

Granulomatosis Eosinofílica con poliangeítis. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Case report and literature review

Ana Gabriela Garzón Medina

Máster Universitario en Nutrición y Salud,
Hospital General del Norte de Guayaquil
Los Ceibos, anitagarzon27@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-2709-4743>

Kevin Pablo Cuenca Trujillo

Médico general, Centro Médico Hopemed,
cuencakev811@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9832-6305>

Carlos Darío Santos Alvarado

Hospital General Guasmo Sur,
dr.dariosantos@outlook.es,
<https://orcid.org/0000-0002-9776-3404>

Nancy Beatriz Jumbo Caiza

Hospital General Guasmo Sur,
dra.jumbo@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-7031-7308>

Guayaquil - Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health

Enero - Junio vol. 6. Num. 1 – 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 23 DE MAYO 2022

ACEPTADO: 18 DE NOVIEMBRE 2022

PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA), previamente denominada síndrome de Churg-Strauss (SCS), es una vasculitis sistémica de presentación infrecuente, de etiología desconocida, con afectación de los vasos de pequeño a mediano calibre, ligada al asma y a la sinusitis. Se produce en aproximadamente 3 personas/millón con edad promedio de inicio a los 48 años¹. Dada su afectación multiorgánica puede presentar sintomatología dermatológica, renal, pulmonar, cardíaca, otorrinolaringológica, neurológica, entre otras; por lo que su oportuno diagnóstico constituye la piedra angular de un favorable pronóstico. Presentamos el caso de una paciente de 63 años con sintomatología poco específica que inicia con alza térmica, astenia y lesiones cutáneas que posteriormente fue diagnosticada de GEPA-ANCA positivo.

Palabras Clave: Asma, vasculitis, Churg-Strauss, GEPA.

ABSTRACT

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), previously called Churg-Strauss syndrome (SCS), is a rare systemic vasculitis of unknown etiology, affecting small to medium-sized vessels, linked to asthma and sinusitis. It occurs in approximately 3 people/million with an average age of onset of 48 years.¹ Given its multiorgan involvement, it can present dermatological, renal, pulmonary, cardiac, otorhinolaryngological, and neurological symptoms, among others; Therefore, its timely diagnosis constitutes the cornerstone of a favorable prognosis. We present the case of a 63-year-old patient with non-specific symptoms that began

with a temperature rise, asthenia, and skin lesions who was later diagnosed with a positive GEPA-ANCA.

Key words: Asma, vasculitis, Churg-Strauss, EGPA.

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) fue descrita por primera vez en 1951 por los patólogos Jacob Churg y Lotte Strauss al revisar 13 casos de presentación similar en el Hospital Mount Sinai en Nueva York (1,2). Fue expuesto inicialmente como un síndrome clínico que consiste en asma severa, fiebre e hipereosinofilia, en conjunto con síntomas de afectación vascular en varios órganos y sistemas (3).

De acuerdo al último reporte de la conferencia de consenso internacional de Chapel Hill en el 2012, se establece la agrupación de las vasculitis como sigue a continuación: vasculitis de vaso grande, vasculitis de vaso mediano, vasculitis de vaso pequeño (asociadas a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), asociadas a inmunocomplejos), vasculitis de vaso variable, vasculitis de órgano único, vasculitis asociadas a enfermedades sistémicas y vasculitis asociadas a una etiología probable, siendo la GEPA catalogada como una vasculitis de pequeños vasos (4).

Estadísticamente existe escasa información sobre la prevalencia de esta patología especialmente en países de Latinoamérica. De acuerdo a una publicación de Villa-Forte (2017) en EU se presenta en aproximadamente 3 personas por millón con una edad promedio de inicio a los 48 años. Además, existe una prevalencia de 24-157 casos por millón de habitantes con mayor índice de presentación en caucásicos y en el norte de Europa (5).

A continuación, presentamos el caso de una paciente de Guayaquil, Ecuador con diagnóstico precoz de su patología basado en los hallazgos clínicos, estudios

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis documental de la historia clínica de la paciente en los archivos institucionales, previa autorización del departamento de docencia e investigación del hospital. Se recabó información de los informes del servicio de imagenología de los estudios solicitados. Para el análisis se incluyeron 9 artículos científicos del 2011 al 2020, excluyendo ensayos, metaanálisis y cartas al editor.

RESULTADOS

Descripción del caso clínico

Se trata de una paciente de género femenino, de 63 años de edad, raza mestiza, de ocupación ama de casa, con antecedente patológico personal de asma bronquial (con última crisis hace 4 meses que requirió ingreso hospitalario para su manejo), antecedente quirúrgico de salpingectomía bilateral, niega alergias medicamentosas, niega consumo de alcohol, drogas o tabaco.

La paciente ingresa al establecimiento de salud por cuadro clínico de curso insidioso de alrededor de un mes de evolución, caracterizado por alza térmica no termometrada de aparición intermitente, dolor abdominal en epigastrio con irradiación hacia la espalda, edema

de manos, artralgias inespecíficas, migratorias, sin componente artrítico en pequeñas articulaciones, de predominio en tobillos y metatarso falanges, mialgias, tos con escasa expectoración. El cuadro clínico se exacerba con edema de miembros inferiores, parestesias en miembro inferior derecho con irradiación a muslo ipsilateral y presencia de placas eritemo-pustulo-costrosas en tobillos, piernas y extremidades superiores, por lo que acude.

Paciente es evaluada por servicio de dermatología quienes toman biopsia por elipse de piel de una de las lesiones presentes en cara externa de pierna derecha. Es valorada además por el servicio de cirugía general por el cuadro clínico inicial de dolor abdominal (Mc Burney ++, Blumberg -, Rovsing -, puntos ureterales +++), sin indicación de tratamiento quirúrgico.

Examen físico

A la exploración física la paciente presentaba mucosas orales hiperémicas, la presencia de una lesión eritematosa de 3mm en paladar blando y pequeña afta en mucosa de labio superior de la boca, el cuello sin adenopatías palpables. Tórax con amplexación adecuada, murmullo vesicular audible, ruidos cardiacos rítmicos, sincrónicos con el pulso, tono e intensidad conservados, no taquicárdica. Las extremidades inferiores presentaban ligero edema, dolor y la evidencia de múltiples lesiones eritematovioláceas de distintos diámetros desde 3mm hasta 3 cm aproximadamente, algunas con vesículo-ampollas centrales tensas otras de tipo pápulas ligeramente induradas, las cuales se asentaban en piernas, glúteos, además en dorso de manos y cara interna de brazos, respetaban cara y tronco. No hubo afectación en genitales.

Paciente con peso de 54kg, talla 155cms, IMC 22.4 normopeso.

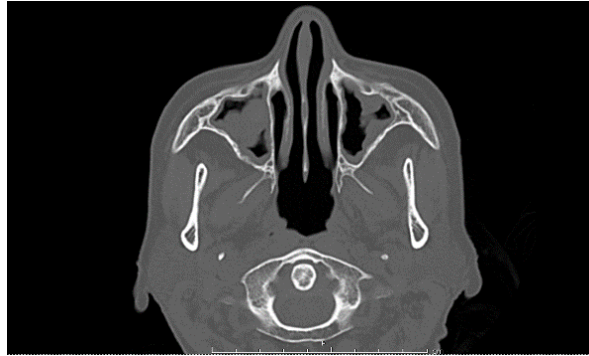
Estudios complementarios

En el abordaje inicial se realizaron diversos estudios complementarios en relación a la sintomatología de la paciente. Al presentar cuadro de dolor abdominal fue solicitada por el servicio de emergencias una ecografía abdominal la cual se reportó en parámetros normales. Así mismo, dentro de los estudios paraclínicos realizados se encontraron los siguientes datos iniciales: Leucocitosis 19.093, hemoglobina 13.3 g/dl, hematocrito 39.4%, plaquetas 302mil, monocitos 0.4 (3.7%), eosinofilia 10.60 (53.2%), linfocitos 1.92 (9.6%), neutrófilos 6.63 (33.2%), cloro 100, potasio 3.90, sodio 138.2, urea 32, creatinina 0.48, albúmina 2.62, dengue IGM: negativo, dengue IGG: negativo, examen elemental y microscópico de orina sin hematuria, glucosuria, leucocituria; proteinuria de 1.5, cetonas 80, proteínas en 24horas 324. Se tomaron muestras de hemocultivos y cultivo de esputo.

Estudios complementarios en búsqueda de anticuerpos ANA, ANTI DNA, Crioglobulinemia, reportados negativos. Mientras que el resultado de P ANCA 1/360 positivo. La fracción C3 del complemento en 119.4 (valor de referencia 90-180), fracción C4 18.6 (valor de referencia 10-40), Factor reumatoide 27.2, IGE total 2489.9, (valor normal 190) Citrulina <7.00

La biopsia de piel que se llevó a cabo por el departamento de dermatología arrojó el siguiente reporte de patología: Macroscópicamente se observa lesión hiperpigmentada redondeada de 0.4cm de diámetro, sobre elevada, de consistencia blanda. Microscópicamente los hallazgos histológicos son consistentes con patrón de reacción cutánea perivascular y vasculopática sugestivo de vasculitis de grandes vasos. Electrocardiograma sin alteraciones. Además, se realizaron estudios complementarios de imágenes en los cuales se evidenció en la Tomografía Maxilofacial sinusitis maxilar y etmoidal (Figuras 1, 2).

Figura 1. Corte axial de tomografía simple de zona maxilofacial.



Fuente: Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC

Figura 2. Corte coronal de tomografía simple de zona maxilofacial. Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC.



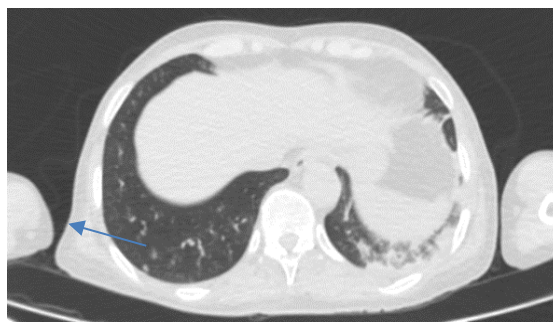
Fuente: Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC

Figura 3. Corte coronal de tomografía tórax con presencia de infiltrados a predominio de base izquierda (Figuras 3, 4). Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC.



Fuente: Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC

Figura 4. Corte axial de tomografía simple de tórax con presencia de infiltrado en base pulmonar izquierda.



Fuente: Imagen tomada del sistema Synapse del HGNGC

Intervención terapéutica

La paciente recibió esquema antibiótico de acuerdo al antibiograma reportado en los rescates microbiológicos de esputo y hemocultivos. Además, recibió metilprednisolona a dosis de 500mg intravenosos diarios durante dos días, luego 250mg intravenosos el tercer día y posterior administración de prednisona vía oral en dosis descendentes hasta mantenerla en 10mg diarios hasta su egreso. Recibió además como parte de su esquema terapéutico gabapentina y colchicina. Plan nutricional a base de dieta hipograsa hiperproteica.

Seguimiento (consulta externa)

La paciente continuó su tratamiento y seguimiento por consulta externa con la especialidad de reumatología.

De acuerdo a los antecedentes patológicos, cuadro clínico y laboratorio, presenta criterios de vasculitis necrotizante sistémica (Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis) la cual, según el Colegio Americano de Reumatología: la presencia de 4 o más criterios hacen diagnóstico con una especificidad del 99,7% y sensibilidad del 85%.

1. Historia de asma.
2. Eosinofilia mayor 10%.
3. Polineuropatía.
4. Opacidad pulmonar migratoria determinada radiológicamente.
5. Anomalía de senos paranasales.
6. Biopsia compatible con vasculitis.
7. P anca positivo (a pesar de no ser criterio).

Actualmente se encuentra sin evidencia de afectación renal ni pulmonar. Se establece como una vasculitis ANCA positiva sin compromiso de órgano principal.

DISCUSIÓN

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPa), es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta a vasos de pequeño calibre y en menor proporción de mediano calibre (7). La etiología de la GEPa se desconoce, sin embargo, se cree que existe una asociación entre factores genéticos e inmunoalérgicos con lesión de los tejidos por productos de degranulación de los eosinófilos y neutrófilos. Así, la liberación de la proteína catiónica de los eosinófilos, la

proteína básica mayor y la proteína-X es la responsable de la cardiotoxicidad. Mientras que la liberación de neurotoxina puede contribuir al desarrollo de neuropatía periférica.

Por su parte la eotaxina incrementa las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 y de este modo favorece la unión de los eosinófilos a las células endoteliales activadas. Además, probablemente la activación de linfocitos T-helper 2 mantiene la inflamación eosinofílica. Los anticuerpos anticitoplásmicos (ANCA/anti-MPO) se encuentran presentes en el 40% de los pacientes y la hipótesis del papel etiológico directo de los inhibidores de los leucotrienos es cada vez menos aceptado (1,6).

En el artículo original de los patólogos Churg-Strauss (como era previamente denominada esta patología) se describe la presentación de una triada de lesiones histológicas que componen, las cuales son: a) infiltración tisular de eosinófilos, b) formación de granulomas y c) vasculitis necrotizante con afectación de vasos de pequeño y mediano calibre. Sin embargo, a la fecha, se sabe que no todos los pacientes presentan estos tres hallazgos distintivos lo que hace que tengan baja sensibilidad diagnóstica (6).

Con el afán de superar estas limitaciones, fue creado en 1984 por Lanham et al., la asociación de a) asma, b) eosinofilia >1500 células /microL y c) vasculitis sistémica que afecta a dos o más órganos extrapulmonares. Estos criterios diagnósticos tuvieron amplia aceptación, aunque su validez y seguridad no fue demostrada en estudios prospectivos (6).

Finalmente, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1990, planteó sus criterios de clasificación que son los empleados en la actualidad para la diferenciación de la GEPA de otras vasculitis. La presencia de al menos 4 de los 6 criterios confiere una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 85% y 99,7% respectivamente.

Cuando se sospecha de GEPA, es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras vasculitis de pequeños vasos y trastornos eosinofílicos como la granulomatosis con poliangeitis (Granulomatosis de Wegener), crioglobulinemia, reacciones adversas medicamentosas, infecciones fúngicas y parasitarias y las neoplasias. Neumonía eosinofílica y micosis broncopulmonares alérgicas también deberían ser consideradas si las manifestaciones clínicas se encuentran ligadas al pulmón. Sin embargo, si el paciente presenta eosinofilia con compromiso multiorgánico extrapulmonar podría sospecharse el síndrome hipereosinofílico idiopático (HES) el cual puede cumplir los criterios de Lanham o del Colegio Americano de Reumatología con lo que se torna complejo el diagnóstico si no se cuenta con histopatología o laboratorios para determinar anticuerpos ANCA (9).

La eosinofilia de causa paraneoplásica en el contexto de cáncer de pulmón, cáncer cervicouterino, Hodgkin o No Hodgkin linfoma, también debe ser investigada (9). En relación al tratamiento de la GEPA, los glucocorticoides constituyen la piedra angular en las diferentes modalidades terapéuticas. En presencia de sintomatología que ponga en riesgo la vida del paciente se debe considerar pulsos de metilprednisolona en dosis de (7,5–15 mg/kg/día) (9).

Groh et al., sugieren además el empleo de prednisona a dosis inicial de 1mg/kg/día por 2 a 3 semanas con descenso gradual (idealmente 0.3mg/kg/día) después de 3 meses y 0.15mg/kg/día luego de 6 meses o de ser posible hasta su retirada.

Puede emplearse además ciclofosfamida oral o intravenosa, algunos autores recomiendan la administración oral ya que parece algo más eficaz. Para este tratamiento se debería intentar no sobrepasar los 3-6 meses para evitar la elevada toxicidad (cistitis hemorrágica, neoplasia vesical, hemopatías malignas y esterilidad) (6).

Cuando se encuentre en periodo de remisión, se podría sustituir la ciclofosfamida por un inmunosupresor menos tóxico, generalmente azatioprina hasta completar el año de tratamiento (contabilizando desde el inicio con ciclofosfamida) (6).

Se puede usar además un anticuerpo monoclonal contra la interleucina-5, el mepolizumab aprobado para la GEPA luego de realizar un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (MIRRA) en el 2017. El "Five Factor Score" de Guillevin et al, es un sistema de valoración pronóstica modificado en el año 2009 y empleado además como guía en la terapéutica inicial.

De los 5 ítems, 4 de ellos están ligados a peor pronóstico (edad mayor a 65 años, falla renal con creatinina >1.58mg/dl, manifestaciones cardiovasculares y gastrointestinales severas) mientras que la ausencia de afectación ORL se asocia a mejores resultados. Cada ítem se puntúa +1 (9).

El score hace una valoración en tres rangos de gravedad: "0" cuando no existe ningún factor de riesgo, "1" cuando existe un solo factor de riesgo y "2" cuando se hallan dos o más factores de riesgo. Una puntuación de 1 o mayor se asocia a gran riesgo de mortalidad y plantea la necesidad de un tratamiento más agresivo (asociar fármacos citotóxicos adyuvantes (6,9).

Las complicaciones derivan del esquema terapéutico planteado y se presentan en el 50% de los pacientes. Éstas pueden ser hipercortisolismo, diabetes mellitus inducida por corticoides, miopatía esteroidea, fracturas vertebrales por osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza femoral, hemorragia gastrointestinal, cistitis hemorrágica y diversas patologías infecciosas (6).

CONCLUSIONES

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis es una enfermedad inflamatoria rara, multisistémica, que pertenece al grupo de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (VAA). Anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss, la EGPA se caracteriza por asma de aparición tardía, eosinofilia y vasculitis que afectan a los vasos pequeños y medianos. Esta enfermedad se comporta de manera diferente en muchos aspectos a las otras VAA y, a menudo, se excluye de los estudios de VAA. La enfermedad es poco conocida y, debido a su rareza y manifestaciones únicas, el progreso de la investigación ha sido limitado para optimizar nuestra comprensión de su patogenia compleja y la capacidad de desarrollar opciones de manejo, aunque el éxito de los inhibidores de la interleucina-5 como Mepolizumab ha sido un bienvenido desarrollo.

El pronóstico también difiere de otras formas de VAA y no existe una terapia estándar actual para la misma, aunque los corticosteroides se usan casi universalmente para el tratamiento junto con otros agentes y los modos de tratamiento alentadores continúan evolucionando más allá de la inmunosupresión de glucocorticoides (incluida la inhibición de la interleucina-5). Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha en curso significativa de agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides eficaces.

Esta enfermedad sigue siendo intrigante con interacciones patogénicas complejas y un fenotipo clínico diverso, relacionado con manifestaciones relacionadas con la eosinofilia (incluida la afectación cardíaca) y manifestaciones vasculíticas. El estado de ANCA parece desempeñar un papel importante en sus manifestaciones, así como en las respuestas al tratamiento. Sigue siendo una enfermedad difícil de manejar con un pronóstico variable,

aunque se ha desarrollado nuestra comprensión de los fuertes contribuyentes a los malos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villa-Forte, A.. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) - Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. Manual MSD versión para profesionales. [online] Manual MSD versión para profesionales 2017. Available at: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/vasculitis/granulomatosis-eosinof%C3%ADlica-con-poliange%C3%ADtis-egpa> [Accessed 7 Feb. 2020].
2. Sánchez Betancourt, A. y González Cole, M. Poliangeítis granulomatosa con eosinofilia. Revisión y reporte de caso de una paciente con eosinofilia, mononeuropatía de miembro inferior, rinosinusitis y asma. *Revista Colombiana de Reumatología* 2015; 22(3), pp.180-185.
3. Rodríguez-Armendáriz, R., Hernández-Saldaña, R., Hinojos-Gallardo, L., Ramos-Martínez, E. y Soto-Ramos, M. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: reporte de un caso y revisión de la literatura 2017. [online] Scielo.org.mx. Available at: <http://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v76n1/0028-3746-nct-76-01-00036.pdf> [Accessed 9 Feb. 2020].
4. Bielsa, I. Actualización en la nomenclatura de las vasculitis. Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill, 2012. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106(8), pp.605-608.
5. Hoyos, S. Granulomatosis con poliangeítis: actualización y conceptos claves 2016. [online] Scielo.sld.cu. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v18n1/rcur07116.pdf> [Accessed 9 Feb. 2020].
6. Castellano, JA., Gonzalez, J., Fernández N. Síndrome de Churg-Strauss. *Revista Sociedad Valenciana de Reumatología* 2011; 4;2:17-26
7. Greco, A., Ida-Rizzo, M., de Virgilio, A., Gallo, A., Fusconi, M., Ruoppolo, G., Altissimi, G. and de Vincentiis, M. Churg–Strauss syndrome. *Elsevier* 2015; 14:341-348. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997214003012> [Accessed 9 Feb. 2020].
8. Furuta, S., Iwamoto, T. and Nakajima, H.. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Japanese Society of Allergology* 2019; 68:430-436. Available at: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1323893019300814?token=3ACCCB15ED017CEE186451A2B414641BA6EF996CA2E18FDE0D3ACA95A52366AFD85753D9B1AFC54F52B7824795C6C916> [Accessed 9 Feb. 2020].
9. Groh, M., Pagnoux, C., Baldini, C., Bel, E., Bottero, P., Cottin, V., Dalhoff, K., Dunogué, B., Gross, W. and Holle, J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26:545-553., Available at: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0953620515001442?token=2366DE6AC4C2B0084E2F789D544CBE9640CEF3542123D1BBCB66271DABDA1C605166B690CB474FF843FFB4A8432CFC87> [Accessed 9 Feb. 2020].