrito en 16% de los pacientes. La afectación túbulo-intersticial es la forma más frecuente de presentación (89%) junto con la glomerulonefritis focal y segmentaria, y rápidamente progresiva de formas raras (5%). De los pacientes con daño renal, 1% son seronegativos a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos séricos (ANCA). La glomerulonefritis rápidamente progresiva de carácter pauci inmune se manifiesta como nefritis activa y pérdida rápida y progresiva en días o meses de la función renal, por eso casi siempre se requiere terapia sustitutiva. El pronóstico es incierto y está condicionado por la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Se comunica el caso de un paciente con síndrome de Churg Strauss que inició con alteraciones visuales y de la función renal, que se documentó como vasculitis retiniana y glomerulonefritis rápidamente progresiva ANCA negativos, que tuvo mala respuesta al esquema inmunosupresor con esteroide y agentes biológicos.

Palabras clave: Churg Strauss, glomerulonefritis.

ABSTRACT

The renal failure in the Churg Strauss syndrome has been described in the 16% of the patients, finding the tubulo-interstitial way as the most common (89%) and the focal and segmentary glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis as unusual ways (5%). From the patients with renal failure, the 1% doesn't present positive antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens (ANCA). The glomerulonephritis fast progressive pauci immune type is presented by the active nephritis and quick and progressive loss in days or months of the kidney function, indeed require substitute therapy. The prognosis is uncertain and it's based and the answer to the immunosuppressor treatment. We present a case about a patient with Churg-Strauss syndrome that appeared with visual affection and renal failure, showing retinal vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis, negative ANCAs that had a bad response to the immunosuppressor schema whit steroids and biological agents.

Key words: Churg Strauss, glomerulonephritis.

- * Residente del segundo año de Medicina Interna.
- ** Estudiante del octavo cuatrimestre de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue.
- *** Jefe del servicio de Nefrología.
Hospital de Especialidades del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Puebla, Pue.

Recibido: 11 de junio, 2009. Aceptado: octubre, 2009.
Este artículo debe citarse como: Hernández-Santos JC, Garzón-García A, Solano-Ramírez A, Varela Gutiérrez JA. Vasculitis retiniana y glomerulonefritis extracapilar pauci inmune como manifestaciones de inicio en el síndrome de Churg Strauss ANCA negativo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2010;26(1):70-74.

La versión completa también está disponible en:
www.nietoeditores.com.mx

Paciente masculino de 17 años de edad, que acudió al servicio de Urgencias debido a tos en accesos de 30 días de evolución, no cianosante, no emetizante, con esputo hialino; edema progresivo en los miembros pélvicos de 15 días de evolución y visión borrosa con disminución progresiva de la agudeza visual bilateral de 48 horas de duración. Quince días antes de su ingreso al hospital, el paciente fue tratado con 10 mg de prednisona al día y budesonida cada 12 horas por el cuadro respiratorio, sin mejoría clínica. En los antecedentes destacó que era hijo de madre lúpica con un solo riñón, múltiples parejas sexuales, consumo de marihuana durante los últimos tres años; alérgico al chocolate, fresas y penicilina; asma inter-

mitente desde los seis años de edad, en tratamiento durante el último año con salmeterol-fluticasona y montelukast; gastritis crónica multitratada con reporte histológico de biopsia gástrica endoscópica realizada dos años antes, que informó infiltrado inflamatorio crónico de la mucosa y áreas aisladas de necrosis en la submucosa, con microgranulomas perivasculares.

La exploración física al ingreso reveló: tensión arterial de 180/100 mmHg, temperatura de 37°C, hemorragia subconjuntival bilateral, agudeza visual corregida: 20/30 para el ojo derecho y 20/40 para el ojo izquierdo; palidez de tegumentos, hidratado y con la faringe ligeramente hipérémica. En las áreas pulmonares se le escuchó murmullo vesicular normal y los ruidos cardíacos eran ritmicos y de intensidad normal. La exploración física abdominal resultó normal. Las extremidades tenían fuerza muscular disminuida en los miembros inferiores (4/5) y edema importante hasta el tercio proximal del fémur. El llenado capilar era de dos segundos.

Los exámenes de laboratorio mostraron: velocidad de sedimentación globular aumentada (58 mm/hora), proteína C reactiva aumentada (3.88 mg/dL), anemia de 6.8 gramos normocítica normocrómica, hiperpotasiemia (7.2 mmol/L), acidosis metabólica compensada e insuficiencia renal de patrón intrínseco, con depuración de creatinina calculada en 6 mL por minuto, relación BUN-creatinina de 13 y FENa de 0.02%. El examen general de orina con pH alcalino, hipostenúrico, con proteinuria en rangos nefróticos, eritrocituria, glucosuria, cilindros granulosos y leucocitarios. En la radiografía de tórax se encontró cardiomegalia global grado II con patrón reticular parahiliar bilateral no confluyente. (Figura 1)

El paciente se ingresó al servicio de Medicina Interna para iniciar su estudio con el diagnóstico de síndrome urémico. Se le trató la hiperpotasiemia con heparina de bajo peso molecular profiláctica y doble esquema antihipertensivo con ARA II e IECA.

En el ultrasonido los riñones se encontraron normales con relación córtico-medular conservada. Debido a la sospecha de un proceso autoinmunitario se solicitó un perfil inmunológico, en el que se encontraron concentraciones elevadas de IgE sérica con niveles de complemento normales; las pruebas para VIH 1 y 2, hepatitis B y C resultaron negativas. Los pacientes fueron valorados por médicos del servicio de Oftalmología y reportaron fondos de ojo con edema macular, disminución importante



Figura 1. Radiografía de tórax. Evidencia de ocupación intersticial reticular difusa con cardiomegalia.

del flujo arterial de la retina probablemente secundario a vasculitis, con infiltrado perivascular y zonas hemorrágicas focales múltiples por lo que recibió fotocoagulación. (Figura 3) En el ecocardiograma transtorácico simple se encontró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con índice de masa 176 g/m², HAP moderada con PSAP de 43 mmHg, dilatación de cavidades derechas con AD de 45 mm, VD de 37 mm y válvula aórtica trivalva con raíz de 27 mm, con gradiente máximo de 6 mmHg sin insuficiencia. (Figura 2)

La evolución del paciente fue tórpida; al segundo día de su ingreso continuó con disminución de la agudeza visual y de los volúmenes urinarios. Debido a la anuria y el descontrol de la tensión arterial se aumentó la dosis

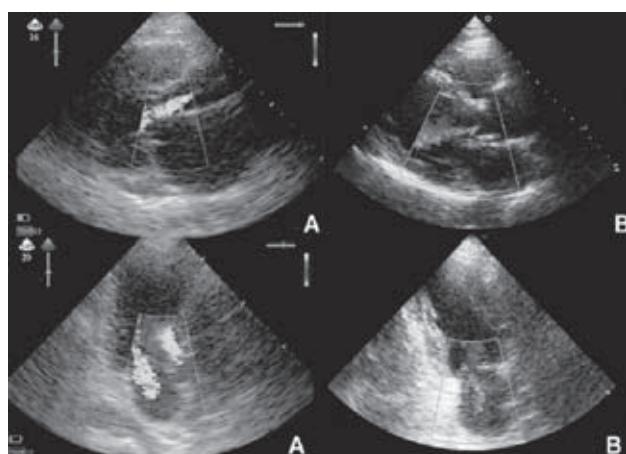


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. Evidencia de dilatación del hemicardio derecho con hipertensión pulmonar.

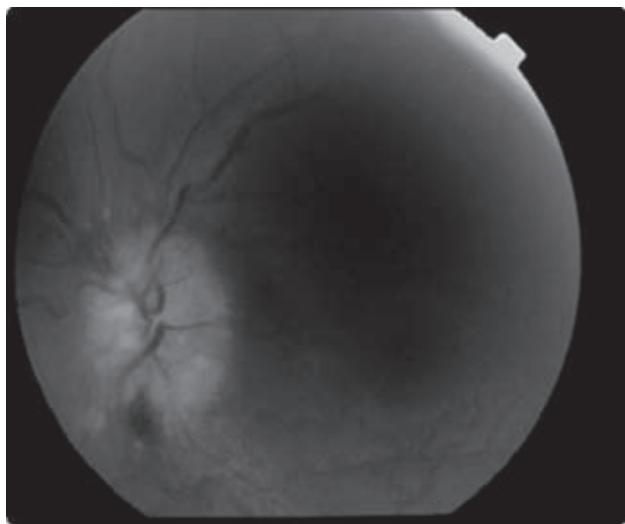


Figura 3. Fondo de ojo. Evidencia de vasculitis retiniana por engrosamientos vasculares.

de antihipertensivos, y se agregó un alfabloqueador; se inició la infusión de furosemida a 10 mg por hora y se ingresó a hemodiálisis de urgencia. Ante la sospecha de vasculitis de Churg Strauss y con la finalidad de descartar diagnósticos diferenciales (síndrome de Loeffler, granulomatosis de Wegener, vasculitis por hipersensibilidad y lupus eritematoso sistémico) se realizó la siguiente determinación serológica: anti cardiolipina, antígeno de cardiolipina, ANCAS, ANTI SSA, ANTI SSB, ANTI SMITH y ANTI NRPN que resultaron negativos. Se realizó TAC de tórax, que no mostró en el parénquima pulmonar lesiones focales ni derrame, la de los senos paranasales resultó normal, sin evidencia de lesiones granulomatosas. Luego de obtener la serología negativa, con estudios de imagen no concluyentes y continuar la sospecha de un proceso vascular autoinmunitario, al tercer día se realizó una biopsia renal y al quinto día se inició la administración de metilprednisolona, un gramo cada 24 horas durante tres días y, posteriormente, ciclofosfamida en dosis única (1 gramo). Hubo cambios después del inicio de la inmunoterapia, los volúmenes urinarios aumentaron y se mantuvieron en 0.3 mililitros/kilo/hora con mejor control de las cifras tensionales, lo que permitió la disminución de la dosis de antihipertensivos. A cinco días de iniciada la inmunoterapia y sin obtener mejoría en las manifestaciones oftalmológicas, se le aplicó triamcinolona intraocular, con mejoría bilateral a las 48 horas de su aplicación, la que se mantiene hasta la actualidad.

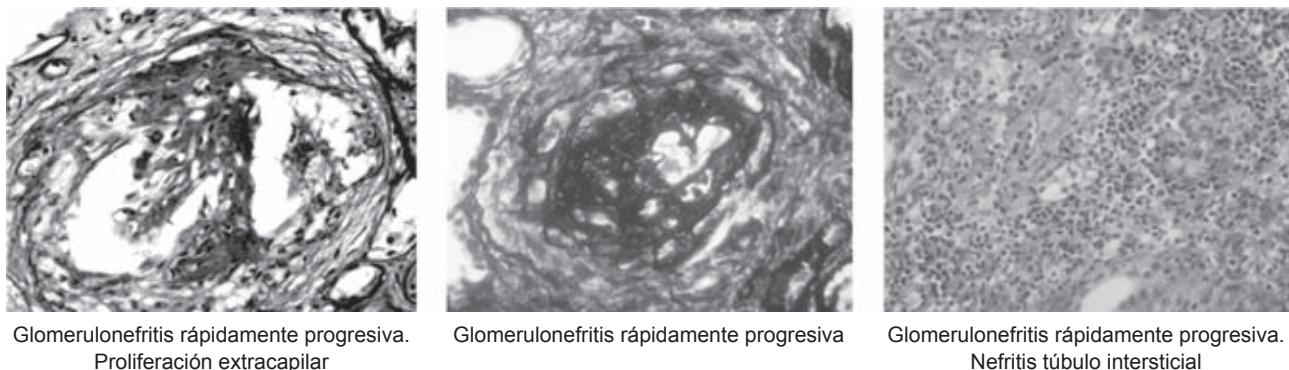
En la biopsia renal se identificaron 10 glomérulos, seis medias lunas celulares y una media luna fibrosa. Los penachos glomerulares se encontraron colapsados, con atrofia tubular en 35% de la biopsia y fibrosis intersticial en 10%. Además, existió infiltrado intersticial moderado de linfocitos maduros con inmunofluorescencia negativa. Concluyó en glomerulonefritis rápidamente progresiva. (Figura 4)

El paciente se dio de alta del hospital por la mejoría con la dosis de 50 mg de prednisona por vía oral cada 24 h, losartan 50 mg también por vía oral cada 12 h, amlodipino 5 mg vía oral cada 24 h, sesiones de hemodiálisis cada tercer día, y dosis mensual de ciclofosfamida.

La evolución a los tres meses del egreso del hospital fue tórpida, a pesar de continuar con la inmunoterapia que inicialmente le había sido útil; persistió con deterioro de la función renal manifestado por proteinuria en rangos no nefróticos (1.5 gramos al día), hipostenuria y cilindruria con disminución lenta y progresiva de los volúmenes urinarios y ganancia interdialítica alta; continuó con descontrol de la tensión arterial pero sin volver a tener alteraciones oftálmicas, pulmonares ni gastrointestinales, por lo que se decidió iniciar el tratamiento con rituximab semanal (500 mg/SCT) durante seis ciclos más, sin respuesta favorable. En la actualidad, el paciente está en programa de diálisis peritoneal en protocolo para trasplante renal.

DISCUSIÓN

La incidencia del síndrome de Churg Strauss es difícil de estimar por su baja frecuencia y porque la mayor parte de la bibliografía está constituida por reportes de casos. Constituye 2% de todas las vasculitis en el Registro de Estudio de las Vasculitis que sirvió de base al Subcomité de Clasificación de Vasculitis del American College of Rheumatology. El diagnóstico implica una serie de consideraciones especiales. La utilidad de la eosinofilia como marcador que típicamente ha caracterizado a la enfermedad para realizar el diagnóstico, como lo establece el American College of Rheumatology es limitado y su ausencia no excluye la enfermedad, como sucede en pacientes que reciben glucocorticoides como terapia al momento del diagnóstico, puesto que ésta puede modificar las concentraciones séricas de eosinófilos normalizándolos; además, a pesar de que la bibliografía reporta que más de 95% de los pacientes tienen ANCAS positivos, en la mayoría de los casos de



Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
Proliferación extracapilar

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
Nefritis túbulos intersticial

Figura 4. Biopsia renal.

patrón perinuclear, pero su ausencia tampoco condiciona la existencia de enfermedad e incluso, actualmente se conoce con base en múltiples estudios prospectivos que su ausencia les confiere un peor pronóstico.

En este paciente, el diagnóstico de Churg-Strauss se estableció con base en las consideraciones diagnósticas de Finan y Lahman: antecedentes de asma, vasculitis en más de dos órganos extrapulmonares (retina y riñón) y microgranulomas extravasculares (antecedente gástrico por reporte histopatológico).

La vasculitis de Churg-Strauss suele ser leve y progresiva. La afectación renal es fundamentalmente intersticial, aunque están descritos casos de glomerulonefritis. En el caso que aquí se reporta, además de las manifestaciones oftálmicas y la afectación túbulos-intersticial, la agresividad de la vasculitis a nivel glomerular (similar a Wegener y poliangeítis microscópica) acelera el deterioro de la función renal, empeorando su pronóstico.

La edad avanzada, la hipertensión arterial, proteinuria o deterioro de la función renal al inicio del diagnóstico son factores de riesgo para insuficiencia renal crónica y necesidad de tratamiento sustitutivo. El tratamiento con esteroides ha mejorado significativamente el curso y el pronóstico de la vasculitis de Churg-Strauss. La remisión clínica se alcanza en 90% de quienes no tienen afectación renal, de los que 25% tiene recidivas que, generalmente, están asociadas con disminución en la dosis de corticoesteroides y se acompaña de aumento de la eosinofilia sérica. Para determinar el mal pronóstico de esta enfermedad se han establecido cinco criterios: creatinina mayor de 1.5 mg/dL, afectación gastrointestinal, cardiaca, del sistema nervioso y proteinuria mayor de 1 g al día; sin ninguno de estos parámetros la mortalidad a los cinco años es

de 5-11%, con un factor de 25.9% y con más de dos de 45.9%. El tratamiento suele iniciarse con dosis de 1 g de corticoesteroides al día en tres dosis y ciclofosfamida (10 mg/kg/7-14 días para continuar con 0.6 g/m²/mes). Si la respuesta es completa a los 6-12 meses se puede cambiar a tratamiento de mantenimiento con azatioprina 2 mg/kg/día y si la respuesta es parcial se continuará con 500 mg de ciclofosfamida al mes. La plasmaféresis, inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales no parecen aportar ventajas con el tratamiento con corticoesteroides e inmunosupresores.

Después de conocer el resultado histológico de la biopsia renal se vislumbró un pronóstico incierto para la función renal. Se considera que ante un paciente con manifestaciones clínicas y serológicas atípicas, con insuficiencia renal aguda sin datos histológicos que traduzcan cronicidad o baja reserva funcional y en el que se espera una pobre respuesta al tratamiento inmunosupresor por la seronegatividad a ANCAs, el tratamiento debe ser más agresivo y con menor tiempo en la espera de respuesta. Se evaluó al paciente a los tres meses y por la no mejoría de la función renal se suspendió la ciclofosfamida y se inició terapia biológica con rituximab: un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B, sin mejoría luego de la aplicación del monoclonal. En la actualidad el paciente está en un protocolo para trasplante renal sin datos de actividad inmunológica en algún otro sitio.

REFERENCIAS

- Choi JC, et al. A decision analysis renal biopsy necessary in the management of antineutrophil cytoplasmic antibodies positive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:98A.

2. Andrassy K, Kuster S, Waldhen R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991;59(2):206-212.
3. Lanham JG, Elkön KB, Pusey CD, et al. Systemic Vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
4. Moshfeghi DM, Alcorn D. Churg-Strauss syndrome in a child: retina and optic nerve findings. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):971-972.
5. Tenorio-Guajardo G. Vasculitis retiniana. Manifestación oftalmológica de enfermedades sistémicas. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2004;67(4):181-183.
6. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
7. Finan MC, Winkelman RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine* 1983;62:142-158.
8. Lahman JG, Elkön KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
9. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
10. Gordon M, Luqmani RA, Adu D, Greaves I, et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993; 86:779-789.
11. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS) Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62:1732-1742.