

---

# SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS:

## Conceptos en evolución

---

**Autor:** Druetta, Mauro

**Tutor:** Kilstein, Jorge (Instructor de carrera de post-grado en Clínica Médica del Hospital Escuela "Eva Perón")

Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica  
Hospital Escuela "Eva Perón"

Diciembre 2010

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Churg-Strauss o granulomatosis y angiitis alérgica, descrita por primera vez en 1951<sup>7</sup>, es una de las vasculitis sistémicas necrotizantes menos frecuentes y se caracteriza por compromiso de vías aéreas superiores, asma y eosinofilia significativa. Afecta vasos de mediano y pequeño calibre.

En el consenso de Chapel-Hill se definió como *inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta el tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante que afecta vasos pequeños y medianos, asociado con asma y eosinofilia*.

La presentación inicial obviamente va a depender de los órganos predominantemente afectados, que en el 70% de los casos son los pulmones y la piel.

A pesar de que el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en los últimos años gracias a los avances terapéuticos, la etiopatogenia y los potenciales subtipos del síndrome todavía no han sido del todo elucidados.

Su prevalencia se estima en 7-13 en 1.000.000 de habitantes<sup>8</sup>. Afecta por igual a ambos sexos, y puede presentarse a cualquier edad, siendo el promedio a los 40 años. Hasta ahora no hay evidencia de algún patrón de distribución geográfica.

#### **Caso clínico 1**

*Paciente de 45 años que consulta por malestar general, erupción cutánea pruriginosa en cara anterior de ambas piernas, hipoestesia y dolor urente en pie derecho y tos progresiva de 3 semanas de evolución. Refería antecedentes de síntomas asmáticos esporádicos y rinitis crónica con pólipos nasales.*

*Al examen físico presentaba taquipnea, rales crepitantes en campo pulmonar derecho, edema bimalleolar, máculas eritematosas de 3-4 mm en ambas piernas, lesiones aisladas compatibles con púrpura palpable en glúteos, hiporreflexia aquileana derecha e hipoestesia plantar derecha.*

*En el laboratorio mostraba: Leucocitos 13000/mm<sup>3</sup> (Fórmula leucocitaria: 56%N, 16%E, 0%B, 22%L, 6%M); VES 27 mm/h, Glicemia, Uremia, Creatininemia, ionograma y sedimento urinario: normales. IgE 682 (VN: 0-150 UI/ml). Hiper gammaglobulinemia. FAN:negativo; ANCA: negativo; HIV, HCV, HBsAg, VDRL, Ac Trichinella, Ac Toxocara: negativos.*

*La radiografía de tórax mostraba infiltrados alveolares heterogéneos parcheados bilaterales. La espirometría evidenció patrón obstructivo reversible. La electromiografía demostró trazados compatibles con mononeuritis múltiple con compromiso de miembros inferiores, más severo a derecha, con denervación en curso.*

*Biopsia de piel: Infiltrados eosinofílicos perivasculares y en pared vascular, asociados a degeneración fibrinoide con focos de oclusión luminal y leucocitoclasia (vasculitis eosinofílica con leucocitoclasia).*

*Se inició tratamiento con prednisona (1mg/kg/día) con excelente respuesta. A los 10 días habían desaparecido casi por completo las lesiones cutáneas y los infiltrados pulmonares y el paciente refería mínimo dolor.*

#### **Caso clínico 2**

*Paciente varón de 47 años de edad que ingresa por cuadro de 3 semanas de evolución caracterizado por dolor de tipo urente en ambas rodillas, con edema inframaleolar bilateral y parestesias-*

disestesias de ambos miembros inferiores. En la última semana había agregado registros febriles y petequias en región abdominal inferior y pierna derecha.

Presentaba antecedentes de consumo de tabaco y asma bronquial de 3 años de evolución. Al ingreso presentaba fiebre, hipoestesia en dorso de ambos pies y cara anterior de pierna, parcheada, bilateral, hiporreflexia patelar bilateral y petequias en zona distal de pierna derecha y zona inferior de abdomen.

En el laboratorio mostraba: Leucocitos 37000/mm<sup>3</sup> (Fórmula leucocitaria: 40%N, 50%E, 0%B, 6%L, 4%M); VES 27 mm/h, Glicemia, Uremia, Creatininemia, ionograma y sedimento urinario: normales.

IgE 2031 (VN: 0-150 UI/ml). FAN: negativo; FR 124 U/ml (max: 15); ANCA: negativo; C3, CH<sub>50</sub> y C4: normales; HIV, HCV, HBsAg, CMV IgM, Huddleson, Ac Trichinella: negativos.

La radiografía de tórax era normal. La espirometría mostró patrón obstructivo.

Al 4º día de internación se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día).

El paciente presentó registros febriles diarios, paresia progresiva ascendente, hipoestesia y parestesias de mano izquierda.

Se realizó electromiografía que demostró lesión axono-mielínica aguda, a predominio distal de MMII, con bloqueo de la conducción motora y sensitiva. Sugestivo de Polineuropatía Aguda.

El citogenético de médula ósea no presentó alteraciones y fue negativo para cromosoma Ph'

Al 13º día de internación comenzó con distensión abdominal y dolor continuo epigástrico y posteriormente desarrolló íleo paralítico. Se tomó conducta expectante y a las 48 hs., por no presentar mejoría, se decidió laparotomía. Se constató segmento de intestino delgado desvitalizado por lo que se realizó resección intestinal y anastomosis termino-terminal.

Luego, se realizaron pulsos endovenosos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

Falleció al 10º día postoperatorio por insuficiencia respiratoria en contexto de fistula entero-cutánea y neumonía asociada a ventilador.

Anatomía patológica de intestino resecado: Marcada infiltración eosinofílica rodeando vasos de mediano y pequeño calibre, con signos de vasculitis. Se observa necrosis

fibrinoide. Hallazgos compatibles con vasculitis de Churg-Strauss.

## PATOGENIA

Aunque la etiología exacta del síndrome de Churg-Strauss es desconocida, su etiopatogenia es considerada autoinmune, debido a las principales manifestaciones clínicas de tipo alérgicas, a los inmunocomplejos circulantes y al aumento de inmunidad celular y humoral, hechos evidenciados también por los hallazgos de laboratorio más característicos: niveles elevados de IgE, presencia de factor reumatoideo y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

La participación de estos anticuerpos en la patogenia de la enfermedad todavía no está del todo aclarada, pero ya hay evidencias experimentales de que los ANCA anti-mieloperoxidasa (ANCA-MPO) por sí solos pueden causar glomerulonefritis necrotizante con semilunas y hemorragia pulmonar. Los ANCA son capaces de activar neutrófilos de variadas maneras, que resultan en la liberación de especies de oxígeno reactivas, proteínas granulocíticas, citocinas, quemoquinas y moléculas de adhesión. Los leucocitos activados por ANCA se adhieren al endotelio y causan daño endotelial.

En 1998, Weschler y col.<sup>9</sup> comunicaron 8 casos de síndrome de Churg-Strauss que se manifestaron cuando se disminuyó la dosis de corticoides orales en pacientes asmáticos a quienes se les había iniciado tratamiento con zafirlukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos. Subsecuentemente, se describieron otros casos en los que un síndrome similar al Churg-Strauss se desarrolló en asociación con otros antagonistas de los leucotrienos (montelukast, pranlukast). La relación causal entre el uso de antagonistas de leucotrienos y el síndrome de Churg-Strauss no está aclarada totalmente. De todos modos, se ha notado que en muchos de los casos comunicados, el síndrome se manifestó luego de que se redujera la dosis de corticoides, lo que sugiere que ésto podría "desenmascarar" un síndrome vasculítico subyacente.

La observación del síndrome de Churg-Strauss en casos de infección parasitaria (por ej. Áscaris<sup>10</sup>, Trichinella) sugieren que en muchos casos una respuesta exagerada a

un estímulo antigénico, tal como un parásito, podría subyacer en la patogenia del síndrome.

Se ha comunicado además el desarrollo del síndrome de Churg-Strauss y la remisión del cuadro coincidiendo con la exposición y evitación de la cocaína inhalada<sup>11</sup>.

Los hallazgos anatomopatológicos característicos son vasculitis necrotizante, granulomas y/o infiltración eosinofílica. El hallazgo de vasculitis necrotizante sería más frecuente en pacientes con presencia de ANCA, mientras que los pacientes ANCA negativos presentan con mayor frecuencia infiltración eosinofílica sin signos de vasculitis<sup>19</sup>.

El compromiso neurológico periférico, muy frecuente, no parece estar causado ni por inmunoglobulinas ni por procesos tóxicos mediados por proteínas de eosinófilos, sino más bien por cambios isquémicos agudos causados por vasculitis mediadas por linfocitos T.

Investigaciones recientes han demostrado asociación entre determinados genes HLA y el síndrome de Churg-Strauss. El alelo HLA-DRB1\*07 y el gen HLA-DRB4 son más frecuentes en pacientes con síndrome de Churg-Strauss que en controles sanos. Éste último se presenta con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de Churg-Strauss con manifestaciones vasculíticas y ANCA positivos<sup>12</sup>. Otros factores predisponentes hereditarios descritos son el haplotipo IL10.2 (asociado con aumento de expresión de IL-10), y el polimorfismo CD226 Gly307Ser. De cualquier manera, se necesitan más estudios que analicen la correlación fenotipo-genotipo para examinar mejor estas asociaciones.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lanhman describió tres fases, generalmente sucesivas. La primera, prodrómica o *alérgica*, que aparece en general entre la 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> década de vida, se caracteriza por la presencia de síntomas asmáticos, rinitis y sinusitis; la segunda, *eosinofílica*, con eosinofilia periférica y manifestaciones debido a la infiltración tisular por eosinófilos (gastroenteritis, infiltrados pulmonares); la tercera, *vasculítica*, con manifestaciones de vasculitis necrotizante a diferentes niveles (cutáneo, renal, neurológico). A pesar del valor clásico

de dicha descripción, no todos los pacientes experimentan esta progresión sucesiva y muchos tienen manifestaciones superpuestas.

Se han descrito varios agentes "gatillo" que dispararían el síndrome. Entre ellos alérgenos, drogas (macrólidos, carbamazepina, quinina), vacunas y, particularmente los anti-leucotrienos<sup>13,14</sup>, como ya comentamos.

La afectación orgánica más frecuente es la del **sistema respiratorio**, siendo el asma casi universal (>95%). Se presenta a edades más avanzadas que el asma atópico y generalmente empeora con el tiempo. Puede preceder a los síntomas sistémicos en 3-12 años, y puede mejorar paradójicamente cuando aparecen los síntomas vasculíticos. Hasta el 37% de los pacientes pueden presentar tos y/o hemóptisis<sup>15</sup>.

La radiografía de tórax está alterada en el 62-93% de los pacientes en el momento de diagnóstico, porcentaje que asciende a 87-100%<sup>16,17</sup> si se analizan tomografías computadas. El hallazgo más frecuente son los infiltrados migratorios o transitorios, que suelen predominar en lóbulos inferiores y ser subpleurales. Otras alteraciones puede ser: derrame pleural (29%), engrosamiento de pared bronquial, engrosamiento de septos interlobulares, densidades perivasculares centrolobulillares, opacidades reticulonodulillares, nódulos, imagen en vidrio esmerilado, hiperinsuflación y adenopatías hiliares o mediastínicas.

En la espirometría puede presentar patrón obstructivo o restrictivo dependiendo de si predomina la afectación de vía aérea o parenquimatosa.

Las manifestaciones **otorrinolaringológicas**, aparecen asociadas con frecuencia a las pulmonares (50-75%), bajo la forma de rinitis alérgica, pólipos nasales o sinusitis. Pueden presentar dolor nasal, descarga nasal purulenta o hemorrágica con formación de costras, aunque esto es más típico de la granulomatosis de Wegener. Otras manifestaciones menos comunes pueden ser otitis media, pérdida auditiva sensorial o exoftalmos.

Las manifestaciones **cutáneas** ocurren en 2/3 de los pacientes. Incluyen púrpura palpable, rash eritematoso macular o papular, petequias, livedo reticularis, equimosis, urticaria, y nódulos cutáneos o

subcutáneos dolorosos en superficies extensoras de manos, codos y piernas. A pesar de la accesibilidad, la biopsia cutánea sólo brinda información útil en la mitad de los pacientes con manifestaciones cutáneas<sup>18</sup>.

La afectación **neurológica** periférica aparece hasta en el 75% de los casos de síndrome de Churg-Strauss<sup>19</sup>, generalmente bajo la forma de mononeuritis múltiple, pudiendo progresar a una polineuropatía simétrica o asimétrica. Generalmente, la neuropatía periférica, debuta con parestesias dolorosas a nivel distal en miembros inferiores, acompañado o no de edema local. La mayoría presenta también síntomas constitucionales.

La afectación motora y de reflejos tendinosos, acompaña la distribución de la afectación sensorial. Los nervios más afectados son, en orden descendente: peroneo común, tibial, sural, cubital y mediano<sup>20</sup>; la afectación de pares craneales no es frecuente. Los estudios de conducción nerviosa se hallan alterados en el 90% de los pacientes, mostrando patrones compatibles con compromiso axonal. La biopsia de nervio sural resulta diagnóstica sólo en la mitad de los casos<sup>6</sup>. En general, los pacientes que no muestran respuesta clínica a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, y aquellos con compromiso multiorgánico, presentan peor pronóstico funcional a largo plazo<sup>20</sup>.

La afectación de sistema nervioso central es más rara (3-39%). Cuando ocurre, lo más frecuente es que se presente como un accidente cerebro-vascular isquémico, o menos frecuentemente, como sangrado

intracraneal (*Tabla N°1*). Se debería al compromiso vasculítico de arterias cerebrales.

El porcentaje de pacientes con afectación **renal**, varía de acuerdo a la serie entre un 20 y un 88%<sup>21</sup>, siendo inconstantes los criterios tenidos en cuenta para definir la misma. La afectación más frecuente es una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria (20-47%). Otras formas de afectación son vasculitis, infiltrados tubulares eosinofílicos y granulomas intersticiales. La insuficiencia renal crónica es rara. Aunque excepcional, la alteración de la función renal también puede estar causada por compromiso de la vía excretora, con vasculitis a nivel ureteral o prostático<sup>21</sup>.

La afectación **cardiovascular** no es infrecuente (27-48%)<sup>22</sup> y constituye la principal causa de mortalidad atribuible a la enfermedad; hasta el 40% de los pacientes con afectación cardíaca mueren a causa de la enfermedad<sup>57</sup>. Cabe destacar que en las últimas series publicadas parece haber mejorado el pronóstico de estos pacientes, probablemente debido a mejores estrategias terapéuticas.

El síndrome de Churg-Strauss puede producir hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca por infiltración eosinofílica, vasculitis coronaria, vasoespasmo coronario<sup>23</sup>, miocarditis, fibrosis endomiocárdica, derrame o taponamiento pericárdico, trombosis intracardíaca e hipertensión pulmonar. El electrocardiograma muestra alguna alteración hasta en el 50-60% de los pacientes en la fase activa. Por resonancia magnética cardíaca se ha podido demostrar el compromiso endomiocárdico, miocárdico y pericárdico en esta enfermedad<sup>24</sup>.

Se cree que la afectación cardiovascular subclínica está subestimada. En un estudio donde se analiza específicamente el compromiso cardiovascular en pacientes con síndrome de Churg-Strauss en remisión, comparándolos con controles sanos<sup>25</sup>, se demostró que aunque sólo el 26% de los pacientes presenta síntomas en relación con el sistema cardiovascular, la evidencia de compromiso cardíaco por ecocardiografía alcanza el 50%, por resonancia magnética, el 62% y por electrocardiograma, el 66%. Esto se traduce en que hasta el 40% de los pacientes asintomáticos con electrocardiograma normal, presentan

#### Tabla N°1 - Manifestaciones clínicas del SNC

##### Frecuentes

ACV o AIT

Sangrado intraparenquimatoso

##### Raras

Neuritis óptica

Oclusión arteria o vena retinal

Epilepsia

Hemorragia subaracnoidea

Hidrocefalia

Cefalea

Trombosis seno venoso

Diplopía

Vértigo

alteraciones por ecocardiografía o resonancia magnética. El 74% de los pacientes ANCA negativos mostraron estas alteraciones, contrastado con sólo el 23% de los ANCA positivos, lo que confirma la mayor tendencia a afectar el corazón en pacientes en los que no se detectan estos anticuerpos. Llamativamente, estas frecuencias de afectación cardíaca informadas con nuevas metodologías diagnósticas, se acercan al 50% de afectación cardíaca reportada por Churg y Strauss, a través de autopsias, en su trabajo original.

Estos hallazgos resaltan la importancia de un diagnóstico temprano de la afectación cardiovascular, incluso en pacientes asintomáticos, con el fin de iniciar terapéuticas adecuadas que previenen la progresión de la enfermedad, o incluso producen la resolución del compromiso miocárdico<sup>26</sup>.

Los fenómenos *trombóticos* podrían ocurrir con una mayor frecuencia, como se ha visto en el resto de las vasculitis de pequeño vaso<sup>6</sup>.

Las manifestaciones **gastrointestinales** (20-50%) generalmente aparecen después de la afectación de otros órganos en el curso de la

enfermedad e incluyen dolor abdominal (59%) y diarrea, debido a gastroenteritis eosinofílica o vasculitis mesentérica. El intestino delgado se afecta con mayor frecuencia que el colon. Existen comunicaciones excepcionales de compromiso esofágico<sup>27</sup>, infiltrados hepáticos eosinofílicos, colecistitis alitiásica y sialoadenitis. Las manifestaciones más graves, e incluso fatales, incluyen úlceras colónicas o ileales, pancreatitis, sangrado, isquemia y perforación<sup>28</sup> (*Figura N°1*).



**Figura N°1.** Compromiso intestinal por Síndrome de Churg-Strauss

<b>Tabla N°2 – Resumen de diferentes series de síndrome de Churg-Strauss</b>								
<b>Autor</b>	Reid	Guillevin	Solans	DellaRosa	Keogh	Sinico	Sablé	Vinit
<b>Año</b>	1998	1999	2001	2002	2003	2005	2005	2009
<b>Pacientes</b>	23	96	32	19	91	93	112	31
<b>Edad Promedio</b>	57	48	42	46	49	52	52	57
<b>Sínt. Generales</b>	-	70%	69%	79%	-	68%	45%	77%
<b>Pulmonar</b>								
Asma	100%	100%	100%	99%	96%	100%	100%	94%
Infiltrados	48%	38%	53%	37%	58%	50%	65%	57%
<b>ORL</b>	52%	48%	-	58%	74%	-	77%	71%
<b>Neurológico</b>								
Periférico	75%	78%	66%	58%	76%	64%	72%	69%
Central	39%	8%	3%	-	11%	14%	9%	9%
<b>Cutáneo</b>	-	51%	69%	68%	57%	53%	52%	29%
<b>Cardíaco</b>	26%	30%	28%	31%	13%	16%	35%	49%
Insuficiencia	17%	13%	25%	21%	13%	-	24%	40%
Pericarditis	26%	23%	12%	10%	8%	-	25%	20%
Isquemia	-	-	12%	-	-	-	-	20%
<b>Renal</b>	-	16%	12%	21%	25%	27%	16%	20%
<b>Digestivo</b>	17%	33%	37%	47%	31%	21%	32%	54%
<b>Artralgia</b>	57%	41%	37%	-	30%	-	37%	21%
<b>Mialgia</b>	57%	54%	37%	-	-	-	54%	28%

Hasta la mitad de los pacientes pueden presentar **artralgias**, que se presenta como migratriz y de pequeñas articulaciones; en menos del 20% de los pacientes se comprueba artritis. El compromiso **muscular** (37-57%) habitualmente se manifiesta como mialgias, siendo más raro que haya miositis, observada sobre todo en la fase vasculítica, con debilidad muscular, aumento de enzimas musculares y alteraciones en la electromiografía.

En las recaídas, generalmente se compromete el sistema respiratorio y/o cardiovascular.

### EXAMENES COMPLEMENTARIOS

No hay ningún test de laboratorio específico del síndrome de Churg-Strauss.

La eosinofilia (>10% de leucocitos o >1500 células/ml) se encuentra hasta en el 94% de los pacientes<sup>5</sup>. Otros hallazgos son leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda (Proteína C Reactiva, eritrosedimentación), anemia de enfermedades crónicas, hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo positivo, complemento normal

o elevado.

El lavado broncoalveolar presenta un número normal de células totales, pero con un marcado incremento del porcentaje de eosinófilos<sup>6</sup>.

La IgE se encuentra elevada hasta en el 90%, y podría tener alguna relación con la actividad de la enfermedad, aunque todavía no se ha establecido esta relación.

A pesar de considerársela una vasculitis asociada a ANCA, junto con la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica, la presencia de ANCA en los pacientes con Churg-Strauss no es universal. Se encuentra aproximadamente en el 40% de los pacientes (35-66% según las series).

El patrón hallado por inmunofluorescencia indirecta en el 75% de los casos<sup>30</sup> es el de p-ANCA. Con el método de ELISA, encontramos que el 87%<sup>19</sup>-92%<sup>30</sup> presentan positividad para ANCA-MPO<sup>9</sup>. El hallazgo de patrón p-ANCA en ausencia del ELISA para ANCA, es de baja especificidad para vasculitis y debería ser ignorado<sup>29</sup>.

A pesar de que se haya postulado que el aumento de los títulos de ANCA se relaciona con mayor actividad de la enfermedad, como ocurre en la Granulomatosis de Wegener,

Tabla N°3 – ANCA en enfermedades no vasculíticas <sup>1</sup>

Enfermedad	ANCA
Fibrosis Quística	c, p o a ANCA en el 32%
Cáncer de pulmón	p ANCA, en tumores no células pequeñas
Micobacterias	a ANCA de significado indeterminado
Sarcoidosis	c ANCA en 5%
Inf. Por HIV	c o p ANCA en 20%
Enfermedad inflamatoria intestinal	p o a ANCA. En colitis ulcerosa 60-70%, en enf. de Crohn 15-25%. Usualmente lactoferrina, no MPO.
Cirrosis biliar primaria	p ANCA en 30-40%.
Hepatitis autoinmune	c o p ANCA en 35-72%
Colangitis esclerosante	p ANCA (a menudo a lactoferrina) en 60-75%.
Amebiasis	c ANCA en 97% (PR3 en 75%)
Glomerulonefritis post estreptocócica	p o a ANCA en 9%
Cromomicosis	c ANCA en 20% ( no a PR3)
Paludismo	a ANCA en 50% ( anti Catepsina)
Lepra	c o p ANCA en 17%
Trastornos mieloproliferativos	p ANCA en 40% (anti MPO en 8%)
Lupus eritematoso sistémico	p ANCA en 42%
Artritis idiopática juvenil	c o p ANCA no a PR3 o MPO
Artritis reumatoide	p ANCA más frecuentemente a lactoferrina
Enfermedad injerto contra huésped	a ANCA en 17%. Antígeno no determinado



esto no ha podido ser demostrado en el síndrome de Churg-Strauss en forma contundente.

Debe tenerse en cuenta que existen numerosas entidades que pueden presentar positividad para ANCA y obligan al diagnóstico diferencial con el síndrome de Churg-Strauss (*Tabla N°3*).

Diversos autores<sup>30,19</sup> analizaron las manifestaciones clínicas en virtud de la presencia o no de ANCA. Aquellos pacientes con ANCA positivos, parecen presentar con mayor frecuencia síntomas constitucionales y manifestaciones asociadas a vasculitis de pequeño vaso como púrpura, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y afectación renal, y en particular, glomerulonefritis rápidamente progresiva. Los pacientes ANCA negativo serían más propensos a mostrar afectación pulmonar parenquimatosa (no hemorrágica) y cardíaca. En contraposición, en otro estudio<sup>31</sup>, se halló diferencia sólo para la neuropatía periférica (más frecuente en pacientes ANCA positivos) y la afectación pulmonar (más frecuente en pacientes ANCA negativos).

Hasta la fecha no ha podido ser demostrado que haya diferencia en cuanto a edad de inicio de síntomas asmáticos, edad de comienzo de síntomas vasculíticos o período de latencia entre ambos períodos, basada en la ausencia o presencia de ANCA. La presencia de ANCA tampoco parece afectar la supervivencia, la tasa de remisión o de recaídas<sup>32</sup>, aunque posiblemente los pacientes ANCA positivos, tengan enfermedad más grave al momento del diagnóstico. Algunas comunicaciones de casos<sup>33</sup> sugieren que la aparición de ANCA podría preceder a las manifestaciones clínicas.

Actualmente se están investigando marcadores confiables de actividad de la enfermedad, como es el caso del leucotrieno urinario E4(U-LTE4)<sup>34</sup>, la proteína catiónica sérica de eosinófilos<sup>35</sup>, la IL-5<sup>36</sup> o la eotaxina-3<sup>37</sup>, pero se requieren más estudios que demuestren su utilidad práctica.

## DIAGNÓSTICO

El tiempo promedio entre los primeros síntomas y el diagnóstico es de 61 meses<sup>41</sup>, lo que refleja la inespecificidad de las manifestaciones iniciales.

El diagnóstico del síndrome sigue siendo predominantemente clínico. El American College of Rheumatology propone 6 criterios de clasificación:

- Asma (historia de sibilancias o sibilancias en examen físico)
- Eosinofilia de más de 10% del total de leucocitos
- Mononeuropatía (incluyendo múltiple) o polineuropatía
- Opacidades pulmonares migratrices o transitorias en radiografía
- Anormalidades de senos paranasales
- Biopsia que muestre vaso sanguíneo con acúmulos de eosinófilos en áreas extravasculares

La presencia de 4 o más de ellos, alcanza una sensibilidad de 85% y una especificidad de 99,7% para síndrome de Churg-Strauss<sup>38</sup>, pero sólo con evidencia histológica de vasculitis. Cabe señalar que estos criterios de clasificación no fueron desarrollados para diagnosticar vasculitis sino para diferenciar las distintas vasculitis entre sí, de cara a asegurar criterios de inclusión uniformes en ensayos clínicos.

Los criterios diagnósticos más recientes datan de 1998. El Grupo de Investigación de Vasculitis Intratables de Japón ha elaborado dichos criterios diagnósticos para el síndrome de Churg-Strauss<sup>39</sup> (*Tabla N°4*), pero todavía no fueron validados y comparados con los de Lanham y los de la ACR.

A nivel anatomopatológico, los hallazgos histológicos clásicamente descritos incluyen la combinación de infiltración tisular eosinofílica, vasculitis necrotizante y granulomas extravasculares. A nivel pulmonar, la infiltración eosinofílica se manifiesta por áreas de neumonía eosinofílica que se caracterizan por la acumulación de eosinófilos y macrófagos en los espacios alveolares acompañados por expansión septal de un infiltrado inflamatorio crónico en donde predominan eosinófilos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al investigar un paciente con sospecha de síndrome de Churg-Strauss, debemos excluir otras entidades patológicas que cursan con eosinofilia, como las parasitosis,

**Tabla N°4 – Criterios Diagnósticos para síndrome de Churg-Strauss**

**1. Síntomas**

- (1) Asma bronquial y/o rinitis alérgica
- (2) Eosinofilia
- (3) Síntomas debidos a vasculitis
  - (a) Síntomas generales: fiebre (2 semanas o más), pérdida de peso (6kg o más)
  - (b) Síntomas locales: mononeuritis múltiple, sangrado gastrointestinal, púrpura, poliartralgia/poliartritis, mialgia/debilidad

**2. Curso clínico característico**

Síntomas (1) y (2) preceden el desarrollo de (3)

**3. Hallazgos histológicos**

- (1) Vasculitis necrotizante o granulomatosa de pequeños vasos con infiltración eosinofílica
- (2) Granulomas extravasculares

**DIAGNOSTICO**

**1. Definitivo**

- (1) Positivo para síntomas (1) y (2), y positivo para cualquiera de los hallazgos histológicos
- (2) Positivo para 3 síntomas y para Curso clínico característico

**2. Probable**

- (1) Positivo para 1 de los síntomas, y positivo para cualquiera de los hallazgos histológicos
- (2) Positivo para 3 síntomas pero sin Curso clínico característico

así como las demás vasculitis asociadas a ANCA (Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica), ya que comparten características clínicas e histológicas.

En estas dos últimas entidades la presencia de asma y eosinofilia es rara, pero hay casos descritos de granulomatosis de Wegener que presentaron infiltración tisular por eosinófilos y eosinofilia periférica. Las lesiones necrotizantes de vía aérea superior, las cavitaciones pulmonares y la afectación renal agresiva son excepcionales en el síndrome de Churg-Strauss.

El síndrome hipereosinofílico idiopático, se caracteriza por eosinofilia > 1500 células/ml por más de 6 meses consecutivos, con disfunción orgánica asociada. La afectación orgánica es similar al

síndrome de Churg-Strauss, pero estos pacientes habitualmente no presentan asma,

no presentan ANCA y no se hallan signos de vasculitis en la biopsia. La dificultad diagnóstica puede surgir en pacientes con síndrome de Churg-Strauss sin evidencia de vasculitis ni ANCA.

La neumonía eosinofílica crónica es probablemente la entidad más importante a distinguir del síndrome de Churg-Strauss a nivel pulmonar, dado que es relativamente frecuente; pero tiene manifestaciones clínicas menos graves. En general ocurre en pacientes con asma y pueden presentar eosinofilia

periférica, aunque no suele ser tan significativa como en el síndrome de Churg-Strauss. No tiene afectación extrapulmonar. A nivel patológico, la neumonía eosinofílica se caracteriza por una combinación de eosinófilos y macrófagos en los espacios alveolares asociados con neumonía intersticial crónica rica en eosinófilos. Aunque puede haber infiltración eosinofílica de las paredes vasculares, este patrón no es prominente y no se encuentra vasculitis necrotizante ni granulomas.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) presenta asma, eosinofilia, sinusitis e infiltrados pulmonares, pero no tiene afectación extrapulmonar.

La granulomatosis broncocéntrica es un patrón anatomopatológico, más que una entidad nosológica. En un 50% de los casos se debe a la aspergilosis broncopulmonar alérgica. El resto puede ser idiopática, aunque se demostraron asociaciones con micobacterias, otros hongos, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, granulomatosis crónicas, glomerulonefritis, escleritis, diabetes insípida, aplasia de glóbulos rojos, echinococcosis pulmonar, carcinoma broncogénico e influenza A. La biopsia pulmonar muestra inflamación granulomatosa que reemplaza los bronquiolos. Se observa infiltración eosinofílica y existen áreas de neumonía



eosinofílica. La clave para diferenciar este cuadro del síndrome de Churg-Strauss se basa en la típica localización broncocéntrica de la inflamación granulomatosa y en la ausencia de vasculitis necrotizante; además muchos pacientes con granulomatosis broncocéntrica presentan impactación mucoide bronquial. (Tabla Nº 5).

Otras entidades a descartar son el síndrome hipereosinofílico linfocítico, síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo y la leucemia crónica eosinofílica. En los pacientes sin ANCA ni vasculitis en la biopsia, debería solicitarse estudio inmunofenotípico y citogenético para detectar la fusión FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (Fip1-like 1 / receptor  $\alpha$  de factor de crecimiento derivado de plaquetas), que se detecta en este tipo de neoplasias asociadas a eosinofilia.

**Tabla Nº 5. Diagnóstico diferencial del síndrome de Churg-Strauss**

	SCHS	NEC	SHI	ABPA	GW
Eosinofilia	+++	++	+++	+	+/-
Asma	+++	+	-	++	-
Compromiso extrapulmonar	++	-	++	-	++
ANCA	+ (pAnca en 50%)	-	-	-	+ (cANCA en 60-90%)
Neumonía eosinofílica	+	+	-	+	-
Vasculitis necrotizante	+	-	-	-	+
Granuloma necrotizante	+	-	-	+	+

SCHS: Síndrome de Churg-Strauss, NEC: Neumonía eosinofílica crónica, SHI: Síndrome hipereosinofílico idiopático, ABPA: aspergilosis, GW: Granulomatosis de Wegener

## TRATAMIENTO

El Síndrome de Churg-Strauss tiene un buen pronóstico desde que se utilizan los corticoides para el tratamiento, con una supervivencia esperada a 10 años de 79,4%<sup>1</sup>.

En un estudio prospectivo<sup>40</sup>, donde se analizaron los factores pronósticos de pacientes con Síndrome de Churg-Strauss y Panarteritis Nodosa, se desarrolló un score denominado “Five Factors Score” (FFS) que se recomienda actualmente para diferenciar cuáles pacientes se beneficiarían con un tratamiento más agresivo. La presencia de 1 o más de los factores de riesgo nos hablaría de un peor pronóstico y nos autorizaría a utilizar

inmunosupresores añadidos a los corticoides:

- Creatinina plasmática >1,58 mg/dl
- Proteinuria >1gr/día
- Compromiso cardíaco
- Compromiso SNC
- Compromiso gastrointestinal (definido como sangrado, perforación, infarto o pancreatitis).

Cuando no hay ninguno de los factores de riesgo la mortalidad a 5 años es 11,9%, si se presenta 1 factor de riesgo es de 25,9%, y cuando hay 2 o más factores de riesgo asciende a 46%. En un análisis de una cohorte de 31 pacientes, el 74% presentaba uno o más de estos factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico<sup>41</sup>.

Para los pacientes de “**buen pronóstico**” (FFS=0), habitualmente se administra prednisona (1 mg/kg/día) por 4-12 semanas o hasta que desaparecen los síntomas, y luego se disminuye progresivamente la dosis<sup>42</sup>, 5 mg cada 10 días hasta llegar a 0,5 mg/kg/día, luego 2,5 mg cada 10 días hasta llegar a 15 mg/día y luego, 1 mg cada 10 días hasta la dosis efectiva mínima o, si es posible, hasta su retiro completo. Otra opción, cuando el paciente presente manifestaciones más graves o rápidamente progresivas, puede ser metilprednisolona, 1 gr/día, por 3 días.

El 90% de los pacientes alcanza la remisión con este esquema, pero hasta el 23<sup>43</sup>-35%<sup>45</sup> recaen (principalmente en el primer año) y más del 70% se convierten en corticoides dependientes, sobre todo por síntomas asmáticos, requiriendo otro inmunomodulador para controlar la enfermedad<sup>44</sup>. La supervivencia a 10 años en este tipo de pacientes supera el 70%, pero los pacientes libres de enfermedad al cabo de ese tiempo sólo alcanzan poco más de un tercio del total.

En pacientes que no responden a corticoides, que recaen o en los que no se puede disminuir la dosis de corticoides una vez obtenida la remisión, se debería agregar agentes de segunda línea. Las opciones más estudiadas son azatioprina o ciclofosfamida endovenosa<sup>45</sup>, aunque también se ha utilizado ciclofosfamida oral<sup>46</sup>, metotrexate<sup>47</sup>,

inmunoglobulinas<sup>48</sup>, intercambio plasmático, micofenolato<sup>49</sup> y anticuerpos monoclonales.

No se han podido establecer factores de riesgo que predigan cuáles pacientes no tendrán respuesta adecuada a la monoterapia con corticoides. Por estas razones, algunos expertos se están replanteando si todos estos pacientes no deberían recibir inmunosupresores junto con los corticoides como primera línea de tratamiento. En este sentido, actualmente existen estudios en curso que pretenden evaluar la utilidad de metotrexate o azatioprina (CHUSPAN 2; *ClinicalTrials.gov number, NCT00647166*), como alternativa a la ciclofosfamida.

Los pacientes de “**mal pronóstico**” (FFS $\geq$ 1), deben recibir como primera línea tratamiento de inducción con corticoides y un inmunosupresor, habitualmente ciclofosfamida. Cerca del 90% de los pacientes alcanzan la remisión con este esquema<sup>50</sup>. Una vez alcanzada la remisión, se inicia un régimen de mantenimiento con un agente menos tóxico, como metotrexate o azatioprina y los corticoides se disminuyen lenta y progresivamente hasta su suspensión.

En cuanto a la duración del tratamiento de inducción, si se compara la utilización de 6 o de 12 pulsos mensuales de ciclofosfamida, la tasa de remisión alcanzada es similar, pero el esquema de 12 pulsos, tendría menor porcentaje de recaídas (aunque la mayoría de éstas son de las consideradas menores) que el de seis (52% vs 78%) y con tendencia a permanecer más tiempo asintomáticos hasta la primera recaída. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento parece ser similares, a pesar de la mayor dosis acumulada con 12 pulsos. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años es mayor para el esquema más prolongado<sup>50</sup>.

La opción de ciclofosfamida oral genera mayor dosis acumulada, con el mayor riesgo de efectos adversos, pero tendría menor tasa de recaídas que los pulsos endovenosos, por lo que podría utilizarse cuando falla el esquema parenteral<sup>51</sup>.

En cualquier caso, se deben seguir las recomendaciones de utilizar concomitantemente MESNA, para prevenir la toxicidad vesical, y realizar profilaxis contra el *Pneumocystis jirovecii*.

En cuanto a los pacientes que no responden al esquema inicial

(corticoides+ciclofosfamida), no está establecido cuál sería el tratamiento de segunda línea más efectivo. Entre ellos, azatioprina, metotrexate, inmunoglobulinas, interferón, micofenolato o anticuerpos monoclonales. En el caso de neuropatía o cardiopatía, las inmunoglobulinas (IV Ig) parecen tener una buena tasa de respuesta, con mejoría rápida de la fuerza muscular y de la fracción de eyección, particularmente en aquellos pacientes que no responden al esquema inicial<sup>48</sup>.

El añadido de intercambio plasmático en pacientes con FFS $>$ 0 no parece aportar beneficios en cuanto a supervivencia<sup>52</sup>, aunque algunos autores lo recomiendan en casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva o hemorragia alveolar<sup>53</sup>.

La pregunta que todavía no encuentra respuesta, es por cuánto tiempo se debe mantener la terapia inmunosupresora de mantenimiento. Se estima que el tratamiento completo debería durar entre 18 y 24 meses, pero se ha visto que la mayoría de los pacientes recaen al discontinuarlo. La mitad de los pacientes sufren recaídas dentro de los primeros 2 años de conseguida la remisión<sup>57</sup> y el 23% las presentan a 5 años<sup>31</sup>, siendo más frecuentes en pacientes ANCA positivos (46% vs 9%).

Cabe recordar que el juicio clínico en cada caso particular debe prevalecer para decidir si la enfermedad es grave y requiere tratamiento inmunosupresor. Los scores de valoración deben tomarse con precaución. El FFS, por ejemplo, no incluyó a todo tipo de pacientes; en dicho estudio, ningún paciente presentó *hemorragia pulmonar*, por lo que no está incluida como manifestación grave, aunque hoy en día pocos especialistas discutirían si dicha manifestación amerita el uso de ciclofosfamida. Otro ejemplo, es el de la glomerulonefritis; aunque el compromiso renal no alcance los criterios de creatinina o proteinuria planteados en el FFS, está bastante claro que una glomerulonefritis necrotizante asociada a ANCA, necesita de combinación terapéutica de corticoides y un inmunosupresor.

El enfoque terapéutico de la *neuropatía periférica*, siendo la segunda manifestación extrapulmonar más frecuente, todavía no está del todo aclarado. A pesar de no estar considerada dentro de los 5 factores de mal pronóstico, se ha observado que con el tratamiento solamente con corticoides, no

siempre se consiguen resultados satisfactorios, ya sea por falta de respuesta rápida o por las secuelas, que pueden ser incapacitantes. Por estas razones, incluso en aquellos casos que no presenten otro compromiso orgánico considerado como grave, algunos autores se inclinan por un tratamiento más agresivo con ciclofosfamida<sup>54,55</sup> o inmunoglobulinas. Danieli y col.<sup>56</sup> evaluaron el añadido de plasmaféresis e inmunoglobulinas al esquema clásico de corticoides y ciclofosfamida, y hallaron ventajas en cuanto a respuesta clínica, reactantes de fase aguda, actividad de vasculitis, recuperación neurológica funcional, menor cantidad de recaídas, menor índice de daño, menor dosis de corticoides y menores efectos adversos graves con la combinación terapéutica.

Con respecto a los nuevos *agentes biológicos monoclonales*, hasta ahora el rituximab sólo ha mostrado eficacia modesta, sólo en cuanto a nivel de eosinófilos y respuesta a corto plazo. Se ha probado en 10 pacientes, con respuesta en 6 de ellos<sup>57,58,59</sup>. También se lo ha implicado en broncoespasmo severo e inmediato en 2 pacientes. En pacientes con compromiso renal agudo por vasculitis asociada a ANCA, no ha demostrado superioridad a la ciclofosfamida<sup>60</sup>. Actualmente se está estudiando en pacientes con compromiso renal por síndrome de Churg-Strauss (ClinicalTrials.gov, NCT00424749).

Con el Inteferón-alfa a altas dosis se ha obtenido respuesta en algunos pacientes refractarios al tratamiento convencional. Aunque la mayoría de los paciente recaen al discontinuar el tratamiento<sup>61,62,63</sup> y se han reportado casos de leucoencefalopatía.

En cuanto a los anti-TNF (etanarcept e infliximab), también se encuentran reportes de casos en pacientes con síndrome de Churg-Strauss grave refractario y/o con recaídas frecuentes que respondieron a dichos tratamientos<sup>64,65</sup>.

Dado el marcado aumento de IgE en el síndrome de Churg-Strauss y su posible participación en la patogenia, el omalizumab (monoclonal anti-IgE murino) tendría beneficios teóricos en estos pacientes. A pesar de algunos casos reportados donde se comunican beneficios del mencionado agente<sup>66</sup>, también se han reportado casos de desencadenamiento o desenmascaramiento

del síndrome de Churg-Strauss en pacientes con síntomas asmáticos<sup>67,68</sup>.

Mepozulimab (anticuerpo monoclonal anti IL-5) también aparecería como una opción atractiva en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Hasta hoy sólo contamos con reportes de casos, donde se informan beneficios con dosis mensuales del monoclonal, sobre todo en pacientes ANCA negativos<sup>69</sup>. Actualmente hay dos ensayos clínicos en marcha para su mejor evaluación (MEPOCHUSS: Clinical-Trials.gov, NCT00716651 y MATOCSS: ClinicalTrials.gov, NCT00527566).

Dado que la causa de eosinofilia pueden ser las infecciones parasitarias, y el principal tratamiento son los corticoides, algunos expertos recomiendan una dosis de ivermectina o albendazol antes de iniciar cualquiera de los tratamientos, particularmente en pacientes que vivan en o hayan viajado a zonas endémicas para Strongiloides o Anquilostomiasis.

## EVOLUCIÓN

Casi el 80% de los pacientes sobrevive a los 5 años con los tratamientos actuales. En una revisión francesa<sup>70</sup> retrospectiva de 96 casos, 11 pacientes murieron durante el seguimiento, debido a la vasculitis. Los factores asociados a peor evolución fueron compromiso gastrointestinal y miocárdico.

A pesar de que tiene menor mortalidad que las otras vasculitis asociadas a ANCA<sup>71</sup>, en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, cerca del 80% sigue tomando corticoides sistémicos después de 5 años del diagnóstico, principalmente por síntomas asmáticos o sinusitis. Estos síntomas parecen persistir en el tiempo, independientemente de la severidad de la enfermedad o de la intensidad del tratamiento inicial, y dan cuenta de gran parte de los efectos adversos relacionados con corticoides. De hecho, la mortalidad iatrogénica (atribuida a las complicaciones del tratamiento inmunosupresor) podría estar entre el 28% y el 47%<sup>6</sup>.

## CONCLUSIÓN

El espectro clínico del síndrome de Churg-Strauss es heterogéneo y proteiforme, pudiendo variar desde un trastorno

predominantemente alérgico/eosinofílico hasta una franca vasculitis sistémica. A pesar de que todavía no disponemos de criterios consensuados para discriminar entre estos subtipos, los ANCA parecen ayudar a diferenciarlos, ya que se asocian más con las manifestaciones vasculíticas.

Aunque sin dudas sigue perteneciendo al grupo de las vasculitis sistémicas necrotizantes de pequeño vaso, algunos expertos cuestionan su pertenencia al grupo de las vasculitis asociadas a ANCA, ya que, como se expuso, solo alrededor del 40% de los pacientes presentan estos anticuerpos, y los mecanismos involucrados en su etiopatogenia son más numerosos y complejos.

En cuanto a la terapéutica, todavía queda mucho por hacer. Las remisiones sostenidas sin tratamiento siguen siendo raras y los pacientes por lo general requieren corticoides a bajas dosis por largo plazo, lo que representa un problema importante.

Asimismo, resta definir cómo podría ajustarse mejor la terapéutica inmunosupresora a cada caso particular, dependiendo de la presencia de manifestaciones asociadas con un mayor riesgo de muerte o de recaídas, ya que como vimos, algunas de éstas no están contempladas en los factores de mal pronóstico clásicos.

Se requieren más estudios futuros para seguir dilucidando los mecanismos patogénicos genéticos e inmunológicos, de cara a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más efectivas y menos tóxicas.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000 Oct;55(10):870-7
- <sup>2</sup> Langford C. Treatment of Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis, and Churg-Strauss Syndrome: Where Do We Stand?. *Arthritis Rheum* 2001 Mar;44(3):508-12
- <sup>3</sup> Pagnoux C. Churg-Strauss Syndrome: evolving concepts. *Discov Med*. 2010 Mar;9(46):243-52
- <sup>4</sup> Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, Corradi D, Sinico RA, Buzio C. Churg-Strauss syndrome. *Kidney Int*. 2009 Nov;76(9):1006-11
- <sup>5</sup> Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 Jun;23(3):355-66
- <sup>6</sup> Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical Manifestations and Treatment of Churg-Strauss Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 36 2010 527-543
- <sup>7</sup> Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27(2):277-301
- <sup>8</sup> Lhote F, Cohen P, Guilpain P, Guillevin et al. Churg-Strauss syndrome. *Rev Prat*. 2008; Jun 15;58(11):1165-74

- <sup>9</sup> Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy. *JAMA* 1998;279:455-7.
- <sup>10</sup> Chauhan A, Scott DG, Neuberger J, Gaston JS, Bacon PA. Churg-Strauss vasculitis and ascaris infection. *Ann Rheum Dis*. 1990 May; 49(5): 320-322
- <sup>11</sup> Orriols R, Muñoz X, Ferrer P y col. Cocaine induced Churg-Strauss vasculitis. *Eur Respir J* 1996, 9, 175-177
- <sup>12</sup> Vaglio A, Martorana D, Maggiore U et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3159-3166
- <sup>13</sup> Jennings L, Ho WL, Gulmann C, Murphy GM. Churg-Strauss syndrome secondary to antileucotriene therapy in a patient not receiving oral corticosteroids. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Oct;34(7):e430-1
- <sup>14</sup> Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, Guillevin L, Hellmich B. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. 2008 Aug;63(8):677-82
- <sup>15</sup> Rees JR, Burgess P An abdominal presentation of churg-strauss syndrome. *Case Report Med*. 2010. pii: 290654
- <sup>16</sup> Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, et al. Churg Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR* 1998;170:297-300
- <sup>17</sup> Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 2000 Jan;117(1):117-24
- <sup>18</sup> Pagnoux C, Kluger N, Francès C, Guillevin L. Cutaneous granulomatous vasculitis and extravascular granulomas. *Expert Rev Dermatol* 2006 1(2):315-26
- <sup>19</sup> Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8
- <sup>20</sup> Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, Mitsuma T, Sobue G. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999 Mar;122 ( Pt 3):427-39
- <sup>21</sup> Eustace J, Nadasdy T, Choi M. The Churg-Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephro* 1999; 10: 2048-2055
- <sup>22</sup> Shanks M, Ignaszewski AP, Chan SY, Allard MF. Churg-Strauss syndrome with myocarditis manifesting as acute myocardial infarction with cardiogenic shock: case report and review of the literature. *Can J Cardiol*. 2003 Sep;19(10):1184-8
- <sup>23</sup> Wagner AD, Meyer GP, Rihl M, Rathmann A, Wittkop U, Zeidler H, Haller H, Lotz J. Acute coronary syndrome associated with Churg-Strauss syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(5):775-9
- <sup>24</sup> Caudron J, Bauer F, Dacher J. Cardiac magnetic resonance demonstrates the three-layer involvement in Churg-Strauss syndrome. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(24):2952
- <sup>25</sup> Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, Velthuis S, Crijns HJ, Tervaert JW, Heymans S. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):627-34
- <sup>26</sup> Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, Natale L, Gasbarrini G, Maseri A. Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest* 1998;114:1484-9
- <sup>27</sup> Mir O, Nazal EM, Cohen P, Vignaux O, Krivitzky A, Christoforov B, Jian R, Mouthon L, Guillevin L. Esophageal involvement as an initial manifestation of Churg-Strauss syndrome. *Presse Med*. 2007 Jan;36(1 Pt 1):57-60
- <sup>28</sup> Kaneki T, Kawashima A, Hayano T, et al. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis) presenting with ileus caused by ischemic ileal ulcer. *J Gastroenterol* 1998;33:112-6
- <sup>29</sup> Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. The diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a report on the second phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *Kidney Int* 1998;53:743-53

- <sup>30</sup> Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosini C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35
- <sup>31</sup> Baldini C, Della Rossa A, Grossi S, Catarsi E, Talarico R, d'Ascanio A, Mosca M, Neri R, Tavoni A, Bombardieri S. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 38 patients from a single Italian centre. *Reumatismo* 2009 Apr-Jun;61(2):118-24
- <sup>32</sup> Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viillard JF, Zoulim A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 1;143(9):632-8
- <sup>33</sup> Zwerina J, Axmann R, Manger B, Schett G. The emergence of antineutrophil cytoplasmic antibodies may precede the clinical onset of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):626-7
- <sup>34</sup> Higashi N, Mita H, Taniguchi M *et al*. Urinary eicosanoid and tyrosine derivative concentration in patients with vasculitides. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1353-1358
- <sup>35</sup> Guilpain P, Auclair JF, Tamby MC, et al. Serum eosinophil cationic protein: a marker of disease activity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 107:392-399
- <sup>36</sup> Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:39-44
- <sup>37</sup> Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome: a serum marker closely correlating with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:804-808
- <sup>38</sup> Masi AT; Hunder GG; Lie JT; Michel BA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 Aug;33(8):1094-100
- <sup>39</sup> Ozaki S *et al*. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int*. 2007 Jun;56(2):87-96
- <sup>40</sup> Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, *et al*. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28
- <sup>41</sup> Vinit J, Muller G, Bielefeld P, Pfitzenmeyer P, Bonniaud P, Lorcerie B, Besancenot JF. Churg-Strauss syndrome: retrospective study in Burgundian population in France in past 10 years. *Rheumatol Int*. 2009 Dec 29
- <sup>42</sup> Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(6):655-669
- <sup>43</sup> Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambucetti G, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1286-94
- <sup>44</sup> Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes?. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jan;22(1):21-8
- <sup>45</sup> Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, Puéchal X, Letellier P, Delaval P, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):586-94
- <sup>46</sup> Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al, and the French Cooperative Study Group for Vasculitis. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:1290-7
- <sup>47</sup> Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg-Strauss syndrome: successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22 Suppl 36:S52-61
- <sup>48</sup> Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int* 2007;56:97-103
- <sup>49</sup> Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, Geilen CC. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2004;150:598-600
- <sup>50</sup> Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2007 May 15;57(4):686-93
- <sup>51</sup> Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:25-32
- <sup>52</sup> Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. 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. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1638-1645
- <sup>53</sup> Guillevin L. Advances in the treatments of systemic vasculitides. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35(1-2):72-8.
- <sup>54</sup> Hoi AY *et al*. Churg-Strauss syndrome: the use of cyclophosphamide in mononeuritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):390-1
- <sup>55</sup> Loo KL *et al*. Mononeuritis in Churg-Strauss syndrome in Asians responding to intravenous cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb;43(2):251-2
- <sup>56</sup> Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec; 63(12):1649-54
- <sup>57</sup> Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2156-2168
- <sup>58</sup> Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:557-559
- <sup>59</sup> PepperRJ, FabreMA, PavesioC, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished Tcell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1104-1105
- <sup>60</sup> Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA *et al*. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221-32
- <sup>61</sup> Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 129:370-374
- <sup>62</sup> Mouthon L, Guillevin L. Interferon-alpha in corticosteroid-resistant asthma and Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 2003; 58:1244-1246
- <sup>63</sup> Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferonalpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S35-S40
- <sup>64</sup> Tiliakos At, Shaia S, Hostoffer R, Kent L. The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg-Strauss syndrome. *J Clin Rheumatol* 2004;10:96-97
- <sup>65</sup> Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002; 206:496-501
- <sup>66</sup> Giavina-Bianchi P, Agondi R, Kalil J. One year administration of anti-IgE to a patient with Churg-Strauss syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:176
- <sup>67</sup> Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009; 136:507-518.
- <sup>68</sup> Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008; 19:364-366
- <sup>69</sup> Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufousse F, Blétry O. Sustained response to

---

mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):267-70

<sup>70</sup> Guillevin L, Cohen P, Gayraud M. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999 Jan;78(1):26-37

<sup>71</sup> Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S94-104