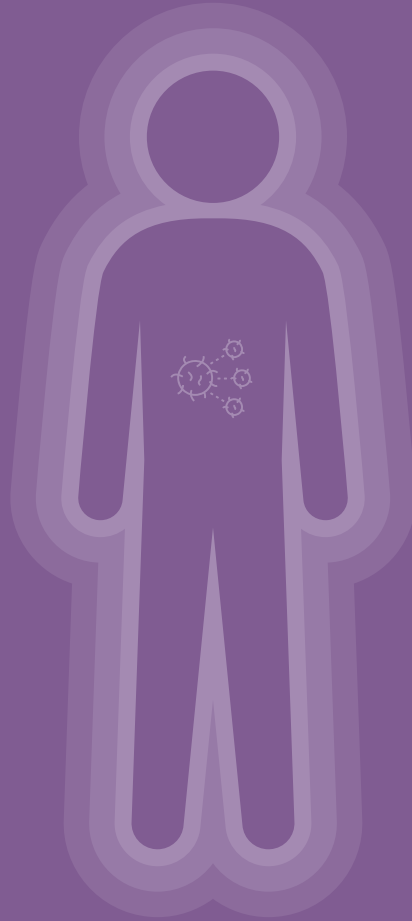




UNIVERSITAT DE
BARCELONA



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REVISTA OFICIAL DE LA CÁTEDRA UB-GSK
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Vol. 1, Núm 1, febrero de 2023

DIRECTOR:

Dr. Ricard Cervera

Director de la Càtedra UB-GSK de Enfermedades Autoimmunes de la Universitat de Barcelona
Jefe del Servicio de Enfermedades Autoimmunes, Hospital Clínic de Barcelona



Índice

5

Presentación

Ricard Cervera Segura

Revisión Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)

Roberto Ríos-Garcés
Georgina Espígol-Frigolé
María C. Cid

21

Caso clínico Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo MPO en un varón de 63 años

Olga Araújo Loperena, Sergio Prieto González

Caso clínico Paciente de 44 años con miocarditis, eosinofilia, asma bronquial y poliposis nasal

María Iraola Legarra, Miriam Costafreda Más,
Javier Seoane Romero, Alejandro Alonso Galera,
Gema María Lledó Ibáñez, Olga Araújo Loperena,
Georgina Espígol-Frigolé

25

31

Comentarios bibliográficos

Gema Lledó Ibáñez

34

Próximos eventos

© de la edición 2023



© de los contenidos: los autores

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Código: NX-ES-LPU-JRNA-220001 (V1) 01/2023.

Esta revista ha sido distribuida con el apoyo de





Equipo de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes



Dr. Ricard Cervera Segura
(director)



Dr. Gerard Espinosa Garriga



Dr. José Hernández Rodríguez



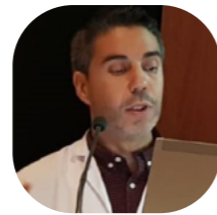
Dr. Manuel Ramos Casals



Dra. Maria Cinta Cid Xutglà



Dra. Georgina Espígol Frigolé



Dr. Sergio Prieto González



Dra. Gema Lledó Ibáñez



Dra. Olga Araújo Loperena



Dr. Roberto Ríos Garcés

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

Comité editorial

Dr. Ricard Cervera Segura (director)

Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.
Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona.

Dra. Olga Araújo Loperena

Coordinadora de la sección de 'Casos clínicos'.
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

Dra. Gema Lledó Ibáñez

Coordinadora de la sección de 'Comentarios bibliográficos'.
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

Presentación

Bienvenidos a este primer número de **Enfermedades Autoinmunes**, la **revista oficial de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes**.

Aquí inicia su andadura esta nueva revista científica que pretende ser un medio de difusión de las actividades de esta cátedra temática de la Universidad de Barcelona (UB) y el laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline (GSK). Las cátedras temáticas constituyen una vía de colaboración de la UB con empresas y entidades para desarrollar conjuntamente actividades de formación, de investigación, de divulgación y de transferencia del conocimiento, culturales y sociales. De forma específica, la **Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes** tiene como objetivo fundamental fomentar la docencia, la investigación y la difusión de los conocimientos en el campo de las enfermedades autoinmunes.

Con esta finalidad, la cátedra promueve e impulsa las actividades universitarias que llevan a cabo los miembros del **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**, centro de referencia en enfermedades autoinmunes sistémicas, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias en el ámbito catalán (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), el español (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) y el europeo (miembro de las European Reference Networks –ERN– ReCONNET y RITA).

Entre las actividades docentes actuales de la **Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes**¹ cabe destacar las siguientes:

- Actividades complementarias del Máster Universitario de Enfermedades Autoinmunes (especialidad de Máster en Competencias Médicas Avanzadas de la UB).
- Curso de posgrado Ten Topics Josep Font in Autoimmune Diseases and Rheumatology (en colaboración con London Lupus Centre-FUENTE-Clinica Universidad de Navarra).
- Jornada científica Autoimmunity Day.
- Conferencia magistral Graham Hughes Autoimmunity Oration.

Además, el **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona** colabora con otras actividades docentes como:

- Máster GEAS-SEMI-UB en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (en colaboración con la Cátedra UB de Medicina Interna SEMI-FEMI-Menarini-AMLA).
- Curso Experto en Enfermedades Autoinflamatorias (en colaboración con IL3-Editorial Médica Panamericana).
- Curso Experto en Lupus Eritematoso Sistémico (en colaboración con SEMAIS-S&H Medical Science Service).
- Reunión multidisciplinaria de enfermedades autoinmunes Forum Català de Malalties Autoimmunes (FOCMA).
- Foro de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
- *Preceptorships* en enfermedades autoinmunes.

Por su parte, las actividades investigadores se desarrollan a través de dos grupos consolidados de investigación del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS):

- Grupo de Investigación en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
- Grupo de Investigación en Vasculitis Sistémicas.

La revista **Enfermedades Autoinmunes** tendrá una periodicidad bianual y, mediante un formato híbrido (electrónico y en papel), incluirá una actualización sobre una entidad objeto de estudio de nuestros equipos de investigación (en este número presentamos una revisión sobre la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís o síndrome de Churg-Strauss), además de revisiones bibliográficas, casos clínicos y noticias relacionadas con las actividades de la cátedra.

Esperamos poder llegar y que resulte atractiva a los más de mil antiguos estudiantes, residentes y *fellows* de nuestro servicio que constituyen la red Barcelona Clínic Autoimmunity-Alumni², así como a todos aquellos profesionales sanitarios de los países de lengua hispana interesados en las enfermedades autoinmunes, uno de los problemas de salud más prevalentes en su conjunto y, sin duda, de mayor interés por su diversidad y complejidad de manejo clínico.

Ricard Cervera Segura. Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes

¹ <https://www.ub.edu/catedras/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoinmunes>. ² <https://barcelona-clinic-autoimmunity-alumni.blogspot.com/>



Presentació/Presentation

Benvinguts a aquest primer número de **Enfermedades Autoimmunes**, la revista oficial de la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes**.

Aquí inicia la seva trajectòria aquesta nova revista científica que pretén ser un mitjà de difusió de les activitats d'aquesta càtedra temàtica de la Universitat de Barcelona (UB) i el laboratori farmacèutic GlaxoSmithKline (GSK). Les càtedres temàtiques constitueixen una via de col·laboració de la UB amb empreses i entitats per desenvolupar conjuntament activitats de formació, investigació, divulgació i transferència del coneixement, culturals i socials. De forma específica, la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes** té com a objectiu fonamental fomentar la docència, la investigació i la difusió dels coneixements en el camp de les malalties autoimmunes. Amb aquesta finalitat, la Càtedra promou i impulsa les activitats universitàries que duen a terme els membres del **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**, centre de referència en malalties autoimmunes sistèmiques, vasculitis i malalties autoinflamatòries a nivell català (Unitat d'Expertesa Clínica /UEC), espanyol (Centro, Servicio y Unidad de Referencia/CSUR) i europeu (membre dels *European Reference Networks*/ERN ReCONNET i RITA).

Entre les activitats docents actuals de la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes**¹ cal destacar les següents:

- Activitats complementàries del Màster Universitari de Malalties Autoimmunes (especialitat de Màster en Competències Mèdiques Avançades de la UB).
- Curs de postgrau Ten Topics Josep Font in Autoimmune Diseases and Rheumatology (en col·laboració amb London Lupus Centre-FUENTE-Clinica Universitaria de Navarra).
- Jornada científica Autoimmunity Day.
- Conferència magistral Graham Hughes Autoimmunity Oration.

A més, el **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona** col·labora amb altres activitats docents com ara:

- Màster GEAS-SEMI-UB a Malalties Autoimmunes Sistèmiques (en col·laboració amb la Càtedra UB de Medicina Interna SEMI-FEMI-Menarini-AMLA).
- Curs Expert en Malalties Autoinflamatòries (en col·laboració amb IL3-Editorial Mèdica Panamericana).
- Curs Expert en Lupus Eritematos Sistèmic (en col·laboració amb SEMAIS-S&H Medical Science Service).
- Reunió multidisciplinària de Malalties Autoimmunes - Fòrum Català de Malalties Autoimmunes (FOCMA).
- Fòrum de Malalties Autoimmunes del Servei de Malalties Autoimmunes.
- *Preceptorships* en malalties autoimmunes.

Per part seva, les activitats investigadores es desenvolupen a través de dos grups consolidats de recerca de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS):

- Grup de Recerca en Malalties Autoimmunes Sistèmiques.
- Grup de Recerca en Vasculitis Sistèmiques.

La revista **Enfermedades Autoimmunes** tindrà una periodicitat bianual i mitjançant un format híbrid (electrònic i en paper) inclourà una actualització sobre una entitat objecte d'estudi dels nostres equips de recerca (en aquest número presentem una revisió sobre la granulomatosi eosinofílica amb poliangeítis o síndrome de Churg-Strauss) així com recessions bibliogràfiques, casos clínics i notícies relacionades amb les activitats de la Càtedra. Esperem poder arribar i que resulti atractiva als més de mil antics estudiants, residents i fellows del nostre Servei que constitueixen la xarxa Barcelona Clínic Autoimmunity-Alumni², així com a tots aquells professionals sanitaris dels països de llengua hispana interessats en les malalties autoimmunes, un dels problemes de salut més prevalents en conjunt i, sens dubte, de més interès per la seva diversitat i complexitat de maneig clínic.

Ricard Cervera Segura

Director de la Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes

Ricard Cervera Segura

Director of the UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases

Welcome to this first issue of **Enfermedades Autoimmunes**, the official journal of the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases**.

This new scientific journal begins its journey here, aiming to disseminate the activities of this thematic chair of the University of Barcelona (UB) and the pharmaceutical company GlaxoSmithKline (GSK). The thematic chairs constitute a way for the UB to collaborate with companies and entities to jointly develop training, research, dissemination and knowledge transfer, cultural and social activities. Specifically, the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases** has the fundamental objective of promoting teaching, research and the dissemination of knowledge in the field of autoimmune diseases. To this end, the Chair promotes and encourages university activities carried out by members of the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic de Barcelona**, a reference center for systemic autoimmune diseases, vasculitis and autoinflammatory diseases at the Catalan (*Unitat d'Expertesa Clínica*/UEC), Spanish (*Centro, Servicio y Unidad de Referencia*/CSUR) and European levels (member of the European Reference Networks/ERN ReCONNET and RITA).

Among the current teaching activities of the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases**¹, the following should be highlighted:

- Complementary activities of the Master's Degree in Autoimmune Diseases (specialty of the Master's Degree in Advanced Medical Competences of the UB).
- Postgraduate course Ten Topics Josep Font in Autoimmune Diseases and Rheumatology (in collaboration with the London Lupus Centre-FUENTE-Clinica Universitaria de Navarra).
- Autoimmunity Day scientific event.
- Master lecture Graham Hughes Autoimmunity Oration.

In addition, the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic de Barcelona** collaborates with other teaching activities such as:

- GEAS-SEMI-UB Master in Systemic Autoimmune Diseases (in collaboration with the UB Chair of Internal Medicine SEMI-FEMI-Menarini-AMLA).
- Expert Course in Autoinflammatory Diseases (in collaboration with IL3-Editorial Mèdica Panamericana).
- Expert Course in Systemic Lupus Erythematosus (in collaboration with SEMAIS-S&H Medical Science Service).
- Multidisciplinary meeting of Autoimmune Diseases - Fòrum Català de Malalties Autoimmunes (FOCMA).
- Autoimmune Diseases Forum of the Department of Autoimmune Diseases.
- Preceptorships in Autoimmune Diseases.

Additionally, research activities are carried out through two consolidated research groups of the *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* (IDIBAPS):

- Systemic Autoimmune Diseases Research Group.
- Systemic Vasculitis Research Group.

The journal **Enfermedades Autoimmunes** will be published biannually and through a hybrid format (electronic and paper) will include an update on an entity under study by our research teams (in this issue we present a review on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or Churg-Strauss syndrome) as well as bibliographic recessions, clinical cases and news related to the activities of the Chair. We hope to be able to reach and make it attractive to the more than a thousand former students, residents and fellows of our Department that make up the Barcelona Clínic Autoimmunity-Alumni network², as well as all those health professionals from mainly Spanish-speaking countries interested in autoimmune diseases, one of the most prevalent health problems as a whole and, undoubtedly, of greatest interest due to its diversity and complexity of clinical management.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss)

Roberto Ríos-Garcés, Georgina Espígol-Frigolé, María C. Cid

Unidad de Vasculitis. Servicio de Enfermedades Autoimmunes. Centro de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud. European Reference Network of Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN-RITA). Hospital Clínic. Barcelona. Grupo de Investigación en Vasculitis Sistémicas. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

Introducción

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA) fue descrita por primera vez en 1951 por Jacob Churg y Lotte Strauss⁽¹⁾, quienes reportaron un cuadro clínico-patológico uniforme compartido por 13 pacientes atendidos en el Hospital Mount Sinai, en donde predominaban lesiones vasculares que recordaban a la poliarteritis nodosa en sujetos con un trasfondo alérgico, ejemplificado por asma grave. El trabajo describía en detalle las lesiones patológicas observadas en autopsias (11 pacientes) o biopsias (2 pacientes), caracterizadas por la aparición de un infiltrado polimorfonuclear predominantemente eosinofílico en el tejido conectivo extravascular, macrófagos y células gigantes formando lesiones granulomatosas próximas a los vasos y, finalmente, hallazgos de vasculitis necrotizante en forma de arteritis. De manera paralela, los autores caracterizaron también el cuadro clínico, que destacaba por cursar con asma grave, fiebre, hipereosinofilia y afectación vasculítica multiorgánica.

Desde aquella primera descripción de la enfermedad, por la cual recibió el nombre de síndrome de Churg-Strauss, numerosos avances científicos han ayudado a modelar el concepto de la enfermedad que hoy en día se tiene. Ya en aquel trabajo, los doctores Churg y Strauss resaltaban que desde hacía tiempo se argumentaba que la poliarteritis nodosa no era una única entidad, sino un grupo heterogéneo de casos en los que el denominador común era la lesión arterial necrotizante, con la intención de sugerir que el cuadro que ellos describieron era diferente del concepto que se tenía de poliarteritis nodosa. Décadas más tarde y a modo de *déjà vu*, numerosos hitos, comenzando por la descripción

de los anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* –ANCA–) en la década de los ochenta, hasta las técnicas de genotipado masivo actuales, han vuelto a generar controversia, sugiriendo que la propia GPEA podría no tratarse de una sola entidad.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los aspectos más importantes que se conocen de la enfermedad actualmente.

Definición y criterios clasificatorios

En 1984, John Lanham *et al.*⁽²⁾ destacaron que, desde su descripción inicial, tan solo se había publicado una serie de pacientes afectos del síndrome de Churg-Strauss, lo que confería la sensación de que el síndrome era raro. Argüían que la aparente rareza era consecuencia de la adhesión en exceso rígida a la descripción histológica proporcionada en aquella primera descripción como requisito para reconocer la enfermedad: vasculitis necrotizante, infiltración tisular por eosinófilos y granulomas extravasculares; pues argumentaban que dichas características histológicas a menudo no coexistían ni espacial ni temporalmente. En cambio, sostenían que el patrón de la enfermedad era lo suficientemente distintivo para justificar su reconocimiento, describiendo las 3 fases de la enfermedad: la fase prodrómica, que podía durar años y en donde predominaba un sustrato alérgico; la fase eosinofílica, caracterizada por aumento de leucocitos eosinófilos en sangre periférica y en los tejidos, y con capacidad de recurrir durante años; y, finalmente, la fase vasculítica, capaz de producir manifestaciones que

¹ <https://www.ub.edu/catedres/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoimmunes>

² <https://barcelona-clinic-autoimmunity-alumni.blogspot.com/>

¹ <https://www.ub.edu/catedres/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoimmunes>

² <https://barcelona-clinic-autoimmunity-alumni.blogspot.com/>



amenacen la vida. En su artículo, Lanham *et al.* propusieron unos criterios de inclusión para la descripción de su serie de pacientes (16 pacientes) y la revisión de casos de la literatura que realizaron, que posteriormente se extenderían como criterios clasificatorios de la enfermedad. Dichos criterios consistían en:

- Asma.
- Eosinofilia en sangre periférica $> 1,5 \times 10^9/L$.
- Vasculitis sistémica que afecta a 2 o más órganos extrapulmonares.

Por tanto, a diferencia del artículo original de Jacob Churg y Lotte Strauss, Lanham *et al.* enfatizaron la aproximación clínica al síndrome, sin proponer criterios histológicos.

En 1990, como consecuencia de la profundización en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las distintas vasculitis, así como por la aparición de nuevas terapias, el American College of Rheumatology publicaría sus primeros criterios clasificatorios para las vasculitis sistémicas, entre otros, los relativos al síndrome de Churg-Strauss⁽³⁾. El objetivo de dichos criterios era proporcionar una manera estandarizada para evaluar y describir grupos de pacientes para estudios terapéuticos, epidemiológicos o de otra índole. En el caso de los criterios clasificatorios para el síndrome de Churg-Strauss, se seleccionaron 20 casos de pacientes con dicho síndrome y se compararon con 787 controles afectados de otras vasculitis diferentes. Para la selección de cualquiera de estos pacientes, 48 centros de EE. UU., Canadá y México enviaron casos, sin proporcionárseles definiciones o criterios, sino tan solo indicaciones de que los pacientes debían estar afectados de vasculitis, quedando por tanto la selección a criterio del investigador. A raíz de este trabajo, se propusieron los siguientes criterios clasificatorios (acompañados de sus definiciones), que conseguían una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99,7%:

- Asma, definida por la presencia de sibilancias o estertores agudos con la espiración.
- Eosinofilia $> 10\%$ del total de los leucocitos.
- Historia de alergia**, definida por alergia estacional u otras alergias documentadas (comida, alergia de contacto...), excluyendo la alergia a fármacos.
- Mononeuropatía o polineuropatía, atribuibles a vasculitis sistémicas.
- Infiltrados pulmonares no fijos, migratorios o transitorios, en radiografía simple de tórax.
- Anomalía de los senos paranasales, definida por historia de afectación aguda o crónica de los senos consistente en

aumento de la sensibilidad o dolor, o también opacificación de estos en radiografías simples.

- Eosinofilia extravascular en una biopsia incluyendo arteria, arteriola o vénula, que demostrase acúmulo de eosinófilos en áreas extravasculares.

En el set clásico de criterios, el cumplimiento de 4 de 6 criterios bastaría para clasificar a un paciente como afecto de síndrome de Churg-Strauss. El set clásico no incluía la historia de alergias (marcada con **), que sí se incluía en el set alternativo, para aquellos pacientes que raramente no presenten asma.

En 1994 tendría lugar la primera conferencia de consenso en la nomenclatura de las vasculitis sistémicas de Chapel Hill⁽⁴⁾, cuyos objetivos fueron llegar a un consenso sobre los nombres de algunas de las formas más comunes de vasculitis sistémi-

“ Se trata de una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con afectación del tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño a mediano calibre ”

ca no infecciosa y construir definiciones fundamentales para las vasculitis así nombradas. Se hizo un gran esfuerzo para adoptar nombres y definiciones ya ampliamente aceptados, especialmente aquellos empleados en artículos publicados sobre enfoques de la nomenclatura de las vasculitis. En lo relativo al síndrome de Churg-Strauss, se acordó definirlo como una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con afectación del tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño a mediano calibre, en un contexto de asma y eosinofilia. Ya en este momento, se describió que

la enfermedad estaba fuertemente asociada a la presencia de ANCA. Dicha definición, aunque no era el objetivo de la reunión, sería empleada en un futuro también para clasificar pacientes como afectados de síndrome de Churg-Strauss.

En 2006, ante la existencia de los diferentes esquemas de clasificación descritos, con el solapamiento entre unos y otros y la confusión y el conflicto generados a la hora de clasificar los pacientes, Watts *et al.* propusieron un algoritmo en 4 pasos creado por consenso entre diversos investigadores interesados en la epidemiología de las vasculitis, cuya finalidad era permitir la comparación entre los distintos estudios epidemiológicos, no dando cabida a confusiones a la hora de clasificar pacientes⁽⁵⁾. Dicho trabajo se centró en la poliarteritis nodosa (PAN) y las vasculitis asociadas a ANCA. Dado que los fondos para la reunión provinieron de la European Medicines Agency (EMA), también se los conocería como criterios EMA. En lo relativo al síndrome de Churg-Strauss, proponían, como primer paso del algoritmo, evaluar/clasificar inicialmente al paciente afecto de vasculitis (PAN y asociadas a ANCA) por los criterios de Lanham o del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para este síndrome. Si el paciente cumplía alguno de ellos, se le consideraría como afecto de un síndrome de Churg-Strauss.

En 2012 tendría lugar la segunda conferencia de consenso en la nomenclatura de las vasculitis sistémicas de Chapel Hill⁽⁶⁾, con el objeto de mejorar la nomenclatura surgida a raíz de la primera conferencia de 1994, cambiar nombres y definiciones cuando fuera apropiado y añadir nuevas e importantes categorías de vasculitis no incluidas previamente en 1994. En lo relativo al síndrome de Churg-Strauss, se convino sustituir el epónimo por una descripción más anatómica, esto es, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) o, en inglés, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* (EGPA). La definición se mantuvo como estaba, indicándose tan solo pequeños matices no especificados anteriormente: los pólipos nasales son frecuentes; los ANCA son más frecuentes cuando la enfermedad presenta afectación renal; la eosinofilia es un hallazgo prominente y, por ello, está incluida en el nombre. Al igual que con la conferencia anterior, dicha definición se utilizaría en numerosos estudios a modo de criterios clasificatorios, a pesar de que ello no fuera la intención.

En 2017 se publicarían los resultados del ensayo *MIRRA*⁽⁷⁾, el cual evaluaba la eficacia y la seguridad de mepolizumab, un anti-IL-5, frente a placebo, para el tratamiento de la enfermedad.

El ensayo demostró disminuir la tasa de brotes, así como permitir disminuir la dosis de glucocorticoides administrada a los pacientes. Su importancia fue tal que permitió la aprobación por las diversas agencias reguladoras del primer fármaco biológico para el tratamiento de esta enfermedad y los criterios de inclusión del estudio se utilizarían en multitud de trabajos posteriores también a modo de criterios clasificatorios, pues, a diferencia de los anteriores (Lanham, ACR 1990), proporcionaban una visión más amplia del espectro clínico de la enfermedad, incluyendo por primera vez la positividad de los ANCA en unos criterios. Dichos criterios eran los siguientes:

- Criterios obligatorios:
 - Historia o presencia de asma.
 - Eosinofilia > 1.000 células por mm^3 o $> 10\%$ del recuento total de leucocitos.
- Criterios opcionales, de los cuales había que presentar al menos 2:
 - Evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica.
 - Infiltración perivascular por eosinófilos.
 - Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos.
 - Mono- o polineuropatía, demostrada por un déficit motor o una anomalía de la conducción nerviosa.
 - Infiltrados pulmonares no fijos.
 - Anomalía nasosinusal.
 - Cardiomiopatía, establecida por ecocardiografía o resonancia magnética nuclear.
 - Glomerulonefritis, evidenciada por la presencia de hematuria, cilindros hemáticos o proteinuria.
 - Hemorragia alveolar demostrada por lavado broncoalveolar.
 - Púrpura palpable.
 - Positividad para los ANCA por *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), bien PR3 o bien MPO.

Por último, en 2022 se publicarían los últimos y más recientes criterios clasificatorios de la enfermedad. A diferencia de criterios anteriores, estos fueron una iniciativa conjunta del ACR y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁽⁸⁾. Para su elaboración, se utilizaron pacientes del proyecto *Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis (DCVAS)*, un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, que incluía pacientes consecutivos afectados de vasculitis. A modo de resumen breve, del total de 6.991 pacientes incluidos en el estudio, se seleccionaron 226 pacientes con GEPA y 887 comparadores con otras vasculitis. Todos ellos se dividieron en una cohorte de derivación y en otra de validación. Un comité de expertos seleccionó mediante un proceso de consenso una serie de

**Tabla 1. Criterios clasificatorios propuestos para la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis**

Churg-Strauss⁽¹⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia de asma 2. Eosinofilia tisular 3. Vasculitis sistémica 4. Granulomas extravasculares 5. Necrosis fibrinoide del tejido conectivo
Lanham⁽²⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asma 2. Eosinofilia en sangre > 1.500 × 10⁶/L 3. Evidencia de vasculitis en al menos 2 órganos
ACR 1990⁽³⁾	<p>Cuatro o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Asma 2. Eosinofilia en sangre > 10% 3. Neuropatía, mononeuropatía o polineuropatía 4. Infiltrados pulmonares 5. Anomalías de senos paranasales 6. Hallazgos en biopsia de infiltración eosinofílica extravascular
CHCC 1994⁽⁴⁾	Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con afectación del tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño a mediano calibre, en un contexto de asma y eosinofilia, fuertemente asociada a la presencia de ANCA
EMA 2007⁽⁵⁾	Clasificar a los pacientes con sospecha de vasculitis ANCA o PAN inicialmente con los criterios de Lanham o ACR 1990 para síndrome de Churg Strauss. Se clasificaría como síndrome de Churg-Strauss si cumplía cualquiera de ellos
CHCC 2012⁽⁶⁾	<p>Se sustituyó el nombre de síndrome de Churg-Strauss por el de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)</p> <p>Se definió como una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con afectación del tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta vasos de pequeño a mediano calibre, en un contexto de asma y eosinofilia, fuertemente asociada a la presencia de ANCA. Se matizó que los pólipos nasales son frecuentes y los ANCA son más frecuentes cuando la enfermedad presenta afectación renal</p>

Tabla 1. Criterios clasificatorios propuestos para la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis(cont.)

Ensayo MIRRA⁽⁷⁾	<p>Criterios obligatorios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia o presencia de asma 2. Historia o presencia de eosinofilia > 1.000 células por mm³ o > 10% del recuento total de leucocitos <p>Criterios opcionales, de los cuales había que presentar al menos 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencia histopatológica de vasculitis eosinofílica 2. Infiltración perivascular por eosinófilos 3. Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos 4. Neuropatía 5. Infiltrados pulmonares 6. Anomalía nasosinusal 7. Cardiomiopatía 8. Glomerulonefritis 9. Hemorragia alveolar 10. Púrpura palpable 11. Positividad para los anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA)
ACR 2021⁽⁸⁾	<p>Criterios clínicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obstrucción del flujo aéreo: + 3 puntos 2. Pólipos nasales: + 3 puntos 3. Mononeuritis múltiple: + 1 punto <p>Criterios de laboratorio y de biopsia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eosinofilia en sangre periférica > 1 × 10⁹/L: + 5 puntos 2. Inflamación extravascular de predominio eosinofílico en la biopsia: + 2 puntos 3. Positividad para anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo con tinción citoplasmática (cANCA) por inmunofluorescencia indirecta o positividad para anticuerpos anti-proteinasa (anti-PR3) por enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): – 3 puntos 4. Hematuria: – 1 punto <p>Una suma total ≥ 6 puntos bastaría para clasificar a un paciente como afecto de GEPA. Dichos criterios deben aplicarse “cuando se haya hecho un diagnóstico de vasculitis de pequeño o mediano vaso” y se hayan excluido previamente otros cuadros que pudieran imitar a la GEPA</p>

ítems clínicos, de laboratorio, de imagen y de biopsia que fueron sometidos a un análisis de regresión y posterior refinamiento, adjudicándose un peso específico a cada uno de los criterios basado en el análisis de regresión. En definitiva, los criterios resultantes fueron:

- Criterios clínicos:
 - Obstrucción del flujo aéreo: + 3 puntos.
 - Pólipos nasales: + 3 puntos.
 - Mononeuritis múltiple: + 1.
- Criterios de laboratorio y de biopsia:
 - Eosinofilia en sangre periférica > 1 × 10⁹/litro: + 5 puntos.
 - Inflamación extravascular de predominio eosinofílico en la biopsia: + 2 puntos.

- Positividad para ANCA con tinción citoplasmática (cANCA) por inmunofluorescencia indirecta o positividad para anticuerpos anti-proteinasa (anti-PR3) por ELISA: – 3 puntos.
- Hematuria: – 1 punto.

Una suma total ≥ 6 puntos bastaría para clasificar a un paciente como afecto de GEPA. Dichos criterios deben aplicarse “cuando se haya hecho un diagnóstico de vasculitis de pequeño o mediano vaso” y se hayan excluido previamente otros cuadros que pudieran imitar a la GEPA.

Finalmente, otros estudios han utilizado la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Classification of*

Diseases –ICD–), actualmente en su undécima revisión (ICD-11). La ICD es una herramienta de clasificación epidemiológica mantenida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1948, cuando dicha clasificación ya iba por la sexta revisión. En función de la revisión, la GEPA se ha codificado de una manera diferente. En la ICD-11, aparece como: “4A44.A2: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Churg-Strauss syndrome. Churg-Strauss vasculitis”, aunque también aparece bajo otros diversos epígrafes en el contexto de otras patologías (“C05.40: Respiratory disorders in Churg-Strauss syndrome”; “8E4A.1: Paraneoplastic or autoimmune disorders of the peripheral or autonomic nervous system. Multiple mononeuropathy vasculitis with Churg-Strauss syndrome”...).

En la **Tabla 1** se proporciona un resumen de los distintos criterios clasificatorios y definiciones descritas en este apartado.

Epidemiología. Incidencia y prevalencia

La GEPA es una enfermedad rara. Una revisión sistemática reciente⁽⁹⁾ ha encontrado 16 artículos en los que se reportaba la incidencia y 13 artículos en los que se reportaba la prevalencia de la enfermedad publicados hasta mediados de 2019. Los estudios epidemiológicos que han reportado datos acerca de su incidencia y prevalencia se han visto limitados por las diferentes definiciones y criterios clasificatorios. Así, 18 trabajos utilizaron un único sistema clasificatorio (ACR 1990:



n = 7; CHCC 1994/2012: n = 5; ICD-10: n = 1; EMA: n = 5), 10 trabajos utilizaron combinaciones de ACR 1990 y las definiciones de Chapel Hill de 1994 o 2012, y en 7 de ellos no se describió. La gran mayoría de los trabajos se realizaron en países europeos, 4 en múltiples países y tan solo 3 en EE. UU.

La incidencia en Europa osciló entre 0,18 y 2,5 casos por millón de habitantes-año, siendo la incidencia global europea de 1,07 casos por millón de habitantes-año. Por otro lado, la incidencia no europea osciló entre 0,18 y 4 casos por millón de habitantes-año, siendo la más alta la descrita en EE. UU. No hubo fuertes tendencias en la incidencia en función del sexo, el país/región o los criterios diagnósticos empleados. La incidencia global estimada a escala mundial fue de 1,22 casos por millón de habitantes-año, similar a la europea, por ser este continente el que mayor número de estudios aportó.

De manera análoga, la prevalencia global europea fue de 12,13 casos por millón de individuos, mientras que la prevalencia global a escala mundial fue de 15,27 casos por millón de individuos. En este caso, tampoco hubo fuertes tendencias en la prevalencia en función del sexo, el país/región o los criterios diagnósticos empleados.

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

La GEPA es una enfermedad multisistémica que puede afectar virtualmente a cualquier órgano. Tradicionalmente, se ha descrito que la enfermedad consta de 3 fases⁽²⁾:

- Una fase prodrómica, de duración variable, habitualmente de años, en donde predomina la clínica alérgica en forma de asma, rinitis alérgica, poliposis nasal recidivante y sinusitis, de aparición inusualmente tardía.
- Una fase eosinofílica, en donde se produciría aumento en sangre de leucocitos eosinófilos con infiltración tisular por estos, pudiendo aparecer manifestaciones clínicas secundarias a dicha infiltración, predominantemente en forma de infiltrados pulmonares evanescentes, siendo a menudo el paciente diagnosticado de neumonía eosinofílica crónica o también gastroenteritis eosinofílica, aunque otro tipo de manifestaciones derivadas de la infiltración tisular, como la neuropatía periférica o la miocarditis, también pueden aparecer. Esta fase eosinofílica puede durar también años, con recurrencias de la clínica mencionada a lo largo del tiempo.

- Una fase vasculítica, más tardía, en donde pueden aparecer manifestaciones graves en forma de glomerulonefritis, neuropatía (por afectación vasculítica) o a otros niveles (cardíaco, gastrointestinal...), contrastando también con otras más leves, como púrpura palpable.

Sin embargo, esta división puede resultar en ocasiones artificial, puesto que hay pacientes que pueden solapar una o varias de las fases, estas pueden aparecer en otro orden distinto o puede incluso no llegar a aparecer alguna de ellas, lo que da lugar a una enfermedad muy heterogénea.

Del estudio de algunas de las series de pacientes más grandes publicadas⁽¹⁰⁻¹³⁾ puede obtenerse una aproximación a las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas en la enfermedad, las cuales se resumen en la **Tabla 2**.

Asma

El asma está presente en virtualmente todos los pacientes (> 92-93%) con GEPA, bien precediendo al diagnóstico de la enfermedad o bien en su debut⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Cuando precede a la enfermedad, aparece unos 10 años antes del diagnóstico formal de la GEPA. En general es de aparición tardía, con diagnóstico en la edad adulta. A pesar del tratamiento esteroideo oral e inhalado, su gravedad aumenta progresivamente los 3-6 meses que preceden a la fecha de diagnóstico de la enfermedad⁽¹⁴⁾, siendo un asma grave en aproximadamente el 50% de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad y que persiste siendo grave en una proporción semejante de pacientes a largo plazo (al menos 3 años tras el diagnóstico de la enfermedad) a pesar del tratamiento convencional empleado con glucocorticoides e inmunosupresores, de acuerdo con las guías clínicas^(14,15).

Como factores predictores de asma grave con la evolución o no controlada a largo plazo, se han descrito la presencia de asma grave al diagnóstico, rinosinusitis grave al diagnóstico, infiltrados pulmonares al diagnóstico o sobrepeso al diagnóstico de la GEPA⁽¹⁵⁾. De manera interesante, a pesar de que el tratamiento sistémico consiga un aparente control de la actividad de la enfermedad, evaluada mediante la escala *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), no es infrecuente que el asma (al igual que las manifestaciones otorrinolaringológicas –ORL–) siga un curso diferente, refiriendo los pacientes asma mal controlada (o enfermedad nasosinusal) en periodos de aparente baja actividad⁽¹⁶⁾.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

	Comarmond <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Moosig <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	Durel <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	Solans-Laqué <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	Cottin <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾
Número de pacientes	383	150	101	99	157
Asma	349 (91,1%)	139 (92,7%)	101 (100%)	91 (91,9%)	157 (100%)
Afectación ORL	184 (48,0%)	115 (76,7%)	97 (96,0%)	53 (53,4%)	118 (75%)
Rinitis	65 (17,0%)	–	83 (82,2%)	13 (13,1%)	–
Sinusitis	160 (41,8%)	–	93 (92,1%)	47 (47,5%)	105 (66%)
Pólipos nasales	160 (41,8%)	–	51 (50,5%)	–	79 (50%)
Infiltrados pulmonares	148 (38,6%)	87 (58%)	54 (53,5%)	55 (55,6%)	136 (87%)
Derrame pleural	34 (8,9%)	–	3 (3,0%)	–	17 (12%)
Hemorragia alveolar	16 (4,2%)	4 (2,6%)	3 (3,0%)	–	6 (4%)
Fiebre	149 (38,9%)	–	51 (50,5%)	54 (54,5%)	62 (39%)
Pérdida de peso	189 (49,3%)	–	72 (71,3%)	42 (42,4%)	73 (46%)
Artralgias	114 (29,8%)	–	69 (68,3%)	46 (46,5%)	39 (25%)
Artritis	–	–	–	18 (18,2%)	–
Mialgias	149 (38,9%)	–	83 (82,2%)	–	60 (38%)
Afectación cutánea	152 (39,7%)	–	47 (46,5%)	37 (37,4%)	–
Neuropatía periférica	197 (51,4%)	52 (35%)	17 (16,8%)	17 (17,2%)	43 (27%)
Mononeuritis múltiple	176 (46,0%)	35 (23%)	55 (54,5%)	39 (39,4%)	56 (36%)
Afectación SNC	20 (5,2%)	–	5 (4,9%)	2 (2,0%)	–
Afectación gastrointestinal	89 (23,2%)	12 (8%)	25 (25,0%)	2 (2,0%)	–
Dolor abdominal	78 (20,4%)	–	25 (25,0%)	–	33 (21%)
Úlcera, perforación o estenosis	7 (1,8%)	–	–	2 (2,0%)	–
Afectación cardiovascular	105 (27,4%)	26 (17%)	21 (20,8%)	20 (20,2%)	–

ORL: otorrinolaringológica; SNC: sistema nervioso central

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (cont.).**

	Comarmond <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Moosig <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	Durel <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	Solans-Laqué <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	Cottin <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾
Cardiomiopatía	63 (16,4%)	13 (8,5%)	17 (16,8%)	6 (6,1%)	36 (23%)
Afectación renal	83 (21,7%)	–	26 (26,0%)	32 (32,3%)	–
Proteinuria > 1 g/24 h	–	8 (5%)	–	4 (4,1%)	–
Creatinina > 1,58 mg/dL	11 (4,3%)	–	–	6 (6,1)	7 (4%)

Afectación nasosinusal

A nivel nasal, entre un 15 y un 80% de los pacientes presentan obstrucción y rinorrea⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, pudiendo acompañarse de cefalea (20%), epistaxis (16%) o disosmia (13%)⁽¹⁷⁾. Cerca de un 10% de ellos pueden presentar hiposmia y casi un 30% anosmia⁽¹⁷⁾.

La afectación sinusal es también muy frecuente, presentándose en un 40-90% de los pacientes⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, con demostración radiológica por tomografía axial computarizada (TAC) en un 66%⁽¹⁴⁾.

A la exploración física al diagnóstico de la enfermedad, los pólipos se objetivan en casi la mitad de los pacientes, acompañándose en igual frecuencia de una mucosa edematosa e inflamada⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En este momento, prácticamente un 40-50% de ellos ya ha sido sometido a algún tipo de intervención quirúrgica a este nivel, mayormente cirugía sinusal (37%), pero también extirpación de pólipos (8%) o septoplastia (6%)^(14,17).

La afectación auditiva también puede ser frecuente^(17,18). Entre un 20 y un 50% de los pacientes refieren pérdida subjetiva de audición posteriormente confirmada por audiometría (siendo la hipoacusia de conducción y la presbiacusia las más frecuentes, seguidas de la neurosensorial), mientras que en torno al 10% refieren tinnitus y/u otalgia.

Otras manifestaciones pulmonares

Además del asma, la GEPA puede afectar de manera diversa al pulmón, en ocasiones de forma muy grave. De hecho, el 90%

de los pacientes presenta algún síntoma pulmonar en algún momento de la evolución⁽¹⁹⁾. Síntomas como la disnea (65%) o la tos (55%) son habituales, mientras que la hemoptisis (8%) es más rara, en ocasiones relacionada con una hemorragia alveolar subyacente (3-4%), que puede poner en grave riesgo la vida del paciente^(10-12,19). Los infiltrados pulmonares aparecen al diagnóstico en un 40-60% de los pacientes, típicamente evanescentes y bilaterales, evidenciándose por radiografía simple⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ o TAC, aunque el patrón radiológico puede ser mucho más diverso (nódulos, micronódulos, árbol en brote, engrosamientos bronquiales, bronquiectasias...)⁽¹⁴⁾. El derrame pleural es más infrecuente, entre un 3 y un 12%^(10-12,14).

Manifestaciones neurológicas

La afectación neurológica en la GEPA es habitual, pudiendo afectar tanto al sistema nervioso central como periférico. Cuando afecta al sistema nervioso periférico, puede hacerlo en forma de mononeuritis múltiple o como polineuropatía. Las principales series han cifrado la aparición de neuropatía hasta en un 55-65% de los pacientes, aunque es controvertido qué tipo de afectación es predominante, la mononeuritis múltiple o la polineuropatía (sensitiva o motora)⁽¹⁰⁻¹³⁾. Lo que sí es relevante es que se ha descrito una mayor frecuencia de aparición de lesiones vasculíticas en biopsias del nervio en aquellos pacientes con GEPA que son ANCA +, mientras que hay una preponderancia de infiltración de la luz de los vasos epineurales en pacientes con GEPA que son ANCA –, lo que sugiere dos tipos de mecanismos lesionales diferentes (vasculitis con efecto isquémico frente a oclusión vascular e infiltración tisular por eosinófilos) con preponderancia en función de la positividad de los ANCA⁽²⁰⁾.

La afectación del sistema nervioso central en la GEPA es más infrecuente, aunque a menudo reviste una mayor gravedad. Su espectro clínico varía del accidente cerebrovascular de origen vasculítico a la afectación psiquiátrica en forma de psicosis, pasando por neuropatías craneales o eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo. Aparece en torno al 4-5% de los pacientes.

Manifestaciones cutáneas

Lesiones cutáneas específicas en la GEPA se han descrito en entre el 40 y el 60% de los pacientes, apareciendo en aproximadamente un 15% de ellos como manifestación inicial de la enfermedad⁽²¹⁾. La manifestación más frecuente es la aparición de púrpura palpable en las extremidades, llegando a aparecer en la mitad de los pacientes con afectación cutánea, seguido de lesiones urticariformes, en un 12-31% de los pacientes. Otras manifestaciones más infrecuentes incluyen lesiones papulares/nodulares con aparición de granulomas necrotizantes extravasculares, fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis* o lesiones bullosas, entre otras⁽²²⁾.

Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales son muy frecuentes en la GEPA, sobre todo en forma de dolor abdominal, náuseas o diarrea. Sin embargo, en ocasiones es difícil atribuir su causalidad a la enfermedad y no siempre se obtiene una correlación anatómica que apoye el diagnóstico. Las principales series han cifrado la afectación gastrointestinal en aproximadamente un 25% de los pacientes⁽¹⁰⁻¹³⁾ y, cuando aparece, sobre todo en forma de ulceración, perforación o estenosis, se asume que es debido a la isquemia producida por la vasculitis, lo que confiere un peor pronóstico a la enfermedad⁽²³⁾. En alguna serie se ha reportado que, en casos de vasculitis confirmada, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal (97% de los pacientes), por lo que su ausencia alejaría la posibilidad de encontrar una vasculitis subyacente⁽²⁴⁾.

El hallazgo histológico más frecuentemente encontrado en las biopsias suele ser la infiltración por eosinófilos, siendo la vasculitis, en ocasiones, más difícil de demostrar. Por lo tanto, diferenciar la gastroenteritis eosinofílica propiamente dicha de

la GEPA puede resultar un reto diagnóstico, cuando otras manifestaciones clínicas están ausentes o son sutiles y no hay hallazgos de laboratorio (ANCA) que sugieran de manera más clara una orientación diagnóstica.

Manifestaciones cardiovasculares

La afectación cardíaca es una de las causas principales de mortalidad en la GEPA. Dicha afectación tiene un espectro amplio, incluyendo la miocarditis eosinofílica, la vasculitis coronaria, diversas arritmias cardíacas, la enfermedad valvular cardíaca, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la pericarditis. Otros síntomas descritos que podrían englobarse en este apartado son el fenómeno de Raynaud o la trombosis venosa profunda.

Su prevalencia en la enfermedad es variable en función de la definición de la afectación que se emplee y de las distintas series, pero de un modo genérico, podría cifrarse, en su conjunto, en un 20-25% de los pacientes⁽¹⁰⁻¹³⁾. Al igual que ocurre con la afectación gastrointestinal, la aparición de clínica cardíaca (en concreto, cardiomiopatía con fracción de eyección disminuida) supone un factor predictor de mal pronóstico directamente relacionado con la mortalidad⁽²³⁾. Algunas, pero no todas las series, apuntan a que la afectación cardíaca por infiltración eosinofílica es más frecuente en pacientes ANCA negativos.

Manifestaciones renales

La afectación renal en la GEPA es, desde un punto de vista clínico y a menudo histopatológico, indistinguible de la presentada en otras vasculitis asociadas a ANCA. Así, puede aparecer proteinuria, hematuria, hipertensión e insuficiencia renal, todo ello indicativo de la presencia de una glomerulonefritis, típicamente focal y segmentaria, con necrosis y/o formación de semilunas pauci-inmunes. En cambio, si bien es cierto que hay algún grado de afectación en hasta un 25% de los pacientes, la afectación grave, en forma de glomerulonefritis con insuficiencia renal asociada y creatinina > 1,58 mg/dL (ítem considerado en el Five Factor Score –FFS–), o proteinurias elevadas superiores a 1 g/24 h es, afortunadamente, rara (4-5%)^(10,13). De modo similar a lo postulado en la afectación cardíaca, la afectación renal parece ser más frecuente en pacientes ANCA positivos.



Manifestaciones sistémicas

La aparición de síntomas generales e inespecíficos al diagnóstico de la enfermedad o con los distintos brotes es muy habitual. Así, se ha descrito fiebre > 38,0 °C, pérdida de peso en grado variable en un 40-50% o artromialgias en un 30-40% de los pacientes^(10,12,13). En cambio, la presencia de artritis es más infrecuente (18%)⁽¹³⁾.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más frecuentemente encontrados incluyen elevación de reactantes de fase aguda, tales como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular o la concentración sérica de fibrinógeno. Asimismo, la anemia (fundamentalmente de trastorno crónico), la trombocitosis o la leucocitosis a expensas de eosinofilia, que puede alcanzar cifras superiores incluso al 40-50% del recuento total, son también hallazgos típicos. Muy rara vez la eosinofilia no está presente y, cuando esto ocurre, a menudo está en relación con tratamiento esteroideo sistémico recibido previamente a la realización de la analítica.

Desde el punto de vista inmunológico, los ANCA se positivizan en una proporción claramente menor que en otras vasculitis asociadas a ANCA, en torno a un 30%, presentando un patrón perinuclear al visualizarlo por inmunofluorescencia indirecta y con un predominio de especificidad por la mieloperoxidasa (MPO) cuando se analiza mediante ELISA.

Tratamiento

La GEPA es la vasculitis asociada a ANCA más rara de todas. Ello ha implicado que la mayoría de los ensayos clínicos bien diseñados han sido realizados en las otras enfermedades, que son más prevalentes, por lo que en muchos casos el manejo de la GEPA se ha extrapolado de lo demostrado en estas otras enfermedades. Ello no implica que no haya evidencia en su manejo, pero sí que esta sea, en muchos casos, de un grado menor. Por otro lado, la GEPA presenta unas características diferenciales respecto al resto de las vasculitis ANCA, en particular en lo relativo al asma y a la afectación ORL, que las guías clínicas para el manejo de las vasculitis ANCA no cubren.

En el momento de escribirse este artículo, las principales guías clínicas vigentes a escala internacional discutían el

tratamiento de la GEPA como parte del conjunto del resto de las vasculitis asociadas a ANCA, indicando, cuando procedía, alguna de sus particularidades. No existe en la actualidad ninguna guía clínica específica dedicada a la GEPA que sea apoyada por alguna de las grandes asociaciones científicas (EULAR o ACR).

Las principales recomendaciones de tratamiento se presentan a continuación.

Tratamiento de inducción

Enfermedad que amenaza a un órgano o la vida

Se recomienda la combinación de ciclofosfamida (CYC) o rituximab (RTX) con glucocorticoides⁽²⁵⁻²⁷⁾.

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen ninguno de los fármacos (CYC o RTX) frente a placebo, ni el uno contra el otro en GEPA. Sí es cierto que un ensayo cuyos resultados han sido recientemente publicados evaluó el papel del RTX como tratamiento de inducción (frente a tratamiento convencional, guiado por la presencia de factores de mal pronóstico, definidos por un FFS mayor de 0)⁽²⁸⁾. Sin embargo, el número de pacientes con factores de mal pronóstico (FFS > 0) y, por tanto, presumiblemente con una enfermedad que amenaza a un órgano o la vida fue demasiado bajo (11 de 74) como para extraer conclusiones robustas respecto al papel del RTX en este subgrupo de pacientes. Por tanto, hoy por hoy, en la enfermedad grave que amenaza a un órgano o la vida, el uso de RTX o CYC se deriva de la experiencia en otras vasculitis asociadas a ANCA.

En casos de afectación cardiaca, neurológica o gastrointestinal grave, tiende a preferirse la CYC por una mayor experiencia de uso frente al RTX^(26,27). Por el contrario, se tiende a preferir RTX en caso de positividad de los ANCA, glomerulonefritis activa, tratamiento previo con CYC, enfermedad con tendencia a rebrotar o riesgo de fallo gonadal por CYC^(25,26). En el caso de emplearse CYC, se tiende a preferir utilizarla en pulsos en vez de vía oral⁽²⁵⁾, pues, a pesar de existir un mayor riesgo de rebotes, no parece haber diferencias en cuanto a supervivencia o función renal, mientras que en cambio sí asocia menos efectos secundarios, menos dosis total acumulada y menores efectos secundarios sobre la vejiga. En este caso, a continuación, como tratamiento de mantenimiento, se empleará azatioprina (AZA) o metotrexato (MTX) durante un

mínimo de 2 años (siendo la leflunomida –LEF– o el micofenolato –MMF– otras alternativas)⁽²⁷⁾. En el caso de emplearse RTX como inducción, el mantenimiento se realizará con RTX.

Respecto a los glucocorticoides, tradicionalmente se ha sugerido emplear una dosis de inducción de 1 mg/kg de peso, sin exceder los 80 mg/día^(25,27). En cambio, otros autores dejan la puerta abierta al empleo de pulsos (500 mg-1 g al día durante 3 días, seguido de 1 mg/kg por vía oral), inclinándose por una u otra opción en función de factores individuales de cada paciente, si bien existe la posibilidad de un mayor ries-

“ El mepolizumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 (IL-5), que ha demostrado disminuir tanto la tasa de brotes como la dosis basal de glucocorticoides de una mayoría de los pacientes ”

go de efectos adversos con los pulsos, sin una eficacia clara demostrada⁽²⁶⁾. La dosis objetivo a alcanzar a las 12 semanas es debatida, pero oscilaría entre 7,5 mg al día (de prednisona o equivalente)⁽²⁵⁾ y 20 mg al día⁽²⁷⁾. La duración del tratamiento con glucocorticoides no está definida, siendo necesario en muchos pacientes a baja dosis para mantener bajo control manifestaciones asmáticas y otros síntomas alérgicos⁽²⁶⁾.

Enfermedad que NO amenaza a un órgano o la vida

En general, se recomienda el tratamiento con glucocorticoides de manera aislada⁽²⁹⁾. Como se ha comentado más

arriba, un ensayo reciente no ha conseguido demostrar la superioridad del RTX frente al tratamiento convencional como parte de la terapia de inducción. El tratamiento de inducción se definía en función de la presencia de factores de mal pronóstico: es decir, FFS > 0. Cuando FFS = 0, el tratamiento convencional eran glucocorticoides solos. La mayoría de los pacientes en este estudio (63/74) tenían un FFS = 0. Por tanto, en este subgrupo de pacientes, el RTX no era superior a los corticoides como tratamiento de inducción⁽²⁸⁾. No obstante, aunque no hay evidencia suficiente que lo justifique, en muchas ocasiones tiende a añadirse inmunosupresores convencionales (MTX, MMF, AZA) como parte de la inducción, con objeto de actuar como ahorradores de corticoides. Estos sí deben añadirse si progresan las manifestaciones vasculíticas, manteniendo un FFS de 0, es decir, ausencia de gravedad⁽²⁷⁾. Por otro lado, hay autores que han propuesto incluso el empleo de mepolizumab como tratamiento de inducción, conjuntamente con glucocorticoides⁽²⁶⁾, si bien esto debe aún ser demostrado con una mayor evidencia, pues en el ensayo *MIRRA* no se empleó como tratamiento de inducción y ningún ensayo posterior ha evaluado este aspecto.

Tratamiento de mantenimiento

Unos autores optan por administrar una combinación de dosis bajas de glucocorticoides y AZA (o MTX) durante un periodo mínimo de 2 años, independientemente del tratamiento de inducción^(25,27). Otros autores, en cambio, optan por mantener MTX, AZA o MMF si la inducción de la enfermedad grave se consiguió con CYC. Por otro lado, si la remisión se logró con RTX o hay contraindicaciones para el empleo de otros inmunosupresores convencionales, el mantenimiento podrá realizarse con RTX⁽²⁶⁾.

Tratamiento de la enfermedad refractaria

Se entiende por enfermedad refractaria aquella cuya actividad no cambia o aumenta tras 4 semanas de tratamiento de inducción correcto, o aquella cuya actividad disminuye < 50% tras 6 semanas de tratamiento.

La estrategia propuesta consiste en realizar un cambio de fármaco de inducción, de manera que, si se optó por CYC, probar RTX o viceversa⁽²⁵⁾.



Tratamiento de la enfermedad recidivante

Para el tratamiento de la enfermedad recidivante, en términos generales se tiende a favorecer la terapia con RTX sobre CYC, especialmente en brotes graves, siempre y cuando la inducción previa con RTX resultara exitosa, por minimizar la toxicidad resultante de dosis crecientes de CYC^(25,26).

En cambio, cuando el tratamiento de base que recibía el paciente eran dosis bajas de glucocorticoides, con o sin inmunosupresores convencionales asociados, y el paciente experimenta un brote no grave, tradicionalmente se ha optado por aumentar temporalmente la dosis de glucocorticoides y realizar algún cambio en el tratamiento inmunosupresor asociado, si es que existía⁽²⁵⁾. Sin embargo, con la evidencia actual, lo más recomendable es asociar mepolizumab al tratamiento^(26,27). Merece la pena resaltar que, de entre todas las opciones terapéuticas empleadas en la enfermedad, el mepolizumab es la única que tiene aprobación por parte de las distintas agencias reguladoras.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 (IL-5), citocina esencial para la proliferación, la diferenciación y la maduración del eosinófilo, célula que juega un papel determinante en la patogenia de la enfermedad. El ensayo MIRRA demostró su eficacia a la hora de disminuir tanto la tasa de brotes como la dosis basal de glucocorticoides de una mayoría de los pacientes⁽⁷⁾.

Pronóstico

A medida que ha ido progresando el conocimiento de la enfermedad, han ido apareciendo nuevas terapias y se ha ido refinando el manejo de los tratamientos más convencionales, la tasa de supervivencia ha ido progresivamente mejorando. Así, en la serie original publicada por Churg y Strauss en 1951, 11 de los 13 pacientes habían fallecido⁽¹⁾ y 3 décadas más tarde, en la revisión de casos realizada por Lanham, al menos 50 pacientes de los 138 pacientes habían fallecido⁽²⁾. En 2008, en una revisión sistemática que exploraba la supervivencia en las vasculitis primarias y las principales causas de muerte de estas, se detallaba que la GEPA presentaba una tasa de supervivencia a 5 años del 68%, indicando asimismo que las muertes tempranas durante el curso de la enfermedad eran debidas a vasculitis activa con fallo multiorgánico, infección o ambas, mientras

que las muertes tardías se veían influenciadas por los efectos a largo plazo del tratamiento (por ejemplo, neoplasia urotelial tras dosis elevadas acumuladas de CYC...) o por el desarrollo de comorbilidades⁽³⁰⁾. Finalmente, las principales series, publicadas más recientemente, reportan una tasa de supervivencia próxima que oscila entre el 89 y el 97% a 5 años y el 79-90% a 10 años⁽¹⁰⁻¹³⁾. Por tanto, viendo la evolución en perspectiva y teniendo en cuenta que la GEPA es una vasculitis sistémica, puede afirmarse que el pronóstico de la enfermedad es globalmente bueno.

Otro aspecto relevante que hay que considerar a la hora de hablar del pronóstico de la enfermedad es la respuesta al tratamiento de inducción. Así, tras un tratamiento de inducción correcto de acuerdo con las guías clínicas internacionales vigentes en cada momento, entre un 67 y un 80% de los pacientes alcanzan la remisión^(11,12). Sin embargo, a pesar de ello, los rebotes de la enfermedad son muy frecuentes, aconteciendo en el 25-80% de los pacientes, en función de la definición empleada de rebote y la duración de la observación de cada estudio. A mayor número de rebotes, mayor es la probabilidad de adquisición de daño (evaluada mediante el Vasculitis Damage Index –VDI–), bien por la propia enfermedad, bien por la sucesión de diversos inmunosupresores y mayores dosis acumuladas de glucocorticoides. En este sentido, merece la pena resaltar que el horizonte muestra un futuro prometedor con respecto al pronóstico de la enfermedad. Mepolizumab, a raíz del ensayo MIRRA, demostró disminuir tanto la tasa de rebotes como la dosis total acumulada de glucocorticoides⁽³¹⁾. Estos resultados han sido posteriormente confirmados en diversos estudios realizados en la vida real⁽³²⁾. Si bien hay aún ciertos aspectos que no han quedado del todo dilucidados, como su papel como tratamiento de inducción o su papel en el control de las manifestaciones vasculíticas, ciertamente el mepolizumab se convertirá en una piedra angular del tratamiento en la enfermedad.

No obstante, conviene tener en cuenta que un cierto porcentaje de pacientes no se beneficia, o se beneficia poco, del empleo de mepolizumab, variando dicho porcentaje en función de la definición que se emplee. Así, un 22% de los pacientes que recibieron mepolizumab en el ensayo MIRRA no alcanzaron la remisión y otro 22% la alcanzó menos de 12 semanas en total durante 52 semanas de duración del mismo⁽⁷⁾. Empleando una definición más ajustada a la práctica clínica en la vida real (BVAS 0 + dosis de prednisona < 4 mg/día o 7,5 mg/día; descenso > 50% de la dosis total de glucocorticoides o ausencia de rebotes), un

estudio *post hoc*⁽³³⁾ objetivó beneficio en un 78-87% de los pacientes. Por tanto, estos resultados abren la puerta a futuros estudios, tanto de cara a definir qué pacientes se beneficiarán de su empleo, como de cara al diseño de nuevas dianas terapéuticas.

Bibliografía

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951 Mar-Apr;27(2):277-301. PMID: 14819261
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984 Mar;63(2):65-81. PMID: 6366453
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. 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. PMID: 2202307
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187-92. PMID: 8129773
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):222-7. PMID: 16901958
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. PMID: 23045170
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al.; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-32. PMID: 28514601
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):309-14. PMID: 35110334
- Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J, Van Dyke MK. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Dec;40(12):4829-36. PMID: 34159493
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al.; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):270-81. PMID: 23044708
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):1011-7. PMID: 22887848
- Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Mar;68(3):374-87. PMID: 26315340
- Solans-Laqué R, Fraile G, Rodríguez-Carballeira M, Caminal L, Castiello MJ, Martínez-Valle F, et al.; Spanish Registry of systemic vasculitis (REVAS) from the Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(8):e6083. PMID: 28225490
- Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al.; the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM-O" P). Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016 Nov;48(5):1429-41. PMID: 27587545
- Berti A, Cornec D, Casal Moura M, Smyth RJ, Dagna L, Specks U, Keogh KA. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Clinical Predictors of Long-term Asthma Severity. *Chest.* 2020 May;157(5):1086-99. PMID: 31958440
- Latorre M, Baldini C, Seccia V, Pepe P, Novelli F, Celi A, et al. Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 May-Jun;4(3):512-9. PMID: 26883543
- Petersen H, Götz P, Both M, Hey M, Ambrosch P, Bremer JP, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology.* 2015 Sep;53(3):277-85. PMID: 26363169
- Seccia V, Fortunato S, Cristofani-Mencacci L, Dallan I, Casani AP, Latorre M, et al. Focus on audiologic impairment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Laryngoscope.* 2016 Dec;126(12):2792-7. PMID: 27075698
- Makhzoum JP, Grayson PC, Ponte C, Robson J, Suppiah R, Watts RA, et al.; DCVAS Collaborators. Pulmonary involvement in primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(11):319-30. PMID: 33788906
- Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology.* 2020 Apr 21;94(16):e1726-e1737. PMID: 32217776
- Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug;37(2 Pt 1):199-203. PMID: 9270504
- Bosco L, Peroni A, Schena D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011 Apr;30(4):573-80. PMID: 20949297
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19-27. PMID: 21200183
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):115-28. PMID: 15758841



25. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1480. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):e109. **PMID: 27338776**
26. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Aug;73(8):1088-105. **PMID: 34235880**
27. Mendel A, Ennis D, Go E, Bakowsky V, Baldwin C, Benseler SM, et al. Can-Vasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol.* 2021 Apr;48(4):555-66. **PMID: 32934123**
28. Terrier B, Pugnet G, de Moreuil C, Bonnotte B, Benhamou Y, Diot E, et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:4135-7. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>
29. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, et al.; 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. **PMID: 18240234**
30. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S94-104. **PMID: 19026150**
31. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1336-43. **PMID: 20513524**
32. Ríos-Garcés R, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Arismendi E, Alobid I, Penatti AE, et al. Response to mepolizumab according to disease manifestations in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:61-66. **PMID: 34535374**
33. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2170-7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jun;147(6):2394. **PMID: 30578883**

Caso clínico 1

Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo MPO en un varón de 63 años

Olga Araújo Loperena, Sergio Prieto González

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic, Barcelona

Se trata de un paciente de 63 años con clínica de asma bronquial, rinosinusitis crónica y poliposis nasal de larga evolución.

Entre sus antecedentes patológicos destacaba diabetes mellitus de tipo 2 desde hacía más de 10 años, en tratamiento con insulina y antidiabéticos orales, con mal control metabólico crónico y microalbuminuria de hasta 300 mg/g con función renal preservada. No se constataba daño microvascular crónico ni complicaciones agudas. Además, era exfumador, tenía hipertensión arterial y dislipemia en tratamiento farmacológico y se había realizado polipectomía nasal y amigdalectomía hacía años.

Desde hacía 2 años tenía una clínica de accesos de tos de difícil control, que le provocaban síncope, expectoración purulenta sin aislamientos microbiológicos y disnea con sibilantes audibles. Estos episodios se controlaban con corticoides a dosis altas y broncodilatadores, pero al intentar disminuir las dosis de prednisona por debajo de 15-20 mg/día reaparecía la sintomatología. El paciente presentaba congestión nasal de larga evolución sin rinorrea, parestesias en las extremidades inferiores y pérdida de unos 10 kg de peso desde el inicio de los síntomas. No tenía alteraciones digestivas ni lesiones cutáneas, ni síntomas urinarios, ni fiebre.

La exploración física era normal salvo por la auscultación de sibilantes por ambos campos pulmonares y *roncus* en la base

derecha. La exploración neurológica también era normal, estaba eunpeico en reposo, con tensión arterial (TA) normal, afebril y saturación de oxígeno (SpO₂) del 98% basal.

Entre las pruebas complementarias realizadas destaca un recuento absoluto de eosinófilos de 800 células/mm³, elevación de la inmunoglobulina (Ig) E e hipogammaglobulinemia. El estudio del gen *FIP1L1-PDGFR* fue negativo.

El estudio de autoinmunidad puso de manifiesto la positividad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), patrón perinuclear por inmunofluorescencia indirecta (IFI), con especificidad anti-MPO a títulos de 141,7 CU, anti-PR3 negativos, siendo el resto de las determinaciones (anti-célula parietal gástrica, ANA, AMA, SMA y LKM) negativos. Los niveles de triptasa en sangre también eran normales y el estudio de alergia fue negativo para alérgenos comunes.

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron una alteración ventilatoria obstructiva leve sin alteración de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (*diffusing capacity for lung carbon monoxide* -DLCO-). La radiografía simple de tórax mostraba un refuerzo de la trama intersticial (sobre todo en la base derecha) (**Figura 1**). La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica permitió constatar la existencia de bronquiectasias y engrosamientos peribronquiales difusos con presencia de algún nódulo centrolobulillar aislado y algún foco en vidrio

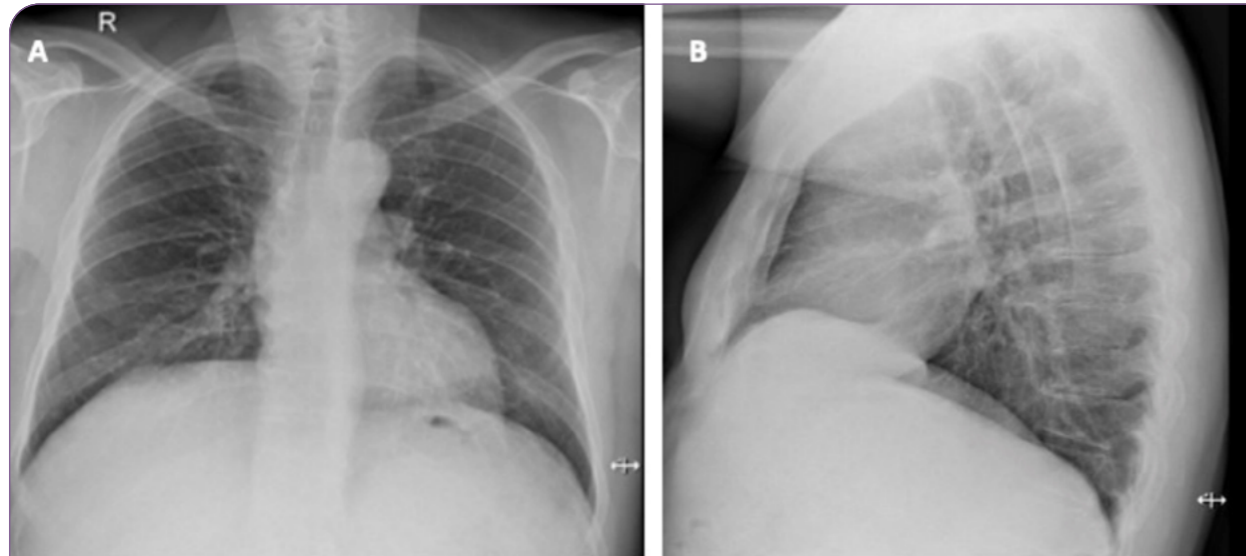


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior (A) y lateral (B).

deslustrado distal, todo ello compatible con inflamación de la pequeña vía aérea (Figura 2).

El estudio radiológico de los senos paranasales (Figura 3) mostró discreta dismorfia del septum nasal, neumatización del cornete medio izquierdo, signos de sinusopatía de larga evolución, con ocupación subtotal del seno maxilar derecho, engrosamientos mucosos generalizados en las paredes del antro maxilar izquierdo, ocupación parcial de los complejos osteomeatales y de la concha bulbosa izquierda, imágenes de aspecto polipoide en el aspecto posterosuperior de la fosa nasal izquierda, ocupación del seno esfenoidal derecho, de las celdas etmoidales, de los recesos frontoetmoidales

y de los senos frontales, y neumatización de la *crista galli*, que también presentaba ocupación parcial por secreciones o componente inflamatorio inespecífico. En las secciones realizadas para el estudio de los senos paranasales no se aprecian alteraciones orbitarias ni intracraneales evidentes.

Una broncoscopia reveló inflamación generalizada de la mucosa bronquial. La citología del lavado broncoalveolar tenía predominio de leucocitos polimorfonucleares. La citología del broncoaspirado expuso un fondo inflamatorio en el que se observaban eosinófilos sin atipia celular. La biopsia bronquial no reveló cambios significativos ni destacó la presencia de eosinófilos.

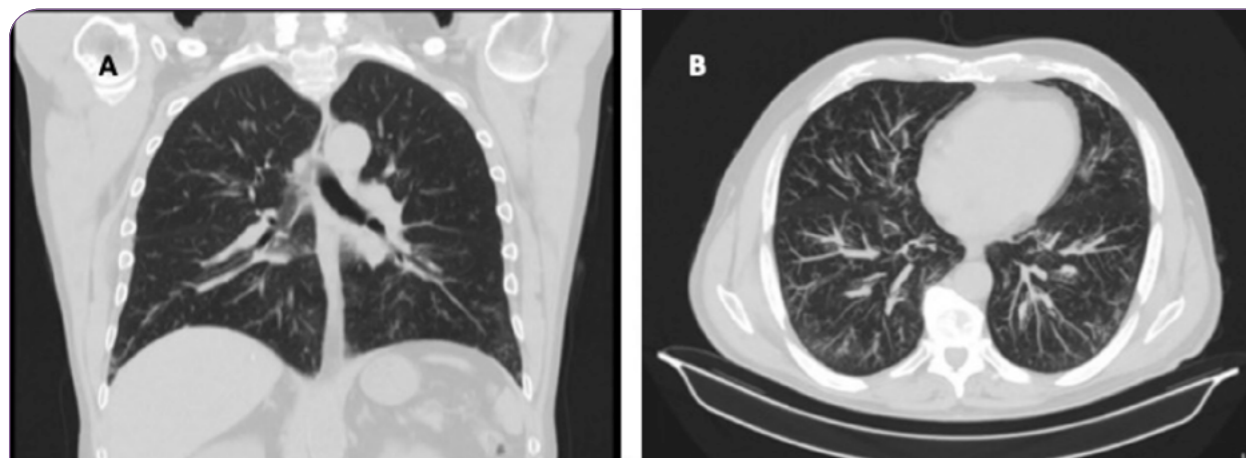


Figura 2. Tomografía computarizada de alta resolución torácica, corte coronal (A) y axial (B).

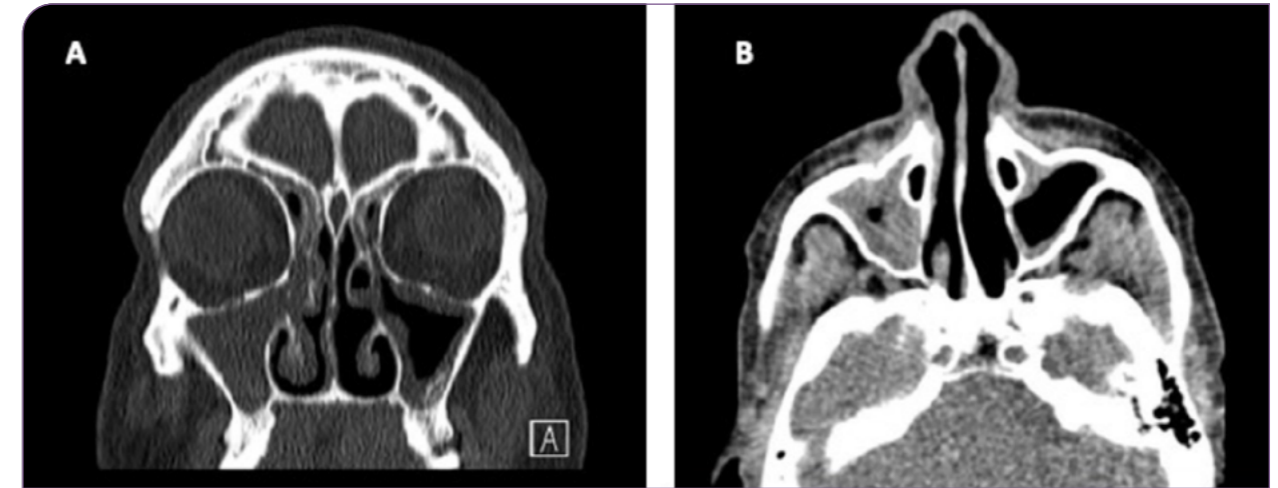


Figura 3. Tomografía computarizada de los senos, corte coronal (A) y axial (B).

Un electromiograma (EMG) mostró signos de polineuropatía axonal distal y lesión focal del nervio mediano en la muñeca, así como una asimetría de amplitud de los potenciales de acción en el nervio sural izquierdo, que estaban ligeramente reducidos respecto al derecho.

La biopsia del nervio sural descartó vasculitis y la del músculo también fue normal. Y, finalmente, la biopsia del cornete medio mostró rinosinusitis crónica con marcado infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfoplasmocitario, sin evidencia de vasculitis, necrosis o granulomas.

Por lo tanto, nos encontramos ante un paciente con clínica de asma de inicio en el adulto con rinosinusitis crónica con poliposis nasal, lesiones inflamatorias parcheadas pulmonares, eosinofilia periférica y positividad a los ANCA anti-MPO a títulos altos. Las muestras histológicas obtenidas de los diferentes tejidos no objetivaron vasculitis, pero cabe resaltar que estaba en tratamiento con glucocorticoides a dosis altas desde hacía años. Por otro lado, el EMG mostraba unas alteraciones que, si bien podían estar en relación con la afectación por vasculitis (la asimetría del sural), también podían justificarse por la diabetes de larga evolución. Además, la biopsia del nervio resultó normal.

Con el diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) no grave, recurrente, refractaria al tratamiento glucocorticoide, se inició tratamiento con mepolizumab 300 mg/subcutáneos (s.c.) cada 4 semanas⁽¹⁾ con muy buena tolerancia y sin efectos secundarios. Este tratamiento permitió una reducción progresiva de la dosis de

prednisona y a los 10 meses de inicio del mepolizumab se consiguió una dosis de prednisona de 7,5 mg/día. La evolución posterior también siguió siendo buena, con disminución clara del número de recurrencias. Por otro lado, los títulos de anticuerpos ANCA anti-MPO se han negativizado.

Tratamiento con mepolizumab en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

La GEPA es una vasculitis sistémica que se caracteriza por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta sobre todo al tracto respiratorio, con vasculitis necrosante de vasos de pequeño a mediano calibre, asociada a asma y eosinofilia⁽²⁾. Los eosinófilos están involucrados en las 3 etapas de la patogenia de la GEPA⁽³⁾ (asma bronquial, eosinofilia periférica e infiltración eosinofílica tisular).

Los glucocorticoides sistémicos constituyen la piedra angular del tratamiento de la GEPA⁽⁴⁾. A pesar de ello, muchos pacientes son corticodependientes y las recaídas de la enfermedad son frecuentes, lo que supone riesgo de daño tisular y orgánico permanente. Los fármacos inmunodepresores convencionales (metotrexato, azatioprina y mofetilato de mofetilato) se usan para inducir y mantener la remisión en pacientes con GEPA refractaria o recurrente, a pesar de la escasez de evidencia que respalde su eficacia⁽⁴⁾.

La interleucina 5 (IL-5) regula la proliferación, la maduración y la diferenciación de los eosinófilos y sus niveles



están elevados en pacientes con GEPA. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-5 y evita su interacción con el receptor en la superficie de los eosinófilos. La neutralización de la IL-5 se estudió como opción terapéutica en la GEPA en el ensayo clínico *MIRRA*⁽⁵⁾. El tratamiento con mepolizumab había demostrado una reducción en el recuento absoluto de eosinófilos, con una mejoría clínica concomitante, en pacientes con otros trastornos eosinofílicos como el asma eosinofílica grave.

Todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico *MIRRA* tenían GEPA recurrente o refractaria y el 55% recibía un agente inmunodepresor no glucocorticoide adicional en el momento de la inclusión^(5,6).

Los resultados del ensayo *MIRRA* evidenciaron un avance para los pacientes con GEPA⁽⁶⁾. Aproximadamente, la mitad de los participantes con GEPA refractaria o recurrente que fueron tratados con mepolizumab tuvieron mejoría clínicamente relevante en las tasas de remisión y recaída definidas por el protocolo, lo que permitió reducir el uso de glucocorticoides. Sin embargo, frente al 81% de los participantes que en el grupo placebo no obtuvo remisión mantenida a lo largo de las semanas de duración del estudio, el 47% de los del grupo de mepolizumab tampoco obtuvo una remisión definida por el protocolo, lo que sugiere que no en todos los pacientes con GEPA se obtendría el beneficio esperado⁽⁶⁾.

En el caso que se presenta, un paciente con GEPA no grave, recurrente, refractaria a glucocorticoides⁽²⁻⁴⁾, el uso de mepolizumab según la indicación en la ficha técnica⁽¹⁾ ha permitido no solo el descenso de prednisona, sino el mejor control de la enfermedad, con una disminución del número de recurrencias y una notable mejoría en la calidad de vida.

Conclusiones

- La GEPA es una vasculitis sistémica necrosante con afectación de vasos de pequeño y mediano calibre que se asocia a asma y eosinofilia.
- Los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento de la GEPA.
- La IL-5 está elevada en paciente con GEPA y regula la proliferación, maduración y diferenciación de los eosinófilos.
- El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 que es eficaz en pacientes con GEPA refractaria o recurrente.

Bibliografía

1. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha Técnica de Nucala® 100 mg solución inyectable en pluma precargada. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=1151043003>
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. PMID: 23045170
3. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):474-83. PMID: 25003763
4. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1480. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):e109. PMID: 27338776
5. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al.; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. PMID: 28514601
6. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Aug;73(8):1088-105. PMID: 34235880

Caso clínico 2

Paciente de 44 años con miocarditis, eosinofilia, asma bronquial y poliposis nasal

María Iraola Legarra^{1,2}, Miriam Costafreda Más^{1,3}, Javier Seoane Romero^{1,4}, Alejandro Alonso Galera^{1,5}, Gema María Lledó Ibáñez¹, Olga Araújo Loperena¹, Georgina Espígoi-Frigolé¹

¹ Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic, Barcelona; ² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic, Barcelona; ³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic, Barcelona; ⁴ Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; ⁵ Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínic, Barcelona

Se trata de una paciente mujer de 44 años con intolerancia al ibuprofeno y el metamizol, sin hábitos tóxicos, que había recibido la vacunación completa para SARS-CoV-2 con 3 dosis, la última de ellas 6 meses antes del episodio actual. Entre sus antecedentes familiares destaca un hermano con vitiligo y alopecia areata, una hermana con rinitis alérgica e hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto y el padre con artritis reumatoide.

Entre sus antecedentes personales destacaba el desarrollo de varios episodios de neumonía eosinofílica entre 1999 y 2008, confirmados por tomografía computarizada (TC) de tórax donde se objetivaron infiltrados bilaterales en ambos lóbulos superiores y distribución periférica, junto a la presencia de eosinofilia ($> 1 \times 10^9/L$) en la analítica sanguínea y en el lavado broncoalveolar. En ambos episodios, la paciente recibió tratamiento con glucocorticoides con buena evolución. El estudio inmunológico resultó negativo para los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos anti-DNA. También tenía antecedentes de poliposis nasal y asma bronquial, iniciada esta última tras el primer episodio de neumonitis, en tratamiento con corticoides inhalados.

En 2015 tuvo un cuadro de miocarditis aguda fulminante de causa no filiada, coincidiendo con una infección por el virus de la gripe A. En el análisis de sangre no había eosinofilia. La resonancia magnética (RM) cardiaca mostró contractilidad del ventrículo izquierdo reducida con fracción de eyección

(FE) del 25% y patrón de realce tardío de gadolinio. Se realizó una biopsia endomiocárdica que describía escasa inflamación intersticial con fibrosis y con focos de hemorragia, sin granulomas ni signos francos vasculíticos. Durante el ingreso presentó *shock* cardiogénico que requirió asistencia biventricular. Durante la retirada del catéter se dañó la válvula mitral, por lo que requirió una sustitución valvular mitral por una prótesis biológica. También presentó un cuadro de aspergilosis pulmonar invasiva, neumotórax posquirúrgico, pleuropericarditis aguda y *flutter* auricular que requirió ablación. Se constató recuperación posterior de la FE del ventrículo izquierdo (FEVI) en torno al 50%. En 2021 se realizó el recambio valvular mitral por una prótesis mecánica por disfunción protésica valvular y en el postoperatorio presentó un bloqueo auriculoventricular completo que requirió la implantación de un marcapasos cardíaco definitivo.

Seguía tratamiento habitual con ciclosonida (1 inhalación cada 12 horas), ebastina (10 mg cada 24 horas), acenocumarol (según pauta), lorazepam (2 mg cada 24 horas) y mirtazapina (15 mg cada 24 h).

La paciente ingresó en nuestro hospital procedente de otro centro por clínica de astenia y malestar general, fiebre de 38 °C y taquicardia a 100 latidos por minuto en el contexto de una infección por COVID-19 sin neumonía. Se constató disfunción ventricular grave con FEVI del 30% por ecocardiografía. A su llegada, la paciente presentaba buen estado general con estabilidad hemodinámica, ligera hipotensión



arterial (95/43 mmHg), estaba eupneica en reposo, tenía buena saturación de oxígeno y estaba afebril. En la analítica destacaba un patrón cardíaco congestivo con una elevación del NT-proBNP de 10.424 pg/mL [N < 300] y aumento de enzimas de daño cardíaco con troponina I (TnI) de alta sensibilidad de 4.084 [N < 45]. No presentaba eosinofilia. El electrocardiograma mostraba aplanamiento de las ondas T y en el ecocardiograma evidenció un ventrículo izquierdo con hipocinesia global con FEVI del 30%, sin dilatación de aurículas ni derrame pericárdico.

El cuadro se orientó como miocarditis aguda coincidiendo con una infección por COVID-19. La paciente evolucionó favorablemente sin precisar soporte vasoactivo, oxigenoterapia ni corticoides. Se realizaron varios ecocardiogramas seriados de control que mostraron mejoría paulatina de la función ventricular hasta una FEVI del 49%, así como analíticas que evidenciaron la normalización de la TnI.

Teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y el episodio actual, se sospechó una enfermedad autoinmune de base y se completó su estudio. En la anamnesis por aparatos la paciente no refería síntomas oculares ni óticos, tampoco artalgias, mialgias, artritis, fenómeno de Raynaud ni parestesias, así como tampoco alteraciones en el aspecto de la orina. Presentaba clínica cutánea de años de evolución con la aparición de placas eritematoedematosas pruriginosas evanescentes, con componente demográfico. Por otra parte, la paciente había tomado 30 mg de prednisona oral durante 3 días, 10 días antes del ingreso actual, en el contexto de una agudización del asma. La exploración física era normal salvo por las lesiones cutáneas, con múltiples placas eritematoedematosas con predominio en la espalda, la mandíbula y la región inguinal.

La TC de alta resolución torácica presentaba hallazgos inespecíficos, el sedimento de orina era normal y no se detectó proteinuria en el estudio de orina reciente. El ecocardiograma confirmó la hipocinesia difusa sin disfunción valvular con FEVI deprimida. Un panel infeccioso resultó negativo. La RM cardíaca mostró una FEVI del 49% con hipocinesia difusa y realce tardío de gadolinio subendocárdico inferoseptal e inferior basal con extensión al músculo papilar posterior y realce subendocárdico inferolateral medioventricular apical, sin distribución arterial coronaria que, en el contexto de la paciente, podría ser secundario a vasculitis.

El perfil de autoinmunidad resultó negativo para ANCA anti-MPO y anti-PR3. Destacaba C3 discretamente consumido,

ANA positivos (160 URF, patrón punteado y nucleolar), anti-DNAse negativo y anti-Ro positivo, con el resto de las especificidades negativas.

En resumen, nos encontramos ante una paciente de mediana edad con antecedentes de asma bronquial y poliposis nasosinusal, eosinofilia en el lavado broncoalveolar y eosinofilia periférica previa, con una afectación cardíaca recurrente en forma de miocarditis que por RM apunta hacia la posibilidad de vasculitis. El estudio de autoinmunidad destacó ANA positivos, anti-Ro positivos y ANCA negativos, con discreto consumo de C3. Por lo tanto, nos encontramos ante un caso con sospecha clínica franca de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).

Afectación miocárdica en la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

La GEPA es una enfermedad autoinmune caracterizada por una vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre, asociada a ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA) en un 40-60% de los casos. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de vasculitis e inflamación extravascular granulomatosa con abundantes eosinófilos⁽¹⁾. Desde el punto de vista clínico, predomina una rinosinusitis crónica con pólipos nasales, además de asma de inicio en la edad adulta, mientras que en el análisis de sangre destaca una eosinofilia superior a $1 \times 10^9/L$. El órgano más afectado es el pulmón, en forma de infiltrados fugaces no cavitados, seguido de la piel, en forma púrpura y nódulos. Aun así, puede verse afectado cualquier órgano, incluidos el sistema cardiovascular y el sistema nervioso periférico⁽¹⁾.

En 2022 se han actualizado los criterios de clasificación de esta enfermedad por el American College of Rheumatology (ACR) y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), pero estos criterios son aplicables en caso de tener una biopsia que confirme el diagnóstico de vasculitis de vaso de pequeño o mediano calibre (Tabla 1), lo cual no fue posible en el caso descrito⁽²⁾.

Según el Grupo de Trabajo de Cardiomiopatías de la Organización Mundial de la Salud de 1995, la miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio que se diagnostica en función de criterios histológicos, inmunológicos e inmunológicos⁽³⁾.

Tabla 1. Criterios clasificatorios de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis del American College of Rheumatology (ACR) y de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2022⁽²⁾

- Estos criterios deben ser aplicados en pacientes con diagnóstico de vasculitis de pequeño-mediano vaso
- Se deben descartar imitadores de vasculitis antes de aplicar los criterios clasificatorios

Criterio clínico

Obstrucción de vía aérea	+3
Pólipos nasales	+3
Mononeuritis múltiple	+1

Criterios de laboratorio, imagen y biopsia

Eosinofilia sérica $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
Biopsia con inflamación extravascular predominantemente eosinófila	+3
Positividad para cANCA o anti-PR3	-3
Hematuria	-1

Una puntuación ≥ 6 es necesaria para clasificar como **granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)**

Tomado de: Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):309-14. PMID: 35110334.

Desde la introducción de los criterios de Dallas en 1987, la biopsia endomiocárdica se ha considerado el método diagnóstico de elección⁽⁴⁾. Sin embargo, durante las últimas 2 décadas, se han modificado los criterios diagnósticos con la introducción de nuevas técnicas, como la TnI de alta sensibilidad y la RM cardíaca, por lo que en la práctica clínica resulta suficiente para establecer el diagnóstico una combinación de síntomas y signos junto con datos de laboratorio y técnicas de imagen⁽⁴⁾.

La afectación cardíaca en la GEPA ocurre en entre un 14 y un 60%, es una de las manifestaciones más graves y representa, aproximadamente, la mitad de las muertes atribuibles a esta enfermedad⁽⁵⁾. La mediana de edad de presentación es de 50 años. La afectación cardíaca en la GEPA puede ocurrir en forma de insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis o en forma de arritmias cardíacas, y los síntomas más prevalentes son el dolor torácico y la disnea⁽⁵⁾.

En un estudio retrospectivo realizado recientemente se compararon los pacientes diagnosticados de GEPA con y sin afectación cardíaca, y se observó que en los pacientes con afectación cardíaca, los ANCA eran negativos con mayor frecuencia (85 frente a 69%), tenían una puntuación más alta en la valoración de actividad vasculítica por la escala Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (3 frente a 1), un mayor recuento de eosinófilos (5,6 frente a 1,6%) y una proteína C reactiva (PCR) más elevada (52 frente a 15 mg/L)⁽⁶⁾.

En el mismo estudio, se observó que, en pacientes asintomáticos, la evaluación cardiovascular detectó anomalías en el 45% de los casos, lo que resalta la importancia de realizar pruebas cardiovasculares de cribado a todo paciente diagnosticado de esta enfermedad⁽⁶⁾. Si se amplía el estudio con una RM cardíaca con gadolinio, es típico observar un realce tardío y fibrosis miocárdica. Se ha comprobado que este tipo de afectación en la RM tiene correlación con la infiltración eosinofílica del corazón, por lo que la biopsia endomiocárdica puede resultar

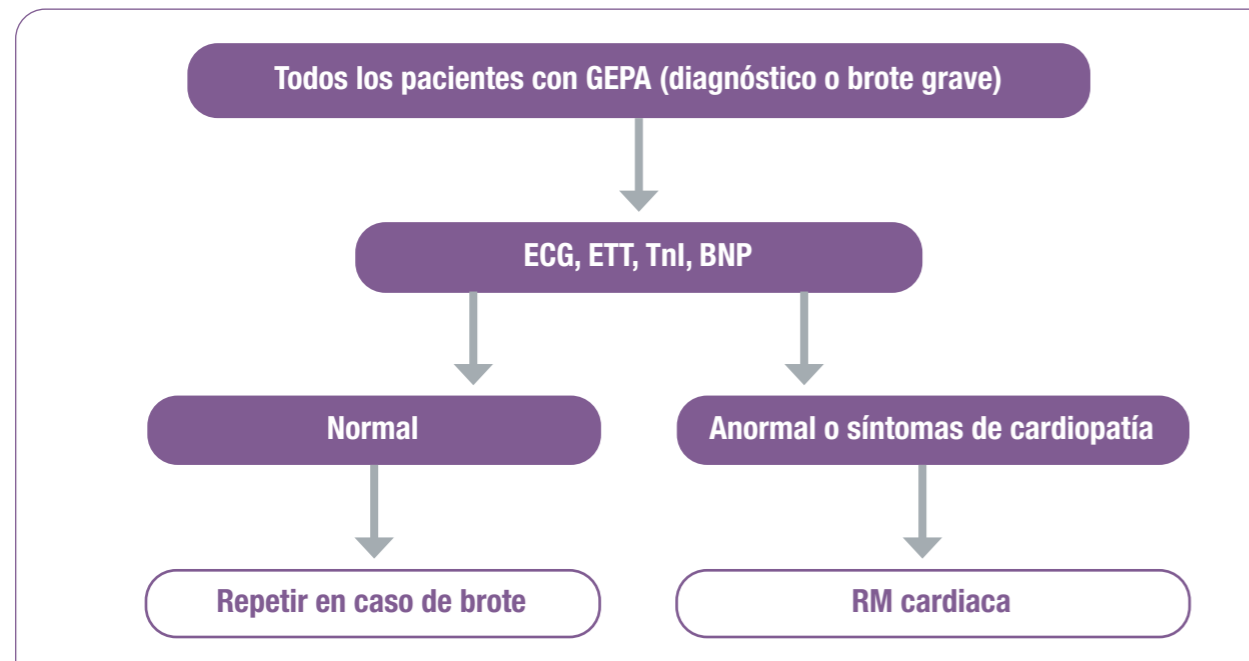


Figura 1. Algoritmo propuesto para la evaluación del compromiso cardíaco en pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)[®]. BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; RM: resonancia magnética; Tnl: troponina I. Tomada de: García-Vives E, Rodríguez-Palomares JF, Harty L, Solans-Laqué R, Jayne D. Heart disease in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients: a screening approach proposal. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4538-47. PMID: 33493294.

confirmatoria de esta entidad. En la **Figura 1** se muestra un algoritmo propuesto para la evaluación del compromiso cardíaco en los pacientes con GEPA.

alta sensibilidad, el electrocardiograma y el ecocardiograma transtorácico. En caso de alteración de cualquiera de estas pruebas, se debería ampliar el estudio con RM cardíaca y reservar la biopsia endomiocárdica para casos seleccionados.

Conclusiones

- La afectación cardíaca en la GEPA ocurre en entre un 14 y un 60%, es una de las manifestaciones más graves y representa, aproximadamente, la mitad de las muertes atribuibles a esta enfermedad.
- La determinación de ANCA puede resultar negativa en un 40-60% de los pacientes con GEPA, especialmente en pacientes con afectación cardíaca, por lo que su negatividad no descarta esta enfermedad.
- Hasta el 40% de los pacientes con GEPA sin síntomas cardíacos presentan anomalías en las pruebas, por lo que se recomienda un cribado cardíaco en todos los pacientes con GEPA.
- Las pruebas de detección precoz de la afectación cardíaca en la GEPA son los niveles séricos de NT-proBNP y Tnl de

Bibliografía

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11. PMID: 23045170
2. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-14. PMID: 35110334
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2. PMID: 8598070
4. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1488-500. PMID: 36260793
5. García-Vives E, Rodríguez-Palomares JF, Harty L, Solans-Laqué R, Jayne D. Heart disease in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients: a screening approach proposal. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 2;60(10):4538-47. PMID: 33493294

Comentarios bibliográficos

Gema Lledó Ibáñez

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic, Barcelona

01 Autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren: pasado, presente y futuro

Artículo: Veenbergen S, Kozmar A, van Daele PLA, Schreurs MWJ. Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. *J Transl Autoimmun*. 2021 Dec 27;5:100138. PMID: 35024595

En este artículo, los autores nos plantean una actualización del papel de los autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren (SS), desde los comúnmente conocidos y que además forman parte de los criterios clasificatorios, hasta las nuevas incorporaciones, teniendo presentes aspectos de laboratorio, así como el valor predictivo respecto al fenotipo clínico y el riesgo potencial de complicaciones.

Conceptualmente, el SS es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza, principalmente, por la sequedad de la piel y las mucosas secundaria a la destrucción inmunomediada de glándulas exocrinas. El hallazgo histológico típico es la epitelitis autoinmune mediada por una infiltración linfocitaria con un claro predominio de linfocitos B, que tendrá valor no solo patogénico, sino desde el punto de vista de los criterios clasificatorios. Asimismo, aunque el SS puede presentarse de forma aislada (SS primario), habitualmente suele hacerlo junto a otras enfermedades autoinmunes (SS asociado) y en ambos escenarios su etiología es compleja y multifactorial, con la coexistencia de factores genéticos, hormonales y la presencia de desencadenantes medioambientales como las infecciones. Estos factores predisponentes y precipitantes orquestan una respuesta inmunológica donde participan tanto la inmunidad innata

como la adaptativa. La expresión del interferón de tipo I (IFN-I) ha demostrado jugar un papel clave favoreciendo niveles altos del factor activador de células B de la familia del TNF (*B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family* –BAFF–) y del ligando inductor de la proliferación APRIL, ambos responsables de promover la supervivencia y la activación de las células B, la longevidad de las células plasmáticas y la producción de autoanticuerpos. Además, la existencia de niveles altos de la citocina quimioatrayente de linfocitos B (CXCL13) contribuye a la formación de estructuras similares a centros germinales (CG), cuya presencia es de vital importancia, dado que se ha considerado como factor predictor de linfoma, junto con la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, consumo de complemento y leucopenia.

Al referirnos concretamente a los anticuerpos, es preciso tener presente, como advierten en el artículo, que los anticuerpos anti-Ro52/TRIM21 en su mayoría no muestran un patrón de inmunofluorescencia antinuclear específico en células HEp2, por lo que ante su sospecha es preciso ampliar pruebas específicas del antígeno más concretas. A este respecto, disponemos de varios tipos de técnicas con distintos grados de sensibilidad y especificidad tanto para el anti-Ro52 como para el anti-Ro60, que incluyen los ensayos de precipitación (inmunodifusión), los métodos en fase sólida (ELISA, CLIA, FEIA, ALBIA) y el inmunoblot.

Pero además de los “clásicos”, lo interesante del artículo es la llegada de una “nueva generación” de autoanticuerpos. Con un valor añadido en el aspecto diagnóstico, el anti-proteína salival 1 (anti-SP1), el anti-anhidrasa carbónica VI (anti-CA6) y el anti-proteína secretora parotídea (anti-PSP)



podrían detectarse antes que el anti-Ro/SSA y el anti-La/SSB, y funcionar como “biomarcadores tempranos”, además de estar presentes en los SS “seronegativos”. Otros, como el autoanticuerpo nuclear 14 (NA-14), podría discriminar el SS primario del asociado a otras enfermedades autoinmunes. La combinación de 3 autoanticuerpos (anticofilina 1, antialfaenolasa y frente al inhibidor de la disociación de Rho GDP 2 –RGI2–) parece funcionar como predictor de linfoma. Sin valor diagnóstico, pero sí con relevancia clínica, se encuentran los autoanticuerpos contra la proteína inducible por interferón-16 (IFI-16), relacionados con mayor gravedad; los anti-NR2 y su posible papel en la disfunción de la memoria y la depresión; y los anti-MDM2, vinculados con mayor nivel de actividad medido por el índice ESSDAI.

En este reto diagnóstico que supone identificar y clasificar las enfermedades autoinmunes sistémicas, como el SS, se suman ahora nuevas posibilidades gracias al descubrimiento de autoanticuerpos que permiten, además de un diagnóstico temprano, la clasificación de fenotipos clínicos de la enfermedad, así como la posibilidad de predecir el grado de actividad y la estratificación del riesgo de complicaciones. Serán necesarios más estudios y procesos de validación externa para demostrar estos hallazgos pero, sin duda, actualmente somos testigos de una nueva era de conocimiento que abrirá nuevos horizontes en el aspecto diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad.

02 Miocarditis autoinmune posvacuna COVID-19

Artículo: Thurner L, Kessel C, Fadle N, Regitz E, Seidel F, Kindermann I, et al. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1524-7. PMID: 36130012

El reciente artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* nos presenta la asociación de anticuerpos frente al antagonista del receptor endógeno de la interleucina 1 (IL-1RA) y la presencia de miocarditis posvacuna. Estos anticuerpos se han podido demostrar en pacientes con COVID-19 grave y con complicaciones inmunomediadas como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

En el diseño se parte de una población diana de 61 pacientes con sospecha clínica de miocarditis posvacuna que fueron biopsiados. La histología se confirmó solo en 40 de ellos, de los cuales, estratificados por edad, un 75% (9/12)

con edad inferior a 21 años presentaban anticuerpos anti-IL-1RA, frente al 11% (3/28) con edad igual o superior. Además, en pacientes cuya biopsia no demostró miocarditis no se evidenciaron estos anticuerpos. Más en profundidad y en retrospectivo, los datos preliminares en pacientes con COVID-19 grave y presencia de estos anticuerpos no apoyaban la reactividad cruzada de los anticuerpos IL-1RA con las proteínas estructurales del SARS-CoV-2, lo cual cuestionaba la posibilidad de fenómenos de mimetismo molecular.

Las pruebas actuales, sin embargo, plantean que una hiperfosforilación transitoria del IL-1RA podría ser la antesala a una pérdida de tolerancia inmunológica en pacientes con COVID-19 grave, MIS-C y con miocarditis posvacuna. Por técnicas de *Western blot* se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti-IL-1RA coincide con una banda débil de IL-1RA libre, junto a la presencia de inmunocomplejos IgM o IgG con una isoforma atípica de IL-1RA, exclusiva de estos pacientes y no presentes en el grupo control. Además, en presencia de estos anticuerpos, los niveles de IL-1RA libre en plasma son menores y mayor la elevación de marcadores miocárdicos (troponina, CPK, CPK-MB, NT-proBNP), acorde precisamente al daño inflamatorio.

Las reacciones adversas asociadas a vacunas constituyen una preocupación que no es nueva, pues como ya advertía el Prof. Yehuda Shoenfeld con la descripción del síndrome ASIA (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) –*J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):4-8–, uno de los posibles desencadenantes incluye la exposición a vacunas. No obstante, es preciso incidir en que se trata de una complicación muy poco frecuente. No perdamos de vista que la pandemia COVID-19, si algo ha puesto de manifiesto, es que el verdadero enemigo frente al ser humano desde tiempos inmemoriales continúan siendo las infecciones. La ciencia, en paralelo, ha conseguido doblegarlas con la formulación de terapias antimicrobianas efectivas y, por otro lado, con la inmunización previa gracias a las vacunas. Esto ha supuesto minimizar el riesgo de infección o, al menos, de tener un curso grave, y en el mejor de los casos lograr incluso su erradicación.

Los datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud o el *dashboard* de la Johns Hopkins University avalan el cambio de tendencia en las curvas de ingresos en la unidad de críticos y de fallecimientos tras la introducción de las vacunas, e incluso del riesgo de desarrollar la condición post-COVID, por lo que el beneficio es claramente superior a los riesgos.

Por ser más minuciosos en el aspecto de la miocarditis en COVID vs. posvacuna, disponemos del trabajo de Patone *et al.* –*Nat Med.* 2022 Feb;28(2):410-22–, donde se estimó un riesgo aumentado de 2 (intervalo de confianza –IC– del 95%: 0-3), 1 (IC del 95%: 0-2) y 6 (IC del 95%: 2-8) episodios de miocarditis por cada millón de personas vacunadas con ChAdOx1, BNT162b2 y mRNA-1273, respectivamente, en los 28 días siguientes a una primera dosis y un extra de 10 (IC del 95%: 7-11) por cada millón de vacunados en los 28 días siguientes a una segunda dosis de mRNA-1273. Muy de lejos se confirmó un extra de 40 (IC del 95%: 38-41) episodios de miocarditis por cada millón de pacientes en los 28 días siguientes a una prueba positiva frente al SARS-CoV-2, por lo que el riesgo de esta complicación queda claro que es muy superior en el contexto de la infección.

No obstante, podría ser muy interesante ser capaces de identificar qué población puede ser más vulnerable o susceptible al desarrollo de este tipo de complicaciones posvacuna y así, solo en ese escenario, ser capaces de individualizar las recomendaciones y el abordaje terapéutico.

03 Redefinir y reclasificar las áreas grises en la neumonía pulmonar intersticial con características de autoinmunidad

Artículo: Sambataro G, Vancheri C, Sambataro D. *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): time to redefine the classification criteria.* *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Oct 11:1-3. PMID: 36208215

Este editorial resalta la necesidad de redefinir los criterios clasificatorios de la neumonía pulmonar intersticial con características de autoinmunidad (*interstitial pneumonia with autoimmune features* –IPAF–). Actualmente, desde la propuesta basada en la opinión de expertos de Fischer *et al.* –*Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):976-87–, para clasificar a un paciente con una IPAF se debe cumplir una característica de al menos 2 de los 3 dominios establecidos (clínico, serológico y morfológico), habiendo descartado previamente la posibilidad de otra enfermedad autoinmune compatible. *A priori*, esto genera un amplio y heterogéneo cajón de sastre donde el problema, tal y como exponen, es la inclusión o,

por el contrario, la omisión de algunos criterios que merecen ser revisados.

Entrando en detalle, una de las primeras propuestas para su inclusión en los criterios clínicos sería la presencia de mialgias y el síndrome *sicca*. Son, sin duda, síntomas clínicos sugestivos de autoinmunidad, pero es preciso insistir en que su inclusión se contemplará siempre y cuando el médico que esté en la tesitura de ese paciente tenga presente la necesidad de descartar la presencia de otros datos complementarios objetivos que puedan orientar y confirmar el diagnóstico de una enfermedad autoinmune sistémica concreta.

En este sentido, a colación de la propuesta final de inclusión del “criterio instrumental”, deberemos ser exhaustivos en nuestro estudio. Así, ante un paciente con una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y síndrome seco, debemos descartar previamente causas no inmunomediadas de sequedad (fármacos y radioterapia, entre otros), además de disponer de un panel de autoinmunidad completo con anticuerpos antiteloméricos y especificidades antigénicas (anti-Ro/SSA), pruebas objetivas que confirmen sequedad (test de Schirmer, tinciones oculares, flujo salival, gammagrafía salival) y, llegado el caso, de una biopsia de glándula salival menor donde descartar la presencia de infiltrado inflamatorio compatible. Si estas pruebas no terminan de ser concluyentes para poder clasificar como síndrome de Sjögren, entonces podremos contemplar la posibilidad de una IPAF, pero nunca si se ha obviado alguno de los pasos previos. Este ejemplo es superponible en el caso de mialgias y el despistaje de una miopatía inflamatoria (MI).

En relación con el fenómeno de Raynaud, sí incluido en los criterios, siempre deberá acompañarse de una capilaroscopia e insisten en incluirla como “criterio instrumental”. Se sabe que la presencia de megacapilares, hemorragias, pérdida capilar y/o fenómenos de neoangiogénesis es muy sugestiva de autoinmunidad y aportan información muy relevante en el abordaje de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

En el aspecto inmunológico, hace una reivindicación interesante de los anticuerpos anticitoplasmáticos, muchas veces olvidados y, sin embargo, orientativos de MI. Por el contrario, plantean la retirada, razonable, de los anti-tRNA sintetas, dado que su presencia en el contexto de EPI orientaría de inicio a un síndrome antisintetasa (SAS) –Opinc AH,



Makowska JS. Semin Arthritis Rheum. 2021 Feb;51(1):72-83-. Discrepan de la exclusión de los ANCA, pero siguiendo la misma analogía que con los anti-tRNA sintetasa, la presencia de ANCA-MPO junto con una afectación pulmonar intersticial puede ser la carta de presentación de una vasculitis asociada a ANCA –Sacoto G, *et al.* Presse Med. 2020 Oct;49(3):104039–.

Con estas sugerencias, entre otras planteadas, queda patente la necesidad de mejorar en términos de sensibilidad y especificidad para optimizar los criterios vigentes de la IPAF. De hecho, en los últimos años estamos siendo testigos de una actualización de los criterios clasificatorios en muchas enfermedades autoinmunes sistémicas, como es el caso de las vasculitis ANCA, la esclerosis sistémica y, de forma más reciente o en proceso de llegar, el SAS. Posiblemente, la mejor manera de abordar estas enfermedades sea desde un enfoque multidisciplinario, donde además de neumólogos, puedan aportar y mucho los clínicos especializados en autoinmunidad, como internistas, inmunólogos clínicos o reumatólogos, y, sin duda, un radiólogo y un patólogo experto. Como viene siendo una (buena) costumbre, la multidisciplinariedad vuelve a demostrar que “el todo, entendido como equipo, es (y funciona) mucho mejor que la suma de sus partes” y, en escenarios complejos como el descrito, es la única forma de aproximarnos a una mayor precisión diagnóstica.

04 Senescencia celular y COVID-19, ¿nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico para la COVID persistente?

Artículo: Lee S, Yu Y, Trimpert J, Benthani F, Mairhofer M, Richter-Pechanska P, et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. Nature. 2021 Nov;599(7884):283-9. PMID: 34517409

Este artículo nos describe el papel que puede tener el SARS-CoV-2 en la senescencia celular y, en esta línea argumental, la contextualización de muchos síntomas y complicaciones dentro de la fase aguda de la COVID-19.

Es necesario señalar que la senescencia celular es un “viejo” conocido en la patogenia de muchas enfermedades como el cáncer, otras de curso crónico como la aterosclerosis y,

de forma más reciente, tomando un papel protagonista o incluso pivotal dentro de las enfermedades autoinmunes y de otras a priori consideradas “agudas”, como son las infecciones.

Pero empecemos por definir qué es la senescencia celular para entender el porqué de su contribución patogénica. La senescencia es un proceso iniciado como respuesta al estrés y/o daño celular, acompañada de un fenotipo secretor específico (*senescence-associated secretory phenotype –SASP–*), que incluye citocinas proinflamatorias, factores activadores de la matriz extracelular y mediadores procoagulantes. Como resultado, ocurre un bloqueo de la mitosis celular y, en condiciones ideales, la eliminación de la célula dañada mediada por el sistema inmune, lo cual contribuye a una homeostasis celular.

En este artículo demuestran cómo la infección vírica por SARS-CoV-2 puede actuar como desencadenante de una respuesta de estrés primaria en las células infectadas capaz de inducir senescencia celular (*virus-induced senescence –VIS–*) indistinguible de otras formas de senescencia en otros escenarios clínicos. La hipótesis planteada es que la senescencia celular y su fenotipo específico (SASP), compuesto en gran medida de citocinas proinflamatorias, proteasas que degradan la matriz y factores procoagulantes, subyacen a la activación de los macrófagos, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), la endotelitis y la trombosis que se observan con frecuencia en los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con un curso grave. Para demostrarlo, fueron analizados una serie de marcadores relacionados con este fenotipo secretor senescente en pacientes con COVID-19 y lo compararon con controles sanos. Se pudo constatar por técnicas de inmunohistoquímica que los marcadores de senescencia lipofuscina, p16INK4A, p21CIP1 y H3K9me3, y de la interleucina-8 (IL-8; codificada por CXCL8) mostraban una sólida reactividad en muestras nasofaríngeas y pulmonares de individuos infectados, pero no en individuos sanos.

Asimismo, en pacientes con COVID grave, donde es patente una elevación marcada de citocinas y una activación macrofágica, logran demostrar la presencia de IL-8, PAI-1 (serpin E1), CCL2 (MCP-1), MMP-1, MMP-9 y TIMP-1, que constituyen factores fuertemente inductores de una respuesta paracrina senescente que desde las células epiteliales respiratorias y endoteliales logran atraer y activar a los macrófagos contribuyendo a la escalada del síndrome

hiperinflamatorio. En cuanto a la coagulación, la búsqueda selectiva de factores procoagulantes mediante proteómica basada en espectrometría de masas también mostró que estos factores eran más altos en pacientes con COVID-19, subrayando además la elevada activación plaquetaria (medida por el porcentaje de células positivas a CD62/P-selectina) como factor relacionado con un mayor riesgo protrombótico.

A la vista de estos resultados, como era de esperar, surge una nueva línea de investigación terapéutica. Surge así el término de *senolíticos*, entendidos como agentes capaces de eliminar células senescentes, como el navitoclax (inhibidor de BCL-2) y una combinación de dasatinib (inhibidor de tirosina cinasa frente a la proteína BCR/ABL) y quercetina (flavonoide), con resultados preliminares en ratones infectados por el SARS-CoV-2 que, además de eliminar selecti-

vamente las células senescentes inducidas por la infección, mitigan la enfermedad pulmonar por COVID-19 y reducen la inflamación.

Este nuevo enfoque de tratamiento de la enfermedad es no solo innovador, sino posiblemente una estrategia terapéutica sinérgica que merece más recorrido para saber qué lugar puede ocupar junto a las actualmente conocidas y protocolizadas. Puede que incluso, como han demostrado algunos artículos recientes –Lekva T, *et al.* Infect Dis (Lond). 2022 Dec;54(12):918-23–, tenga su papel en un escenario clínico posterior o, mejor dicho, prolongado desde la fase aguda, lo que actualmente se conoce como condición post-COVID. Serán necesarios más estudios para confirmar la eficacia de estos fármacos garantizando en paralelo adecuados perfiles de seguridad y tolerancia.



Próximos eventos



Programa

Inscripción



Registration open

12th Annual Meeting 8-10th September 2023 Barcelona

Programa

Inscripción

