



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

*GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON
POLIANGEITIS (SÍNDROME DE CHURG-
STRAUSS). EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y
TRATAMIENTO.*

AUTOR: JAVIER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
TUTOR: DR. MIGUEL MARTÍN ASENJO

ÍNDICE

• RESUMEN.....	4
• INTRODUCCIÓN.....	5
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
• RESULTADOS.....	11
• DISCUSIÓN.....	14
• CONCLUSIONES.....	19
• BIBLIOGRAFIA.....	20
• ANEXOS	22

RESUMEN

Dentro de las diversas enfermedades que afectan al ser humano, las cuales implican y comprometen a, en muchas ocasiones, varios órganos y sistemas, se encuentra un grupo de patologías las cuales, paradójicamente, tienen su origen las propias células del cuerpo humano, siendo estas mismas las que producen la clínica correspondiente a las llamadas enfermedades autoinmunes.

Como ejemplo claro de este tipo de patologías, se encuentra la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA) o también conocida bajo el nombre de síndrome de Churg-Strauss.

Esta enfermedad autoinmune se define como una vasculitis que afecta principalmente a vasos de pequeño y mediano calibre, afectando de forma más significativa al aparato respiratorio y teniendo a la eosinofilia como uno de los principales factores diagnósticos y pronósticos de dicha patología.

Se trata de una enfermedad en la que las opciones de tratamiento son variadas, pero las cuales se están viendo actualizadas por una serie de nuevos fármacos entre los que destaca el protagonista de nuestro estudio, el mepolizumab.

Por ello, en este trabajo se ha recogido información que abarca múltiples variables a partir de la historia clínica de 8 pacientes para poder valorar, en función de sus características personales, y en función de las evidencias que nos aportan los nuevos estudios realizados sobre la GEPA y su tratamiento, cómo y en qué proporción podrían haber ayudado en la clínica y en el pronóstico de esta enfermedad, la aparición de nuevos fármacos como el mepolizumab.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de entidades que cursan con inflamación destructiva de la pared de los vasos sanguíneos. Bajo este término se agrupan diversas enfermedades cuyos síntomas varían dependiendo del tamaño y la localización de los vasos afectados. La inflamación de pared vascular causa obstrucción de la luz del vaso con isquemia y necrosis de los tejidos que irriga, siendo esta la causa de la elevada morbimortalidad que acompaña a estos procesos¹

La eosinofilia granulomatosa con poliangeítis, o también conocida como Síndrome de Churg-Strauss es una enfermedad que fue descrita por primera vez en 1951 por Churg y Strauss², quienes dieron nombre al síndrome que esta entidad generaba. En 2012, de acuerdo con la última conferencia de consenso de Chapel Hill, esta vasculitis adquiere el nombre de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Se trata de una vasculitis asociada a ANCA (anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos), caracterizada principalmente por una granulomatosis eosinofílica y vasculitis que afecta principalmente a vasos de pequeño y mediano calibre asociada, la mayoría de veces con asma y eosinofilia generalizada. Se trata de una entidad que puede clasificarse tanto dentro del grupo de las vasculitis como en el de las enfermedades hipereosinofílicas³

GEPA es la vasculitis más infrecuente de todas las vasculitis asociadas a ANCA. Diversos estudios indicarían una prevalencia de 0.9-2,4 por millón⁴ o de 10.7-17.8⁵ por millón dependiendo de las regiones geográficas y de los criterios diagnósticos aplicados. Su rareza y características únicas, como la inflamación eosinofílica, han retrasado el conocimiento y el progreso de las distintas investigaciones sobre la GEPA durante varios años, en comparación con otras vasculitis.

Dado el desarrollo de nuevos fármacos, así como la evolución de los distintos criterios diagnósticos, creemos que es necesario el conocimiento de las características tanto clínicas como inmunológicas de los pacientes con GEPA.

En cuanto a las diferentes pruebas diagnósticas de esta enfermedad, cabe destacar que principalmente se basa en la última modificación en cuanto a criterios diagnósticos, tratándose concretamente en Chapel Hill Consensus Conference, la cual data de 1994 en la que se recoge que, para poder definir la enfermedad de Churg Strauss, debemos atender a unos criterios en concreto tales como la presencia de hallazgos patológicos y clínicos típicos de esta patología como pueden ser, tal y como he descrito anteriormente, la presencia de inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta de manera importante al tracto respiratorio con la presencia de vasculitis necrotizante de los vasos de mediano y pequeño calibre asociado todo esto a la presencia de asma y eosinofilia generalizada, además, se añadió otro criterio como por ejemplo la presencia de granulomas extravasculares, pero sin incluir la presencia de asma, aunque esta manifestación se

encontrase presente en la mayoría de los pacientes que fueron diagnosticados en un primer momento.⁶

Aunque en la actualidad no existen pruebas diagnósticas que nos permitan identificar de una manera precisa e inequívoca la GEPA, existen estudios recientes que nos confirman que la presencia de algunos biomarcadores podría servirnos para orientarnos un poco más a la hora del diagnóstico. Entre estos marcadores se encuentra la eotaxina-3, cuyos niveles séricos fueron superiores entre los pacientes con dicha patología que, entre los que formaban parte del grupo control, aunque este biomarcador necesita todavía tiempo para poder tener un peso importante a la hora de establecer un diagnóstico.

Además, en cuanto a pruebas de laboratorio en las que nos podemos apoyar, no solo para realizar el diagnóstico de esta patología, si no también para poder establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades donde la etiología autoinmune también juega un papel muy importante, es por ejemplo la realización de una analítica de sangre, donde nos centraríamos en la determinación de los anticuerpos ANCA, antes mencionados, además de unos niveles elevados de eosinófilos, lo cual nos podría servir para orientar el diagnóstico pero nunca nos serviría para confirmarlo⁷.

Por otro lado, dentro de las pruebas de imagen, entre las que destacan las radiografías y las tomografías computarizadas, la tomografía computarizada de pulmón se trata de una de las pruebas que más sensibilidad aporta a la hora de detectar cambios en el parénquima.⁸

Aunque, sin duda, la prueba que realmente aporta información y que nos sirve para llevar a cabo una confirmación diagnóstica, sería la biopsia del tejido afectado y su posterior análisis histológico, lo cual serviría para, principalmente, destacar la presencia de eosinofilia y la presencia a su vez de vasculitis.

Por otro lado, aún sabiendo la patogenia y el papel fundamental que parecen jugar los ANCA en los pacientes que padecen esta enfermedad, todavía existe un gran desconocimiento en cuanto al tratamiento para poder llegar a una curación total de los pacientes que padecen esta enfermedad

Sin embargo, sí que existen diferentes tratamientos que pueden provocar una remisión parcial o una disminución de la intensidad y gravedad de los efectos y síntomas que puede acarrear esta enfermedad, dentro de las cuales existen varios niveles o escalones de tratamiento.

Dentro de los más conocidos y usados en este tipo de pacientes, y también en general en aquellos que tienen enfermedades con un cierto grado autoinmune responsable de su etiología, son los tratamientos basados en el uso de corticoides, debido al efecto inmunosupresor que tienen los mismos, aunque debido a los efectos secundarios que presentan en tratamientos prolongados, es importante no abusar de los mismos. Por otro lado, si este tratamiento con corticoides no funciona, o no da los resultados esperados, encontraríamos otro nivel de tratamiento que es el que componen

los fármacos como el metotrexate, el rituximab, la azatioprina o el benralizumab.⁹

Sin embargo, en la actualidad, se está empezando a utilizar un fármaco inmunosupresor denominado mepolizumab, el cual va a ser el objeto principal y a partir del cual vamos a desarrollar este trabajo.

El mepolizumab ha sido propuesto como un tratamiento anti-interleucina-5 para formar parte sobre todo dentro de la terapéutica relacionada con el asma eosinofílica severa. Aún así, además de este principal objetivo de tratamiento, también se ha propuesto para formar parte del tratamiento fundamental para otras enfermedades entre las que destaca la GEPA.¹⁰

Es importante destacar que el mepolizumab, además de tratarse de una novedad en el tratamiento de la poliangitis microscópica, lleva formando parte desde hace más de diez años de la estrategia terapéutica del asma, concretamente en los casos de asma moderado y grave que precisaban el tratamiento con corticoides, reduciendo el número de crisis y mejorando la calidad de vida de estos pacientes¹¹

El mecanismo de acción del mepolizumab se basa en las características del propio medicamento, ya que, al tratarse de un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-5, este se une a la interleucina-5 circulante con una gran especificidad y afinidad, evitando así que esta se una con su receptor que se encuentra en la superficie de los eosinófilos y basófilos. Esto produce la inhibición y reducción tanto de la maduración como del número de los eosinófilos y sus progenitores en la médula ósea, con el correspondiente descenso de la maduración de los mismos en la sangre y en la mucosa bronquial.¹²

Como precedente y buen ejemplo del buen funcionamiento del mepolizumab en el tratamiento de la poliangitis microscópica, cabe destacar el caso del primer paciente en el que el tratamiento con este fármaco supuso un éxito. Se trata de una mujer que tenía una historia clínica con clara afectación cardíaca y pulmonar, que había experimentado una recaída debido a la falta de eficacia del tratamiento convencional que tenía pautado. Es por esto por lo que se le prescribió un tratamiento con mepolizumab 750 mg de manera intravenosa, obteniendo unos resultados muy alentadores, ya que en un mes se consiguió el control de los principales síntomas del asma y el descenso claro de la eosinofilia que presentaba. Además, a los dos meses de estar con el tratamiento pautado, se objetivó la desaparición de las opacidades en el pulmón descritas previamente en las pruebas de imagen correspondientes.¹³

El objetivo de este trabajo es la descripción de las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de GEPA en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en los últimos 10 años

MATERIAL Y METODO:

Tipo de estudio:

Estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo, de ámbito hospitalario, diseñado para evaluar la frecuencia de GEPA en una población de Valladolid, así como sus características clínicas, inmunológicas y radiológicas.

Ámbito de estudio

Pacientes ingresados en Hospital Clínico Universitario de Valladolid con diagnóstico al alta de GEPA desde el año 2011 a 2021.

Población

- Pacientes mayores de 18 años ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con diagnóstico al alta de GEPA o Síndrome de Churg-Strauss.
- Los criterios diagnósticos quedan definidos por los aportados por la *American College of Rheumatology*, que son los siguientes:
 - Asma
 - Eosinofilia >10% en sangre
 - Sinusitis paranasal
 - Presencia de infiltrados pulmonares
 - Signos histológicos de vasculitis con eosinófilos extravasculares
 - Mononeuropatía o polineuropatía múltiple
 - Presencia de auto anticuerpos del tipo ANCA

La presencia de 4 o más de estos criterios confirman el diagnóstico de GEPA, con una sensibilidad del 85% y con una especificidad del 99,7%.

Aunque se suelen diagnosticar los casos a partir de los síntomas y los resultados de los estudios de laboratorio, debe confirmarse con estudios histológicos a partir de el análisis de las biopsias tomadas.

Variables:

1. Variables demográficas:
 - a. Edad
 - b. Sexo
2. Variables Clínicas:
 - a. Respiratorias: Asma
 - b. Otorrinolaringológicas: pólipos nasales, rinitis alérgica, sinusitis

- c. Cutánea: Purpura, eritema, livedo reticularis
 - d. Articular: poliartralgias
 - e. Ocular: conjuntivitis, uveítis
 - f. Nervioso: mononeuritis multiples, polineuropatía
 - g. Cardíaco: pericarditis, miocarditis, arritmias
 - h. Generales: pérdida de peso, fiebre persistente
3. Variables Diagnósticas
- a. ANCA: MPO-ANCA, PR3-ANCA, Atípicos
 - b. Eosinofilia
 - c. Infiltrados pulmonares
 - d. Hallazgos histológicos: biopsia
4. Variables Tratamiento:
- a. Corticoides
 - b. Inmunosupresores (Azatioprina, metotrexato, micofenolato)
 - c. Rituximab
 - d. Mepolizumab
5. Variables enfermedad:
- a. Remisión parcial
 - b. Remisión total
 - c. Muerte

Intervención

1. Procedimiento: a través del servicio de admisión del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se obtendrá el listado de altas en los últimos 10 años con diagnóstico de GEPA o Síndrome de Churg-Strauss. Se informará al paciente del objetivo del estudio (o en su defecto a los familiares) y una vez aceptado por parte del mismo su participación, se comprobará que éste cumpla todos los criterios de selección y ninguno de exclusión. Posteriormente se recogerá toda la información demográfica a partir de la historia clínica.
2. Enmascaramiento: no
3. Seguimiento: no

Estadística:

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS-22. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje. Para comprobar la distribución normal de las variables se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de la chi.cuadrado. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de análisis de la

varianza (ANOVA) con comparaciones múltiples a posteriori mediante la prueba de Bonferroni Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la p fue menor de 0,05.

Aspectos Éticos

1. Permiso: (Institución. Centro. Servicio): Sí.
2. Aprobación Comité Ético: Sí
3. Consentimiento: no (verbal)

Al ser un estudio observacional no se prevé que su participación en el estudio pueda conllevar riesgo alguno, más que el habitual de la enfermedad y del tratamiento habitual Finalmente, hay que resaltar que no se modifica la práctica clínica habitual dado que los pacientes son visitados para el estudio coincidiendo con su visita de seguimiento habitual en el centro y no se modifican los hábitos de prescripción habituales.

RESULTADOS

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
SEXO	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
EDAD	57	60	81	65
ANTECEDENTES	-Asma -Poliposis nasal -IgE elevada	-Asma -Poliposis nasal -IgE elevada	-Asma -Infiltrados pulmonares -Polimialgia -Fiebre -Insuficiencia cardiaca congestiva -HTA	-Engrosamientos peri bronquiales con imágenes nodulillares -Infiltrados pulmonares -Dislipemia -Hipotiroidismo
CLINICA VASCULITIS	Mononeuritis múltiple	Polineuropatía	-Neuropatía periférica con afectación sensitivo-motora -Paniculitis -Vasculitis leucocitoclástica	-Glomerulonefritis proliferativa extra capilar necrotizante
EOSINOFILIA	Sí	Sí	Si	No
ANCA	Positivos (pANCA)	Positivos (cANCA)	Negativos	Positivos pANCA
BIOPSIAS	No	No	No	Sí, renal
TRATAMIENTO	Corticoides Rituximab	Corticoides	Corticoides Rituximab	Corticoides Rituximab
	PACIENTE 5	PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8
SEXO	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
EDAD	82	62	62	74
ANTECEDENTES	-Bronquiectasias pulmonares con infecciones de repetición --Infiltrados pulmonares -Ceguera -Infección por Covid-19 -Muerte por shock séptico	-Asma -Poliposis nasal -Miopatía -Cefalea occipital progresiva -Malformación Arnold-Chiari tipo 1 -Infiltrados pulmonares	-Asma -Disnea de larga evolución	-Asma -Infiltrados pulmonares
CLINICA VASCULITIS	-Polineuropatía		-Polineuropatía	-Neutrofilia -Purpura palpable -Vesículas hemorrágicas epidérmicas
EOSINOFILIA	No	Sí	Sí	Si
ANCA	Positivos pANCA	Positivos, pNACA	Negativos	Positivos pANCA y cANCA
BIOPSIAS	Sí, nervio sural	No	No	No
TRATAMIENTO	Corticoides y rituximab	Corticoides y rituximab	Corticoides y azatioprina	Corticoides y rituximab

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Durante los últimos diez años, se diagnosticaron de GEPA en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid un total de 8 pacientes (tabla 1). A partir de estos pacientes, y para la realización de este estudio se recogieron una serie de datos de los mismos atendiendo a variables demográficas, clínicas, diagnósticas, de tratamiento y por último variables con relación a la evolución de dicha patología.

Una vez recogidos los datos, pudimos observar que existe una prevalencia notable en cuanto a mujeres diagnosticadas con respecto a los hombres, componiendo las mismas un 77% de la muestra. La edad media son 67,87 años con una desviación estándar de 9.76

En cuanto a las variables clínicas se tuvieron en cuenta diferentes afectaciones tales como la respiratoria, la otorrinolaringológica, la cutánea, la ocular, la neurológica, la cardíaca y por último la presencia de síntomas generales en el momento del diagnóstico y evolución de la propia enfermedad.

En primer lugar, durante la realización del estudio se pudo objetivar que un 62,5% de los pacientes, de los cuales todas eran mujeres a excepción de un varón, tenían afectación respiratoria, más en concreto asma, dentro de los cuales destacó la presencia de un paciente con asma de difícil control. Además, con respecto a los pacientes con afectación respiratoria, cabe destacar que en el 25% se pudieron objetivar bronquiectasias.

Con respecto al área clínica de la otorrinolaringología, se tuvieron en cuenta tres parámetros: presencia de pólipos nasales, rinitis alérgica y presencia de sinusitis. En esta muestra de pacientes solo se pudo objetivar en un 37,5% de ellos, la presencia de pólipos nasales.

Para continuar, si atendemos a la afectación cutánea observamos que la clínica fue variada. La presencia de púrpura solo estuvo presente en uno de los pacientes, lo que supuso el 12,5% de la muestra, pudiendo observar la misma prevalencia de ese 12,5% en cuanto a la presencia de otras manifestaciones cutáneas tales como la necrosis epidérmica y la presencia de úlceras en espalda y sequedad de piel.

En cuanto a la afectación ocular, aunque en un principio, antes de recoger los datos, se puso atención y se valoró la posibilidad de encontrar afectaciones del tipo conjuntivitis o uveítis, finalmente se pudo observar que solo un paciente, presentó epiescleritis y otro ceguera.

El 75% de los pacientes de nuestra muestra presenta clínica neurológica que, atendiendo a los síntomas, signos y patologías establecidas presentes en los pacientes pertenecientes a nuestro estudio, se pudo objetivar que tres pacientes presentaron polineuropatía, mientras que otros tres presentaron, respectivamente mononeuritis múltiple, neuropatía periférica sensitivo motora e

hipoestesia desde la zona de las rodillas y alteración de la sensibilidad propioceptiva.

Respecto al resto de las alteraciones clínicas, cabe destacar que ninguno de estos pacientes tuvo afectación cardíaca y que, atendiendo a los síntomas generales presentes en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad, solo es destacable que el 25%, es decir, dos de los 8 pacientes presentó fiebre.

Por otro lado, en lo que respecta a las variables diagnósticas, se tuvo en cuenta la presencia de autoanticuerpos del tipo ANCA, la presencia de eosinofilia, la afectación pulmonar en forma de infiltrados pulmonares y si este diagnóstico se realizó mediante biopsia de algún órgano afecto.

En primer lugar, con respecto a los autoanticuerpos cabe destacar que el 62,5% presentaron anticuerpos del tipo anti mpoANCA en el momento de su diagnóstico, el 25% para cANCA y solo el 25% de los pacientes resultaron negativos en las pruebas de detección de estos autoanticuerpos.

Con respecto a la presencia de eosinofilia, el 62,5% presentó esta característica histológica.

El 62,5% de los pacientes presentaron infiltrados pulmonares y por último, en cuanto a las variables diagnósticas, solo dos de los 8 pacientes, lo que supone un 25% de los pacientes, se les tomo una biopsia para el apoyo diagnóstico, las cuales fueron una biopsia renal y una del nervio sural, ambas compatibles con el diagnóstico de GEPA

En cuanto al tratamiento, cabe destacar que todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides, y además, al 66% se le pautó rituximab y solo uno de los pacientes estuvo tratado con otros inmunosupresores

Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con el mepolizumab.

Para finalizar con el análisis de los resultados nos queda exponer el curso y evolución de la enfermedad en cada uno de los pacientes, donde observamos que 5 de ellos, lo que supone un 62,5% de los pacientes tuvo una remisión parcial, el 25% experimento una remisión casi completa (síntomatología residual) y un paciente falleció.

DISCUSIÓN

LA GEPA es una vasculitis que afecta principalmente a vasos de pequeño y media calibre, afectando de forma más significativa al aparato respiratorio, aunque puede manifestarse en cualquier órgano, algo que deja evidente nuestra serie, la afectación neurológica es superior a la respiratoria.

En cuanto a las características patogénicas de la GEPA, no se puede afirmar que este del todo claro. Probablemente se trate de una compleja interacción entre las distintas características genéticas individuales de cada paciente y los factores ambientales presentes cada momento, los cuales, de forma conjunta, crean situaciones propicias que llevan hacia una respuesta inflamatoria en la que los principales componentes responsables que forman parte de la misma, son células como los eosinófilos y los linfocitos T y B¹⁴.

Dentro de las citoquinas que se activan y se liberan, como por ejemplo las IL-4 IL-5 e IL13, gracias a la acción de los linfocitos Th2, en los pacientes que padecen GEPA, destaca y juega un papel fundamental la citoquina IL-5, por lo que, al conocer este dato, se convierte en una diana terapéutica para poder paliar, en mayor o en menor medida, los efectos y complicaciones de esta enfermedad.¹⁵

Por otro lado, los ANCA tiene un papel importante, tanto en la patogénesis como en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El daño producido por estos anticuerpos en el endotelio de los vasos de estos pacientes, junto a la infiltración de los eosinófilos, constituyen uno de los principales mecanismos que determinan las características desde el punto de vista histológico de esta enfermedad.

Respecto a las características epidemiológicas en nuestra serie se observa un predominio femenino, lo que contrasta con las series de casos más antiguas, pero similar a lo publicado en series más recientes.

Con respecto a las actualizaciones más recientes y los diferentes artículos que se incluyen en la literatura médica con relación a la GEPA y sus diferentes tratamientos, se puede observar que en la mayoría de los pacientes, concretamente alrededor de un 90% se pueden objetivar casos de asma moderada-grave y con cierta refractariedad a los tratamientos convencionales (248), lo cual se ve reflejado en nuestra serie, donde a afectación respiratoria en cuanto a asma se refiere la podemos ver en el 87,5% de los pacientes.

En cuanto al asma es interesante recalcar que, generalmente, en el 65% de los pacientes que presentan cuadros de asma dependientes de tratamiento con corticoides, suele ser un precedente bastante establecido de enfermedad sistémica grave(247) por lo que, viendo los pacientes de nuestra

serie, y atendiendo al tratamiento que siguen, sería interesante prestar bastante atención y estar abiertos a la posibilidad de añadir diferentes tratamientos como ya comentaremos más adelante para poder rebajar esas posibilidades de llegar estadios tan avanzados de la GEPA.

Resulta interesante que, por otro lado, en los diferentes artículos y estudios que existen en relación con la GEPA, está recogido en ellos una afectación cutánea en el 85% de los pacientes (nuevo artículo), lo cual contrasta en gran medida con nuestra serie ya que, en nuestro caso solo se ha podido objetivar en un paciente la presencia de purpura, y atendiendo a otras afectaciones cutáneas solo en un paciente también se ha podido establecer la presencia de paniculitis.

Por otro lado, es importante destacar que al igual que en otros estudios, en nuestro caso el 75% de los pacientes presenta algún tipo de afectación neurológica, sin embargo, resulta interesante que en nuestra serie la mayor parte de estos pacientes afectos la componen la parte de ellos que presentan polineuropatía, al contrario que lo descrito en las últimas actualizaciones donde el grueso de la afectación neurológica se veía mayormente representada por los pacientes diagnosticados de mononeuritis múltiple. Además, como ya he comentado anteriormente, en nuestra serie existen casos de afectación neurológica a otros niveles como son la neuropatía periférica donde se ve comprometida la sensibilidad motora y un caso también de hipostesia y alteración de la sensibilidad propioceptiva, lo que nos hace pensar que, aun sabiendo de la importancia y el papel fundamental que tiene tanto el asma como los aspectos más puramente histológicos como puede ser la eosinofilia, tanto en el diagnóstico como en la decisión de la pauta a seguir en cuanto al tratamiento en esta patología, al haber tenido una gran representación de afectación neurológica en prácticamente todos los pacientes de nuestra muestra, nos hace pensar en que se debería tener muy en cuenta este tipo de afectaciones a la hora de instaurar nuevas pautas de tratamiento como ya describiremos más adelante.

En cuanto a la afectación ocular, no hemos podido extrapolar nuestros datos con respecto a los presentes en el resto de literatura médica, ya que solo el 25% de los pacientes tenía afectación ocular, pero ninguno de ellos estaba diagnosticado de uveítis, lo cual supone la afectación más común.

Con respecto a las manifestaciones cardíacas en nuestra serie no se objetivó ningún caso en contraposición con el 37,5% que suele representar en otros estudios este tipo de patologías.

Por último, en los diversos estudios que existen sobre esta patología se puede ver reflejado que existe un predominio de la existencia de infiltrados pulmonares en prácticamente la totalidad de los pacientes que son objeto de estudio, y, sin embargo, en nuestro caso solo se pudo observar en un 62,5% de los pacientes. Este dato pone de manifiesto que esta patología no siempre conlleva afectación pulmonar y, es necesario incidir en su diagnóstico,

Con respecto a las variables diagnósticas y en comparación con otros estudios, en nuestra muestra

existe un claro aumento del porcentaje de casos con positividad en cuanto a los anticuerpos tipo ANCA los cuales están presentes en el 75% de los pacientes en comparación con el resto de estudios en los que ese porcentaje se sitúa en torno a un 40%, lo cual puede ser determinante a la hora de valorar el tratamiento con alguno de las nuevas líneas terapéuticas relacionadas con los fármacos biológicos.

Por último, con respecto a la mortalidad en las diferentes muestras de pacientes que han sido objeto de estudio podemos comprobar que se encuentra dentro de la normalidad con solo un paciente fallecido en nuestra serie.

En cuanto al tratamiento, cabe destacar que existen varias líneas terapéuticas que pueden mejorar el curso de la enfermedad, entre las que se encuentran el uso sistémico de corticoides, la administración de otros inmunosupresores como por ejemplo la azatioprina, y por otro lado, el principal protagonista de este estudio, un tratamiento relativamente nuevo, como es el mepolizumab.¹⁶

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-5, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión de este a las citoquinas IL-5 libres, con una afinidad y especificidad muy elevadas, evitando en gran medida que estas unidades libres se unan a los receptores presentes en la superficie de los eosinófilos y los basófilos¹⁷

Este tratamiento, se trata de una opción terapéutica que ya era conocida desde hace tiempo, ya que, desde 2003 se lleva utilizando en aquellos casos graves de asma y que además tienen un importante componente de eosinofilia¹⁸, y debido a los buenos resultados obtenidos en diferentes estudios desde la fecha, su uso se ha extendido a los casos de GEPA.

Sin embargo, es importante recalcar que el mepolizumab podría tener un rol muy limitado en unas determinadas vías patogénicas de la enfermedad, lo cual se demostró con estudios que acabarían determinando que la eficacia de dicho fármaco era mucho mayor en pacientes con un recuento absoluto de eosinófilos mayor de 150 células/mm³, mientras que pacientes con una cantidad menor de eosinófilos no se veían tan beneficiados con este tratamiento.¹⁸

Por otro lado, aunque otros fármacos inmunosupresores como la azatioprina, el rituximab y el mepolizumab, tienen distintos objetivos terapéuticos, se tiende a pensar que el uso de manera simultánea puede considerarse una ventaja al hecho de intentar usarlos de manera independiente.

Es por esto que he comentado, por lo que considero interesante presentar el algoritmo de tratamiento que se ha establecido, atendiendo a los datos presentes en la guía ACR/VF de 2021, se puede observar que optan por un tratamiento distinto en función de la gravedad y la actividad de la propia enfermedad.

En un primer lugar, habrá que distinguir entre si nos encontramos ante un caso grave y activo de la GEPA, en el que se tendría que comenzar con la inducción de la remisión de la propia enfermedad mediante un tratamiento basado en corticoides a altas dosis unido al uso de otros inmunosupresores para posteriormente llevar a cabo una reducción progresiva. Sin embargo, si se trata de un caso de GEPA no grave, habría que diferenciar si se trata de un caso activo o no.

En el caso de que se trate de un caso de GEPA activa, la pauta a seguir sería la inducción de la remisión con corticoides pero esta vez con una dosis menor y la utilización del mepolizumab de manera concomitante.

Posteriormente, en la fase de mantenimiento de la remisión, se utilizaría el mepolizumab y una dosis mínima de GCO.

De manera diferente, en el caso de que se trate de una recidiva de la enfermedad en un contexto de tratamiento con azatioprina o metotrexate, habría que añadir a este tratamiento la dosis adecuada de mepolizumab.¹⁹, la cual queda establecida en 300mg preferiblemente por vía subcutánea.

Con respecto a nuestra serie, cabe destacar que ninguno de los 8 pacientes que la componen se encuentran en tratamiento con el mepolizumab, lo cual se puede deber a que todavía es muy reciente su aprobación, por lo que la mayoría de pacientes diagnosticados continúan con una línea de tratamiento más tradicional basada en corticoides y otro tipo de inmunosupresores.

Sin embargo, y aunque las principales indicaciones de tratamiento con el mepolizumab se vean muy relacionadas con la presencia de asma y eosinofilia, resulta interesante, y más viendo el predominio existente en nuestra serie, que se debería atender a otros criterios personales y diagnósticos de cada paciente y otros aspectos que se ven muy frecuentemente en dicha patología y más en nuestra muestra de pacientes, como puede ser la afectación neurológica.

Con respecto a los estudios presentes en la literatura científica, y como ya he comentado con anterioridad, la mayoría de ellos evidencian la posibilidad de tratamiento y buena evolución con el tratamiento con el mepolizumab en pacientes en los que la afectación respiratoria sea el pilar fundamental en torno al que giren la sintomatología y clínica de la GEPA, siendo esta misma afectación el principal factor en el que basarse para cambiar o no las diferentes pautas de tratamiento con el mepolizumab. Sin embargo, la pregunta que nos surge es en qué porcentaje y en que grado podríamos mejorar la clínica y en general la vida de los pacientes que por el contrario tienen otro tipo de manifestaciones diferentes a la respiratoria como definitorias de la clínica de su enfermedad.

Las preguntas que pueden surgir a partir de ese punto de vista son múltiples ya que, si en los casos en los que la GEPA se manifiesta de manera en la que la principal afectación fuese la neurológica como es en el caso de nuestra serie, o sin embargo no presentasen ese alto grado de eosinofilia en

el que se basa la mayoría de la literatura presente en la actualidad que habla sobre el mepolizumab y sus capacidades terapéuticas, si en vez de limitar y acotar este tratamiento a pacientes tan específicos, y por el contrario este grupo comentado de pacientes pudiesen empezar de manera mucho más precoz la terapia con el mepolizumab, es posible que se podría mejorar la clínica de una manera mucho más rápida, reducir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad aportando un mucho mejor pronóstico de la misma y también serviría por otro lado, para rebajar, como ya he comentado anteriormente, la terapia con corticoides evitando sus efectos adversos que llevan asociados, lo cual en el caso de nuestra muestra sería muy ventajoso ya que el 100% de los pacientes se encuentran asociados a una terapia con dichos corticoides.

Aunque todo esto resulta esperanzador de pensar, la realidad es que el mepolizumab se trata de un fármaco muy nuevo en el ámbito del tratamiento de la GEPA y por otro lado el coste del mismo, como el de la mayoría de nuevos tratamientos biológicos, es elevado, y aunque nos gustaría poder utilizarlo y probarlo en todos los pacientes disponibles, hay que atender también a aspectos como por ejemplo la relación entre el coste-beneficio que va a tener este fármaco en aquellos pacientes en los que no se ha probado su elevada efectividad como en otros. Es por esto por lo que se tendrá que seguir esperando a que nuevos estudios prueben esa efectividad y a que el avance en la ciencia, en la tecnología y en todo el ámbito de la investigación médica, nos aporten evidencias y resultados en los que poder respaldarnos para ampliar el espectro del tratamiento con el mepolizumab a la mayoría de los pacientes con GEPA.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto una evidente variabilidad de signos y síntomas de los pacientes afectados de GEPA, por lo que es preciso una anamnesis minuciosa de los mismos, especialmente ante la presencia de eosinofilia y asma. Así mismo la presencia de manifestaciones neurológicas nos debe de poner en alerta ante la posibilidad de padecer esta entidad.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL5 del que podrían beneficiarse los pacientes afectados de GEPA, especialmente cuando asocian eosinofilia o asma. Son precisos mas estudios que confirmen el uso de este tratamiento en pacientes con GEPA cuyas manifestaciones clínicas sean diferentes a las previamente señaladas

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: 267–270.
- ² Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
- ³ Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1–11
- ⁴ Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607–12.
- ⁵ Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1560-5.
- ⁶ Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014;24:640-4.
- ⁷ Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Altissimi G, De Vincentiis M. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14:341-8
- ⁸ Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, Rosenwasser LJ, Roufosse F, Gleich GJ, Klion AD. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):45-9
- ⁹ Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1094-100
- ¹⁰ Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med.* 2020;49:104036
- ¹¹ Wechsler ME, Akuthota P, Khoury P. Novel Treatments for Airway Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:597-8
- ¹² Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360: 973–984

-
- ¹³Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204
- ¹⁴ Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005; 143:632–638.
- ¹⁵ Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011;155:341–343.
- ¹⁶ Faverio P, Bonaiti G, Bini F, Vaghi A, Pesci A. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14:2385-2396.
- ¹⁷ Varricchi G, Bagnasco D, Ferrando M, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:40–45.
- ¹⁸ Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2017;376(20):1921–1932.
- ¹⁹ Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1366-1383.



GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEITIS (SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS). EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y TRATAMIENTO.

Hernández Jiménez, Javier; Martín Asenjo, Miguel



Introducción

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de entidades que cursan con inflamación destructiva de la pared de los vasos sanguíneos. La eosinofilia granulomatosa con poliangeítis (GEPa), se trata de una vasculitis asociada a ANCA caracterizada principalmente por una granulomatosis eosinofílica y vasculitis que afecta principalmente a vasos de pequeño y mediano calibre asociada, la mayoría de veces con asma y eosinofilia generalizada. El mepolizumab se trata de un nuevo fármaco se ha propuesto recientemente para formar parte del tratamiento fundamental para un grupo de enfermedades entre las que destaca la GEPa.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es la descripción de las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de GEPa en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en los últimos 10 años

Discusión

LA GEPa es una vasculitis que afecta principalmente a vasos de pequeño y media calibre, afectando de forma más significativa al aparato respiratorio, aunque puede manifestarse en cualquier órgano, algo que deja evidente nuestra serie, la afectación neurológica es superior a la respiratoria, representando un 62,5% frente a un 75% de los casos respectivamente.

Por otro lado, el mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-5, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión de este a las citoquinas IL-5 libres, con una afinidad y especificidad muy elevadas, estableciéndose como tratamiento en pacientes con mucha afectación respiratoria y niveles altos de eosinofilia.

Las preguntas que pueden surgir a partir de ese punto de vista son múltiples ya que, si en los casos en los que la GEPa se manifiesta de manera en la que la principal afectación fuese la neurológica como es en el caso de nuestra serie, o sin embargo no presentasen ese alto grado de eosinofilia, es posible que se podría mejorar la clínica de una manera mucho más rápida, y aportar un mucho mejor pronóstico de la misma, iniciando antes el tratamiento con el mepolizumab.

Conclusión

Nuestro estudio pone de manifiesto una evidente variabilidad de signos y síntomas de los pacientes afectados de GEPa, por lo que es preciso una anamnesis minuciosa de los mismos, especialmente ante la presencia de eosinofilia y asma. Así mismo la presencia de manifestaciones neurológicas nos debe de poner en alerta ante la posibilidad de padecer esta entidad.

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL5 del que podrían beneficiarse los pacientes afectados de GEPa, especialmente cuando asocian eosinofilia o asma.

Son precisos mas estudios que confirmen el uso de este tratamiento en pacientes con GEPa cuyas manifestaciones clínicas sean diferentes a las previamente señaladas.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo, de ámbito hospitalario, diseñado para evaluar la frecuencia de GEPa en una población de Valladolid, así como sus características clínicas, inmunológicas y radiológicas.

Resultados

Durante los últimos diez años, se diagnosticaron de GEPa en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid un total de 8 pacientes, con una prevalencia notable en cuanto a mujeres diagnosticadas con respecto a los hombres, componiendo las mismas un 77% de la muestra. La edad media son 67,87 años con una desviación estándar de 9.76.

Como resultados más relevantes para nuestro estudio cabe destacar que se pudo objetivar que un 62,5% de los pacientes, de los cuales todas eran mujeres a excepción de un varón, tenían afectación respiratoria, más en concreto asma, y el 62,5% de los pacientes presentaron infiltrados pulmonares.

Además, el 75% de los pacientes de nuestra muestra presenta clínica neurológica.

Por otro lado , el 62,5% presentaron anticuerpos del tipo anti mpoANCA en el momento de su diagnóstico, y el 25% para cANCA.

En cuanto al tratamiento, cabe destacar que todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides, y además, al 66% se le pautó rituximab, pero en ninguno de ellos estaba presente el mepolizumab.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
SEXO	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
EDAD	57	82	85	85
ANTICUERPOS	Altera Póliceos mesil IgG elevada	Altera Póliceos mesil IgG elevada	Altera Infiltrados pulmonares Póliceos mesil Asma Hb. Formada de nivel Churg y Strauss IgG	Infiltrados pulmonares Infiltrados pulmonares Aspergila Hiperplasia
CLÍNICA/VASCULITIS	Neurológica: mieloma	Póliceos mesil	Neurológica periférica con afectación sensible motor Póliceos mesil Asma Infiltrado pulmonar	Altera: Asma Infiltrados pulmonares Aspergila
ESOFORFIA	Si	Si	Si	No
ANCA	Positivo ANCA	Positivo ANCA y cANCA	Negativo	Positivo ANCA
EDSAS	No	No	No	Si, nivel
TRATAMIENTO	Corticoides Rituximab Mepolizumab	Corticoides	Corticoides Rituximab Mepolizumab	Corticoides Rituximab Mepolizumab
SEXO	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
EDAD	82	82	82	84
ANTICUERPOS	Altera Infiltrados pulmonares IgG elevada IgE elevada Hb. Formada de nivel Churg y Strauss Infiltrados pulmonares	Altera Póliceos mesil Asma	Altera Deseos de larga evolución	Altera Infiltrados pulmonares
CLÍNICA/VASCULITIS	Póliceos mesil	Póliceos mesil	Neurológica periférica con afectación sensible motor Póliceos mesil Asma Infiltrado pulmonar	Altera: Asma Infiltrados pulmonares Aspergila
ESOFORFIA	No	Si	Si	Si
ANCA	Positivo ANCA	Positivo ANCA	Negativo	Positivo ANCA y cANCA
EDSAS	Si, nivel oral	No	No	No
TRATAMIENTO	Corticoides y Rituximab	Corticoides y Rituximab	Corticoides y mepolizumab	Corticoides y Rituximab

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Figura 1. Póster del trabajo