

Tratamiento del asma con antileucotrienos y síndrome de Churg-Strauss

J. Sala Félix, M.E. Pereiro Alonso y C. Salas Antón*

Servicio de Neumología II. Hospital Central de Asturias. Oviedo. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

Desde la introducción de los antileucotrienos (ALT) en el tratamiento del asma existe controversia sobre si su uso puede dar lugar a un síndrome de Churg-Strauss (SCS) o si esta enfermedad simplemente se mantiene cohibida por el uso de esteroides, habiéndose publicado varios artículos en este sentido.

Presentamos el caso de un paciente con sospecha clínica de SCS con manifestaciones broncopulmonares, cutáneas y hematológicas, tratado con esteroides orales. Un año después, tras su mejoría clínica, se sustituyó el tratamiento con esteroides orales por ALT, desarrollándose de nuevo la clínica y confirmándose anatomopatológicamente la vasculitis de Churg-Strauss.

Palabras clave: Síndrome de Churg-Strauss. Asma. Antileucotrienos. Esteroides.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 48-50)

Introducción

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) es un síndrome hipereosinofílico de origen desconocido caracterizado por una vasculitis necrosante con granulomas extravasculares e infiltrados eosinófilos y de polimorfonucleares en la pared de vasos de mediano y pequeño calibre, predominantemente¹. Es muy poco frecuente, afecta sobre todo a mayores de 30 años². Clásicamente se reconocen tres fases clínicas de la enfermedad³: *a*) prodrómica (afección de vías aéreas altas y presencia de asma); *b*) eosinofílica (eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares), y *c*) vasculítica (afección sistémica). Los criterios para el diagnóstico establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) son: asma, eosinofilia periférica mayor del 10%, mono y polineuritis, infiltrados pulmonares transitorios, alteraciones de los senos paranasales y biopsia compatible. Con cuatro criterios se diagnostica el síndrome, con sensibilidad del 85% y especificidad del 100%⁴.

Correspondencia: Dr. J. Sala Félix.
Servicio de Neumología II. Hospital Central de Asturias.
Dr. Belmont, s/n. 33004 Oviedo. Asturias.

Recibido: 13-6-00; aceptado para su publicación: 5-9-00.

Asthma treated with antileukotrienes and Churg-Strauss syndrome

Since antileukotriene treatment for asthma was introduced, there has been debate about whether such therapy can lead to Churg-Strauss Syndrome (CSS) or whether CSS is simply inhibited by the use of steroids, as various authors have suggested.

We report a case in which we suspected CSS in a patient with bronchopulmonary, cutaneous and analytical signs and whom we treated with oral steroids. After clinical improvement, one year later, steroids were replaced by antileukotrienes, after which the same clinical picture developed. The vasculitis characteristic of CSS was confirmed pathologically.

Key words: Churg-Strauss syndrome. Asthma. Anti-leukotrienes. Steroids.

Desde la introducción de los ALT en el tratamiento del asma existe controversia sobre si su uso puede dar lugar a una vasculitis tipo Churg-Strauss o si esta enfermedad simplemente se mantiene cohibida por el uso de esteroides, habiéndose publicado varios artículos en este sentido.

Se revisa la bibliografía a propósito de un caso.

Observación clínica

Varón de 40 años, diagnosticado de asma bronquial desde niño. Sin hábitos tóxicos, alergias medicamentosas ni otros datos de interés. Desde hace un año hace frecuentes visitas al servicio de urgencias del hospital por disnea. Ha sido tratado con esteroides inhalados y orales, adrenérgicos beta-2 de corta y larga duración, y antibióticos.

En su historia actual cabe destacar que desde unos días antes de su ingreso en el hospital presentaba tos, disnea y fiebre.

A la exploración resaltan los siguientes signos: atlético, disneico, tórax hiperinsuflado y tiraje con disminución de ruidos respiratorios y presencia de lesiones cutáneas eritematosas y vesiculosas en pie izquierdo, hombros y tórax. Las radiografías de tórax presentaron una condensación en el lóbulo superior derecho en dos focos y otra en el lóbulo superior izquierdo menos densa (fig. 1). Los datos de laboratorio fueron: leucocitos 15.000/ μ l (eosinófilos 31%, segmentados 44%); fueron negativos los anticuerpos anticitoplasma de neutrófi-

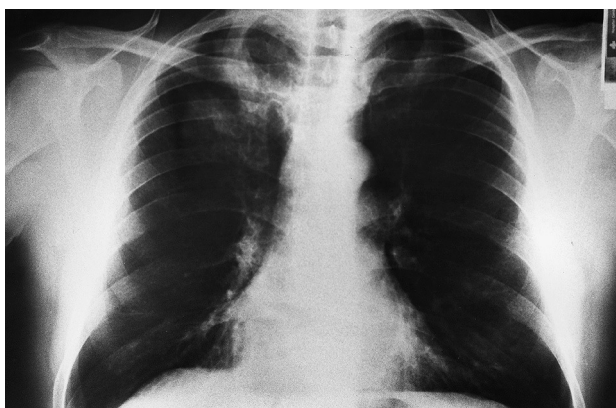


Fig. 1. Radiografía de tórax: condensación en lóbulo superior derecho (2 focos) y en lóbulo superior izquierdo, menos densa.

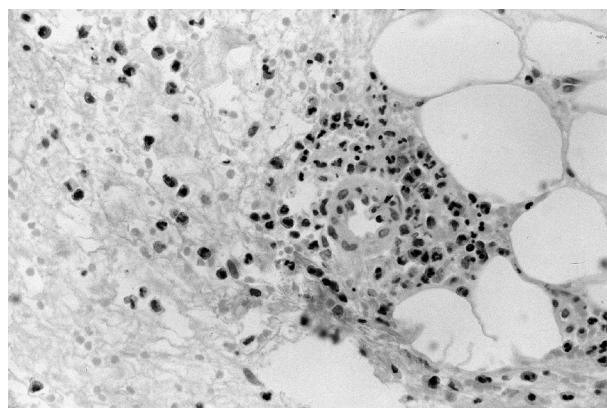


Fig. 2. Biopsia cutánea: hematoxilina-eosina (x250): vasculitis necrosante e infiltrado tisular por eosinófilos.

los, antimembrana basal glomerular y antinucleares. Según la espirometría, sus valores de flujos espiratorios máximos en el primer segundo oscilaron entre 800 y 2.650 ml, es decir, entre el 23 y el 71% del valor predicho. El servicio de dermatología informó una consulta sobre las lesiones cutáneas como probablemente secundarias a alergia inespecífica.

Se trató con esteroides orales a dosis medias decrecientes, mejorando de su clínica respiratoria y desapareciendo las lesiones cutáneas y las alteraciones radiológicas, elaborándose el diagnóstico de probable SCS.

Al cabo de un año el paciente se encontraba bien. Seguía control diario de flujos, que se mantenían dentro de los márgenes normales para su edad y talla, y tomaba deflazacor, 6 mg a días alternos.

Estando de viaje, en un control en otro hospital, se le suspendieron los esteroides orales y se le recetaron ALT (Montelukast). Al cabo de unas semanas acude de nuevo a nuestro centro presentando clínica de disnea y aparición de lesiones cutáneas similares a las iniciales que fueron biopsiadas, presentando una vasculitis necrosante con infiltración tisular por eosinófilos compatible con una vasculitis de Churg-Strauss (fig. 2), por lo que se estableció el diagnóstico de SCS al reunir cuatro criterios de los exigidos por la ACR.

Discusión

Los ALT constituyen el primer descubrimiento terapéutico para el asma de los últimos 20 años. Existen actualmente en el mercado bloqueadores de los receptores de cisteinil leucotrienos (LT) LTD4 que interactúan con LTC4 y LTE4 que son zafirlukast, montelukast y pranlukast^{5,6}. Los esteroides no bloquean los LT, lo que proporciona a los ALT un papel añadido que ha permitido que hayan ido introduciéndose de forma progresiva en el tratamiento del asma medio a moderado. A las dosis terapéuticas no presentan efectos secundarios importantes, lo cual unido a una cómoda posología oral, facilita el cumplimiento y permite suprimir/rebajar las dosis de esteroides orales en asmáticos^{7,8}. A medida que se ha ido extendiendo su utilización, se han ido publicando algunos casos de SCS en relación con tratamiento esteroide a dosis bajas y/o ALT⁹⁻¹¹.

En la interpretación de estos hechos se barajan varias posibilidades. La más convincente apunta a que se trata de formas frustradas de SCS, avalada por el hecho de

que sólo se han publicado casos de SCS en asmáticos dependientes de los corticoides, excepto un caso en una forma tratada con esteroides orales en las crisis, que se interpreta como una forma muy precoz de SCS¹². El aumento de eosinófilos en el SCS puede producir broncoconstricción, a través de la síntesis de LT que es atenuada en estos casos por los ALT, que produce una mejoría aislada de la clínica asmática, quedando libre la acción tóxica de los eosinófilos en otros órganos al suprimir los esteroides¹¹.

Otra posibilidad es que se trate de una reacción alérgica a fármacos. Sólo existen 10 casos publicados de SCS por fármacos¹¹. Muchos de los casos ya tenían síntomas y signos muy sugestivos de SCS antes de la introducción de los ALT (como en el caso que nos ocupa), lo que hace muy improbable esta posibilidad. La incidencia relativamente alta del síndrome puede deberse tan sólo a la vigilancia que ocasiona la introducción de un fármaco nuevo en el tratamiento del asma.

Nuestro caso apoya la posibilidad de que sea el descenso o supresión de los esteroides sistémicos lo que pone de manifiesto un SCS infradiagnosticado más que el daño que, *per se*, pudieran efectuar estos fármacos en individuos potencialmente susceptibles.

Por todo lo expuesto, parece sensato afirmar que, como ya se ha publicado, los ALT son útiles en asma leve-moderado, pero en el asma dependiente de los corticoides deberá vigilarse si aparece SCS haciendo controles del nivel de eosinófilos, función cardíaca y la aparición de infiltrados pulmonares.

Si se desarrolla el síndrome es obligado suspender los ALT y añadir esteroides sistémicos¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lie IT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-1087.
2. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and agiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-484.
3. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.

4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100.
5. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111 (Supl): 21-34.
6. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 472-480.
7. Reiss TE, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-1220.
8. Labiolette M, Malstrom K, Lu S, Cherninsky P, Pujet JC, Peszek I et al. Montelukast added to inhaled beclometasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862-1868.
9. Kinoshita M, Shiraiishi T, Koga T, Ayabe M, Rikimaru T, Oizumi K. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 534-535.
10. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustrées of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108: 320-323.
11. Wechsler ME, Carpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-457.
12. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279: 1949-1950.
13. Daren L, Knoell, Pharm D, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998; 114: 332-334.