



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**MANIFESTACIONES PULMONARES Y MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS EMPLEADOS EN EL SÍNDROME
DE CHURG STRAUSS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A:

DRA. LOURDES ROMERO RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

Por llenar mi vida de dicha y bendiciones.

A mi madre...

Por estar siempre a mi lado y brindarme su apoyo incondicional para lograr mis metas, me acompañó en esta aventura que significó la Pediatría y que de forma incondicional, entendió mis ausencias y mis momentos difíciles.

A mi padre...

A quien llevo en mi corazón en todo momento.

A mis hermanos Claudia y Eduardo...

Por enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y apoyarme en cada etapa de mi vida.

A mis sobrinos Alejandra, Said e Isaac...

Por ser las pequeñas almas que le dan toda la vitalidad y alegría a la familia.

A mi cuñada Fanny...

Por ser un ejemplo de valentía, inteligencia y superación...

A Francisco...

Por su amor, cariño y apoyo invaluable en esta nueva etapa de mi vida; la mejor que he vivido. Por caminar a mi lado...

A mi asesor de tesis, el Dr. José Guadalupe Huerta López...

Por sus conocimientos invaluable que me brindó para llevar a cabo esta investigación, y sobre todo su gran paciencia para esperar a que este trabajo pudiera llegar a su fin.

A mis pacientes...

Por su valentía, su fuerza para salir adelante, sus enseñanzas durante mi formación y el infinito amor que son capaces de brindarnos.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
EPIDEMIOLOGIA	4
PATOLOGÍA.....	5
FISIOPATOLOGÍA	8
CUADRO CLÍNICO.....	10
MANIFESTACIONES PULMONARES	12
ASMA DE COMIENZO TARDÍO	13
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.....	16
DIAGNÓSTICO.....	19
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO.....	20
PRONOSTICO	21
TRATAMIENTO.....	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

El síndrome de Churg Strauss (SCS), también llamado angeítis y granulomatosis alérgica, es un síndrome multisistémico caracterizado por rinitis alérgica, asma y eosinofilia importante en el extendido periférico. El órgano más comúnmente comprometido es el pulmón, seguido de la piel. Sin embargo, el síndrome de Churg Strauss puede afectar cualquier órgano sistema, incluyendo el sistema cardiovascular, el gastrointestinal, el renal y el sistema nervioso central.

El presente trabajo describe las manifestaciones del SCS, principalmente aquellas que llegan a confundirse con un cuadro de asma grave; además de los métodos diagnósticos utilizados.

El Síndrome Churg-Strauss es el tipo de enfermedad que requiere la detección temprana, el diagnóstico preciso, un tratamiento agresivo y seguimiento periódico. Debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del asma persistente moderada y grave.

El asma y la eosinofilia son comunes en niños, y el tratamiento con corticoesteroides es frecuente. Aunque raro, el SCS se debe considerar cuando la constelación de asma, eosinofilia periférica, y algunos síntomas compatibles con vasculitis sistémica se presentan. Específicamente, la evidencia de una neuropatía o cardiomiopatía conjuntamente con una historia previa de asma y sinusitis deben alertar al médico. El uso del corticoesteroide puede modificar los hallazgos típicos del cuadro clínico.¹

ANTECEDENTES

En 1951, Churg y Strauss describieron por primera vez este síndrome en 13 pacientes con asma, eosinofilia, inflamación granulomatosa, vasculitis sistémica necrotizante y glomerulonefritis necrotizante desde entonces viene redefiniéndose este síndrome, reconociéndose algunas variaciones al patrón original.²

El asma responde a la terapia convencional en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la atención se ha centrado recientemente en el 1 y el 15% de los asmáticos que se cree que manifiestan asma grave, que responde mal a los tratamientos de uso común.³

El SCS es el tipo de enfermedad que exige la detección precoz, diagnóstico, tratamiento agresivo y el seguimiento periódico. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de casos moderados y graves de asma persistente.⁴

El síndrome de Churg-Strauss es una entidad poco frecuente que rara vez se reporta en niños. La presentación clínica es variable y depende de la etapa de la enfermedad y el uso previo de corticoides. Los datos sobre los rasgos patológicos del SCS en la infancia son escasos.¹

Se han descrito tres etapas clínicas en la evolución clínica del SCS. La fase prodrómica implica la rinitis alérgica y el asma que puede prolongarse durante muchos años. El segundo incluye eosinofilia periférica y la infiltración eosinofílica del tejido. La característica distintiva de la fase final es una vasculitis sistémica, que si se deja sin tratamiento, puede ser fatal. Las principales causas de muerte son la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, fallo cerebral, y perforación/hemorragia gastrointestinal.¹

El SCS afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. La granulomatosis de Wegener y la Poliangeítis microscópica junto con el SCS son 3 síndromes relacionados que están asociados a la presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA).⁵

Las vasculitis primarias constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación multifocal, necrosis de los vasos sanguíneos y, en ocasiones, se asocian a la formación de granulomas. Las vasculitis pueden tener diferentes formas de expresión, desde la forma local autolimitada hasta la forma difusa grave. La incidencia de las vasculitis en general, se calcula en más de 40 casos por millón de habitantes y la de las vasculitis asociadas a ANCA, en 20 casos por millón.⁵ (**Tabla 1**)

Tabla 1. Principales tipos de vasculitis no infecciosas

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Arteritis de células gigantes

Arteritis de Takayasu

VASCULITIS DE VASOS DE PEQUEÑO TAMAÑO

Poliarteritis Nodosa

Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

Vasculitis de vaso pequeño asociada a ANCA

Poliangeítis microscópica

Granulomatosis de Wegener

Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis asociada a ANCA inducida por drogas

Vasculitis de vaso pequeños por complejos inmunes

Púrpura de Schönlein-Henoch

Vasculitis por crioglobulinas

Vasculitis lúpica

Vasculitis reumatoidea

Vasculitis por síndrome de Sjögren

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Enfermedad de Behcet

Síndrome de Goodpasture

Vasculitis por enfermedad del suero

Vasculitis por complejos inmunes inducidos por drogas

Vasculitis por complejos inmunes inducidos por infección

Vasculitis de vasos pequeños paraneoplásica

Vasculitis inducida por neoplasia linfoproliferativa

Vasculitis inducida por neoplasia mieloproliferativa

Vasculitis por enfermedad inflamatoria intestinal

Modificación de la adaptación de Jennette J, Falk R, Andrassy K, Bacon P, Churg J, Gross W et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-92

En el primer grupo están la Arteritis de células gigantes y la Arteritis de Takayasu que son vasculitis que afectan a la aorta y sus grandes ramas dirigidas a extremidades, cabeza y cuello, siendo la diferencia fundamental entre ellas la edad del paciente, habitualmente superior a 50 años en la Arteritis de células gigantes.

El segundo grupo se refiere a vasculitis donde hay esencialmente compromiso de arterias viscerales e incluye a la Poliarteritis Nodosa y la enfermedad de Kawasaki, por definición en este grupo no existe compromiso de vasos más pequeños que arterias ni compromiso glomerular.

En el tercer grupo lo fundamental es el compromiso de vasos pequeños como arteriolas, capilares y vénulas con o sin la presencia de glomerulonefritis. En este grupo se incluye un número importante de pacientes en los que la vasculitis se presenta con compromiso tanto de vasos pequeños como de vasos medianos.

Según esta definición, cuando existe una sobreposición como la descrita, lo que discrimina y permite clasificar al enfermo es el compromiso de vasos más pequeños que arterias, que estará siempre presente en las vasculitis de vaso pequeño y nunca en las de vaso mediano.

De esta forma el grupo de vasculitis de vasos pequeños es el más numeroso. En él aparece el concepto de vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, que están presentes esencialmente en la Granulomatosis de Wegener, la Poliangeítis microscópica y en el síndrome de Churg Strauss.⁵

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos se reporta una incidencia de 1-3 casos por cada 100,000 adultos por año. En otras revisiones la incidencia anual se describe de 2.5 casos por cada 100,000 adultos. Las principales causas de morbilidad y mortalidad son miocarditis e infarto al miocardio secundarios a arteritis coronaria. La tasa de supervivencia al año con tratamiento es del 90% y a 5 años de 62%. Los hombres son más afectados que las mujeres con relación 1.3:1 y la edad de

presentación descrita varía entre los 4 y 75 años con una media de 38 años. En pediatría se describen solo reportes de casos clínicos. La edad promedio al diagnóstico es a los 50 años.

PATOLOGÍA

Hay pocas descripciones detalladas de los hallazgos patológicos pulmonares en el síndrome de Churg Strauss. Parte del problema es que la biopsia de tejido no es necesaria para el diagnóstico en todos los casos, son muestreados con más frecuencia otros sitios diferentes del pulmón (especialmente la piel, músculos y nervios). Por ejemplo, sólo dos biopsias de 39 biopsias en las series reportadas por Chumbley et al y dos de 25 biopsias en la serie por Guillevin et al se tomaron de pulmón. La descripción original patológica por Churg y Strauss se basó en los hallazgos de 10 autopsias y 3 muestras de biopsia de piel. La descripción histológica detallada fue realizada por Koss et al, quien informó de los resultados en 3 muestras de biopsia pulmonar y en autopsia.⁷

Se describen en pulmón un espectro de cambios histológicos en el SCS. Al igual que en otros órganos, los hallazgos clásicamente descritos incluyen la combinación de la infiltración de los tejidos por eosinófilos, vasculitis necrotizante y granulomas extravasculares. La eosinofilia tisular se manifiesta por áreas de neumonía eosinófila, que se caracterizan por la acumulación de un gran número de eosinófilos y macrófagos dentro de los espacios alveolares acompañada por la expansión del septo alveolar por un infiltrado inflamatorio crónico de células que contiene numerosos eosinófilos.⁷ (**Figura 1**)

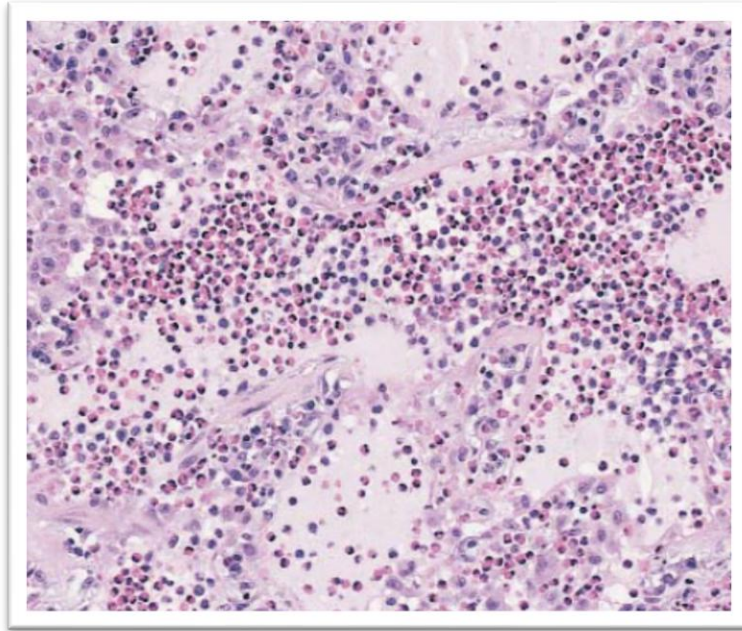


Figura 1.Neumonía eosinofílica en el SCS. Los espacios alveolares están infiltrados por eosinófilos y algunos macrófagos.⁷

Pueden producirse abscesos eosinófilos y hay evidencia de necrosis del parénquima. La vasculitis por lo general acompaña a la neumonía eosinofílica y se caracteriza por la infiltración de la íntima y media por una inflamación crónica que contiene numerosos eosinófilos. **(Figura 2)** Se pueden observar presencia de granulomas o contener numerosas células gigantes que recuerdan a la arteritis de células gigantes, y a veces está presente la necrosis fibrinoide. Se encuentran con frecuencia granulomas necrotizantes en el parénquima adyacente. **(Figura 3)** Estos pueden acompañarse por grandes focos de necrosis rodeados por un borde de histiocitos epitelioides, o pueden consistir en pequeños agregados de histiocitos epitelioides dispuestos con sus ejes longitudinales perpendiculares al centro, como los radios de una rueda (llamados granulomas en empalizada).⁷

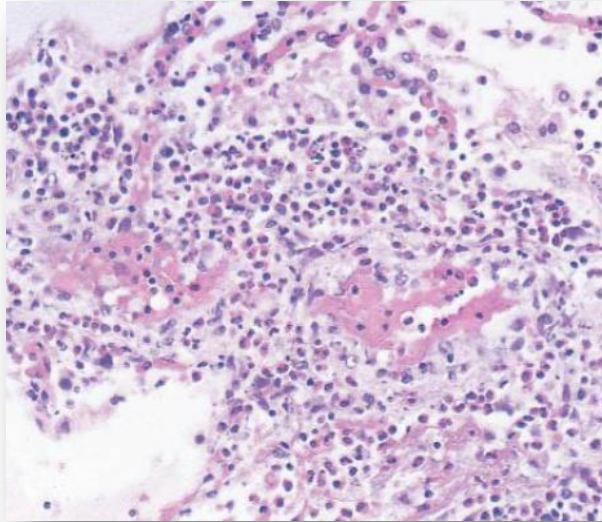


Figura 2. Vasculitis en el SCS. Las paredes de esta pequeña arteria están engrosadas, hay un infiltrado eosinófilo.⁷

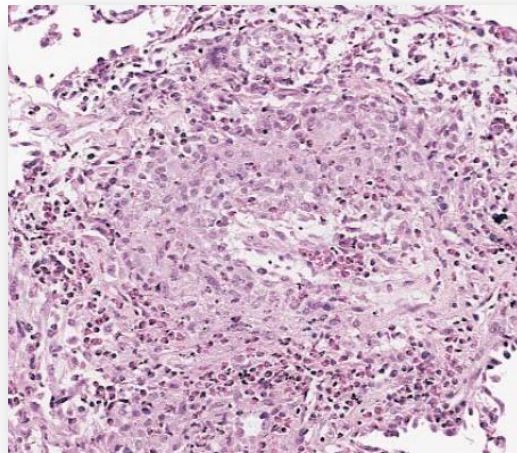


Figura 3. Vasculitis granulomatosa en el SCS.⁷

Aunque la combinación de la neumonía eosinofílica, vasculitis e inflamación granulomatosa es diagnóstica de síndrome de Churg-Strauss, y estuvo presente en los 4 casos descritos por Koss et al, las 3 lesiones histológicas con frecuencia no se encuentran juntas en un órgano. El estudio original de la autopsia informado por Churg y Strauss, describe una neumonía eosinofílica sólo en una mitad de los casos, vasculitis pulmonar activa en 3 de 10 biopsias, y granulomas extravasculares pulmonares en 2 de 10 biopsias. Lanham et al destacó además

que los 3 componentes histológicos coincidieron en un tejido determinado en un 13% de las muestras de biopsia y el 24% de las autopsias. Estas observaciones subrayan la necesidad de una cuidadosa correlación clínica y patológica para establecer el diagnóstico, especialmente en los casos que no muestran el espectro completo de los cambios histológicos.⁷ (**Tabla 3**)

Tabla 3. Diagnóstico histológico del Síndrome de Churg Strauss
Hallazgos de diagnóstico clásicos: neumonía eosinofílica, vasculitis necrotizante, inflamación granulomatosa
Hallazgos fuertemente sugestivos (requieren una correlación clínico-patológica): Neumonía eosinofílica y vasculitis necrotizante
Hallazgos sugestivos (requieren una correlación clínico-patológica): Neumonía eosinofílica y necrosis parenquimatosa
Hallazgos comunes pero no diagnósticos: Neumonía eosinofílica
Modificado de Katzenstein, A. Diagnostic Features and Differential Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the Lung. Am J Clin Pathol 2000;114:767-772

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico el síndrome de Churg Strauss se caracteriza por elevación de inmunoglobulina E (IgE) y eosinofilia, los cuales son marcadores de respuesta Th2; adicionalmente la frecuente positividad de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) podría sugerir un papel etiopatogénico contribuyendo al daño vascular.⁸

La fase de asma alérgica se caracteriza por hiperreactividad inapropiada de la vía aérea ante múltiples alérgenos debido a respuesta inmune inadecuada. La respuesta Th2 inicia la activación de múltiples efectores de la respuesta alérgica como plasmocitos y eosinófilos como respuesta a la liberación de citocinas como interleucina IL-4, IL-5 e IL-13. La activación de estas células resulta en la liberación de múltiples mediadores inflamatorios responsables del asma.⁹

La cantidad de eosinófilos y el grado de degranulación se han correlacionado con la actividad del síndrome de Churg Strauss. El papel fisiopatológico de los eosinófilos se debe a la activación endotelial vascular producida por la eotaxina específica de los eosinófilos la cual induce la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, llevando a una respuesta

inflamatoria localizada. Muchas otras proteínas catiónicas liberadas por los eosinófilos han sido implicadas en diferentes procesos patogénicos.⁸

Se han encontrado factores precipitantes del síndrome en aproximadamente 30% de los casos, entre otros la vacunación y drogas como macrólidos, carbamazepina y quinina; adicionalmente se ha implicado a los antagonistas del receptor de leucotrienos como zafirlukast, montelukast y pranlukast, algunos autores sugieren una posible relación temporal sin poderse excluir un papel directo. En los pacientes con diagnóstico de asma, el uso de los antagonistas del receptor de leucotrienos brinda la oportunidad de disminuir y hasta suspender los corticoides con lo cual se formuló una hipótesis en la cual los corticoides podrían estar enmascarando un SCS el cual no se manifiesta. Igualmente se ha reportado la presentación del SCS con el uso de otras terapias que permiten reducir o suspender corticoides como beta 2 agonista de acción prolongada, cromoglicato de sodio y fluticasona.¹⁰

En lo referente a los hallazgos de laboratorio, sobresale la eosinofilia que está presente en el 100% de los pacientes y la velocidad de sedimentación globular que es superior a 50 mm/h en casi todos los casos; los anticuerpos antinucleares están positivos en 20% de los enfermos, el factor reumatoideo en 23%, los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en 47.6% a 53% con c-ANCA en 3.8% y MPO ANCA (mieloperoxidasa) en 50% de los pacientes.¹¹

El asma y la eosinofilia son comunes en niños, y el tratamiento con corticoesteroides es frecuente. Aunque raro, el síndrome de Churg Strauss se debe considerar cuando la constelación de asma, eosinofilia periférica, y algunos síntomas compatibles con vasculitis sistémica se sospechan. Específicamente, evidencia de una neuropatía o cardiomiopatía conjuntamente con una historia previa de asma y sinusitis deben alertar al médico. El uso del corticoesteroide puede modificar los hallazgos típicos del cuadro clínico.¹

CUADRO CLÍNICO

En el síndrome de Churg Strauss se describen tres estadios: asma, eosinofilia tisular y vasculitis; sin embargo éstos no se presentan en todos los pacientes. El tiempo previo a la vasculitis se denomina fase prevasculítica o fase prodrómica y es aquí donde los síntomas atópicos preceden por semanas o años a la aparición de la vasculitis. No siempre estas manifestaciones ocurren antes de la enfermedad y en otros pacientes suceden concomitantemente o incluso después.⁸

Las manifestaciones más frecuentes incluyen rinitis y asma, que puede verse en el 70% y en el 88% a 100% de los pacientes respectivamente. Durante la segunda fase de eosinofilia periférica y tisular, el cuadro clínico puede semejar al síndrome de Löeffler, a la neumonía eosinofílica crónica o a la gastroenteritis eosinofílica, hasta que llega la tercera fase o vasculítica donde predominan síntomas generales como pérdida de peso, fiebre (68%), anemia, compromiso de piel (68%), exantema maculopapular, úlceras vasculíticas y nódulos subcutáneos.¹¹ (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de características de presentación del Síndrome de Churg Strauss de tres grandes series			
	Keogh et al (n=91)	Sinico et al. (n=93)	Sablé-Fourtassou et al (n=112)
Edad promedio al diagnóstico (años)	49	52	52
Asma (%)	99	96	100
Eosinofilia (%)	97	95	
Sinusitis (%)	74	77	62
Afección Pulmonar (%)	58	51	65
Neuropatía periférica (%)	76	65	72
Afección de piel (%)	57	53	52
Afección Cardíaca (%)	21	16	35
Afección gastrointestinal (%)	31	22	32
Afección renal (%)	25	27	16
Afección del SNC (%)	11	14	9
Positividad de ANCA (%)	73	38	38

SNC: Sistema Nervioso Central

Modificado de Sinico RA, Bottero P. Churg–Strauss angiitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2009; 23:355–366

El 37.5 a 77% de los pacientes con síndrome de Churg Strauss tienen anomalías en la radiografía de tórax con infiltrados transitorios en parches sin predilección por alguna localización específica y en 29% hay derrame pleural que puede ser bilateral hasta en el 18% de los casos.¹² Estos datos varían de acuerdo con las series, y en la publicada por Young y Jung en el año 2000, los nueve pacientes presentaron anomalías en la placa del tórax, donde además 44% presentaron linfadenopatías y 22% se acompañaron de derrame Pericárdico. En esta misma serie la tomografía computarizada mostró vidrio esmerilado en el 100%, consolidación en el 55%, nódulos centro-lobulillares en el 89%, hiperinflación en el 44% y septos inter-lobulillares en el 22%.¹³



Figura 4 Radiografía de tórax con derrame pleural bilateral, infiltrado de predominio intersticial diseminado en ambos campos pulmonares con líneas septales y en las bases, infiltrados alveolares con tendencia a confluir

El sistema nervioso periférico suele afectarse en la enfermedad, siendo la principal característica la mononeuritis múltiple, que ocurre en 43 a 75% de los pacientes. El sistema nervioso central puede comprometerse, pero de manera menos frecuente (3.1%).¹¹

El compromiso cutáneo se describe en 48 a 68% de los pacientes y se manifiesta por *livedo reticularis*, nódulos subcutáneos y púrpura vasculítica.¹¹ En un estudio realizado por Davis M, 40% de sus 90 pacientes tenía manifestaciones cutáneas, y de las biopsias realizadas, 44% correspondían a granuloma extravascular necrotizante mientras que 55% mostraban vasculitis leucocitoclástica.¹⁴

En el sistema osteoarticular puede encontrarse artritis migratoria en 37% de los enfermos.¹¹

A nivel cardiovascular se han descrito miocarditis eosinofílica, enfermedad coronaria y derrame Pericárdico. Frustaci y Gentinoli reportaron un caso de endomiocarditis eosinofílica y vasculitis necrotizante miocárdica con respuesta adecuada a esteroides y Ciclofosfamida.¹⁵

El compromiso renal más frecuente es la glomerulonefritis focal y segmentaria la cual se presenta entre el 20 y 47% de los pacientes; pueden encontrarse otras alteraciones como infiltrado tubular eosinofílico y vasculitis, mientras que la falla renal es rara.¹¹

Las alteraciones gastrointestinales ocurren en el 35.7% de los casos. El dolor abdominal es común y se debe a gastroenteritis eosinofílica o a vasculitis. Ésta última puede ocasionar perforaciones, sangrados o pancreatitis.¹⁶

En lo referente a los hallazgos de laboratorio, sobresale la eosinofilia que está presente en el 100% de los pacientes y la velocidad de sedimentación globular que es superior a 50 mm/h en casi todos los casos; los anticuerpos antinucleares están positivos en 20% de los enfermos, el factor reumatoideo en 23%, los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en 47.6% a 53% con c-ANCA en 3.8% y MPO ANCA (mieloperoxidasa) en 50% de los pacientes.¹¹

MANIFESTACIONES PULMONARES

El asma en el SCS es la característica principal del cuadro clínico. Es inusual en la granulomatosis de Wegener y en la Poliarteritis Nodosa. La edad de inicio es más tardía en este síndrome que en la población general con un promedio de 32 años. El asma precede al desarrollo de la vasculitis sistémica hasta 6 a 30 años en algunas series. Las infecciones

respiratorias crónicas asociadas la presencia de bronquiectasias pueden anteceder a la vasculitis por muchos años. Aun cuando la presencia de eosinofilia en sangre periférica es un criterio diagnóstico, algunos pacientes pueden desarrollar infiltración a tejidos por eosinófilos sin tener elevación de la cuenta en sangre periférica. El asma como entidad aislada, rara vez se asocia con eosinofilia periférica que rebase los $0.8-3 \times 10^9/L$. El significado clínico de la eosinofilia es desconocido en el SCS. Los eosinófilos tal vez jueguen un papel en la capacidad de fagocitosis, o ser responsables directos del daño tisular.¹²

La neumonía eosinofílica crónica se asocia frecuentemente con asma e infiltración tisular por eosinófilos, pero no se caracteriza por presentar arteritis granulomatosa ni lesiones extrapulmonares. El síndrome hipereosinofílico se caracteriza por la elevación de eosinófilos de $1.5-3 \times 10^9/L$ que persiste más allá de 6 meses.¹⁷

Las manifestaciones torácicas con infiltrados pulmonares transitorios son una característica central del SCS y anteceden a la vasculitis sistémica hasta en un 40%. Algunas otras manifestaciones intratorácicas, incluyen derrame pleural en un 29%, que contiene una gran cantidad de eosinófilos, o derrame pleural.¹⁸ La presencia de linfadenopatías en el hilio pulmonar con infiltrado pulmonar es infrecuente y debe sospecharse de una hiperplasia reactiva.¹⁷

ASMA DE COMIENZO TARDÍO

El asma parece ser la característica común de todos los pacientes con SCS (96%-100%) y es la principal característica de la fase prodrómica. También se ha reportado el desarrollo de síntomas asmáticos después del inicio de la fase vasculítica. Se estima que la latencia típica entre el asma y la fase vasculítica de la enfermedad es en promedio de 3 a 9 años, pero ha sido reportada hasta de 30 años. Esta latencia podría explicarse en parte por los tratamientos utilizados para el control del asma. Por ejemplo, los corticosteroides orales podría suprimir parcialmente la vasculitis durante largos períodos de tiempo, y es hasta que son suspendidos

que se reconoce el SCS. La relación entre los antagonistas de los receptores de leucotrienos y otros fármacos antiasmáticos con el desarrollo de SCS es objeto de debate. Aunque algunos investigadores creen que estos medicamentos juegan un papel causal en el SCS, algunos creen que los antileucotrienos y otras drogas, tales como el anticuerpo monoclonal anti-IgE, Omalizumab, simplemente hacen posible que los pacientes suspendan el uso crónico de los corticoesteroides, con lo que desenmascaran el proceso vasculítico subyacente.¹⁹

En comparación con los pacientes con asma atópica comunes, los pacientes con SCS desarrollan asma en la edad adulta, que por lo general se vuelve más severa con el tiempo y es a menudo resistente a los tratamientos convencionales inhalados. Hasta tres cuartas partes de los pacientes requieren corticoesteroides orales para el control adecuado del asma antes del diagnóstico de SCS. Se asocia a menudo con presencia de eosinofilia en sangre periférica moderada o severa. La inflamación de las vías en el SCS puede ser grave, ya que el nivel de eosinófilos en el esputo inducido es mayor que en asma.²⁰

Los síntomas asmáticos se pueden exacerbar, pero más comúnmente disminuir, cuando la fase vasculítica se presenta. No obstante, el asma tiende a ser una manifestación permanente de la enfermedad y es uno de los factores más importantes que influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes, incluso cuando las manifestaciones de la enfermedad otros están bajo terapéutica control.¹⁹

El asma se asocia frecuentemente con la rinitis alérgica (47% -93%), pólipos nasales, obstrucción y sinusitis paranasal crónica o recurrente (62% -77%) como se ve en las radiografías o TAC. Los pólipos nasales, en particular, son ampliamente considerados un rasgo distintivo de la enfermedad y puede causar la obstrucción de las vías respiratorias crónicas, que es una manifestación clásica de los daños en SCS. No es común la presencia de dolor nasal, formación de costras o hemorragia, y, en general, los granulomas con infiltrados eosinofílicos son menos frecuentes que los síntomas alérgicos atribuibles a rinitis.⁶

El papel de los alérgenos comunes en la fase prodrómica del SCS como un fondo común para el asma y la rinitis alérgica es motivo de debate. Recientemente, se encontró en menos de un tercio de los 51 pacientes consecutivos no seleccionados con SCS positividad para las pruebas de alergia respiratoria, como se demuestra por la IgE específica en combinación con la historia clínica. Esto apoya la hipótesis de que la alergia puede ser sólo uno de los varios mecanismos que desencadenan el asma o la exacerbación de los síntomas de las vías respiratorias superiores en SCS. Además de la participación de la vía aérea superior, el pulmón es un órgano diana típico en el SCS. Los síntomas pulmonares se producen en un 37 a 77 % de los pacientes y representan el resultado de un proceso de vasculitis en combinación con diversos grados de infiltración eosinofílica. Los infiltrados pulmonares transitorios con asma y eosinofilia preceder a la vasculitis sistémica en el 40% de los casos, pero puede ocurrir en la fase prodrómica o de la fase vasculítica.⁶

Actualmente, el asma es uno de los padecimientos crónicos con mayor prevalencia en el mundo y se estima que la padecen alrededor de 300 millones de personas. En años recientes ha aumentado su incidencia en niños y en adultos en las últimas décadas a la par de la de rinitis alérgica y el eccema. El impacto en el número de años de vida perdidos por incapacidad asciende a 15 millones de días por año, el equivalente al 1% de los años de vida perdidos por incapacidad en todo el mundo. En el 2004, la Iniciativa Global contra el Asma (GINA), reportó una mortalidad máxima a nivel mundial de 2 personas por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años. En México, la mortalidad estimada es de 0.5 casos por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años (mortalidad general), y de 14.5 fallecimientos al año por cada 100,000 casos de asma. En el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado un total de 968 casos de asma de 1992 al 2009 y dos defunciones.³⁰

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Las características radiológicas pulmonares del SCS son variables. En un 27-93% de los casos pueden exhibir hallazgos radiológicos anormales en las radiografías de torax.²¹ En una serie de 154 casos se reporto enfermedad del espacio aéreo no segmentario en 72% y Síndrome de Loeffler en 40%.¹² Choi et al en su serie reportaron anomalías radiográficas en todos los casos, y el hallazgo más frecuente fue la consolidación en parches multifocal periférica en un 67%.¹³ Aun cuando los hallazgos radiológicos son similares en la fase prodrómica y en la fase vasculítica, los hallazgos histológicos difieren. En la primera se encuentra una infiltración extensa por eosinófilos en los alveolos y el intersticio. En la segunda se observan granulomas y vasculitis necrotizante. Sin embargo, en el pulmón, los granulomas extravasculares pueden ser poco frecuentes, y la presencia de vasculitis es esencial para el diagnóstico.²²

La presencia de lesiones nodulares múltiples con cavitaciones también se ha reportado. En la Tomografía Axial Computarizada de alta resolución, se pueden clasificar los hallazgos radiológicos del SCS en tres patrones. El primer patrón es la consolidación subpleural con distribución lobular que indica la presencia principalmente de necrosis hemorrágica. La localización periférica y la distribución lobular de la consolidación implican que la lesión es secundaria a vasculitis que afectan los pequeños y medianos vasos. El segundo patrón es la presencia de infiltrados centrolobulares perivasculares. También han sido descritos nódulos multifocales centro-lobulillares de 5 mm de diámetro, sobre todo en las regiones de vidrio despolido en el 89% de los pacientes de la serie de Choi et al.¹³ El tercer patrón encontrado es la presencia de nódulos mayores de 5mm multifocales hasta en un 44% de los pacientes.

En esta serie, no hubo cavitación de los nódulos. El engrosamiento de la pared bronquial, con o sin dilatación bronquial, y la hiperinsuflación es probable que esté relacionada con el asma, que es un componente esencial del SCS. El engrosamiento de la pared bronquial y la dilatación bronquial son hallazgos comunes en la TAC en pacientes asmáticos. El

engrosamiento de la pared bronquial es tal vez el único hallazgo que podría diferenciar de otros infiltrados pulmonares con eosinofilia del SCS. Es necesario el diagnóstico diferencial del SCS de la neumonía eosinofílica crónica en pacientes con hipereosinofilia y anomalías pulmonares. La neumonía eosinofílica crónica se caracteriza por la presencia de la consolidación del espacio aéreo homogéneo periférico que responde rápidamente al tratamiento con corticoides, mientras que en el SCS, la consolidación periférica tiene una tendencia hacia la distribución lobular y frecuente asociación de nódulos centro-lobulillares en vidrio despulido.¹³

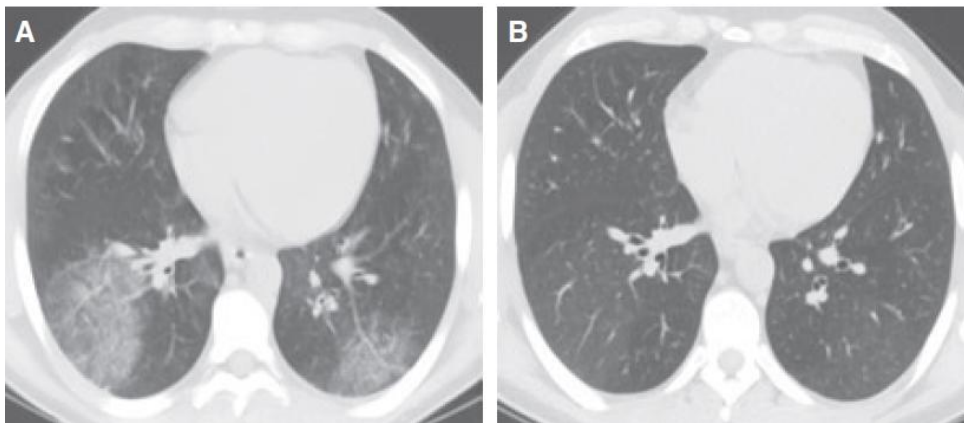


Figura 5. (A) TAC de tórax mostrando infiltrados pulmonares bilaterales en un paciente con SCS. (B) TAC de tórax, realizada 20 días después del inicio de tratamiento con esteroides sistémicos que demuestran la desaparición de los infiltrados pulmonares.

En algunos casos es posible realizar el diagnóstico radiológico diferencial del SCS con la vasculitis pulmonar y otros grupos de granulomatosis. En la granulomatosis de Wegener la granulomatosis linfomatoide y sarcoidosis necrotizante los hallazgos más frecuentes son la presencia de nódulos parenquimatosos solitarios o múltiples con cavitación frecuente o asociado a consolidación; en el SCS, el hallazgo más común es la consolidación periférica, y múltiple. Los nódulos son infrecuentes. Aunque algunos patrones radiológicos sugieren el diagnóstico de SCS, el diagnóstico específico debe basarse en inmunológica clínica, y evidencia patológica. La TAC es superior a las radiografías para detectar anomalías menores, como engrosamiento de la pared bronquial o ampliación de pequeños ganglios linfáticos. El

SCS tiene manifestaciones torácicas múltiples y variadas. La afectación del parénquima pulmonar es la expresión más común, y la afección cardíaca no es infrecuente. Radiográficamente, por lo general se presenta como consolidación bilateral no segmentaria u opacidades retículo-nodulares. Los hallazgos más comunes en la TAC de alta resolución incluyen la consolidación subpleural de distribución lobular, nódulos centro-lobulillares, engrosamiento de la pared bronquial y mayor calibre de los vasos. Los hallazgos más comunes incluyen la hiperinflación, adenopatías mediastínicas o hiliares y derrame pleural o pericárdico.¹³

En la actualidad, existen métodos diagnósticos de gabinete no invasivos que contribuyen a la evaluación y seguimiento del asma en pediatría, principalmente la radiografía de tórax y la tomografía computada de alta resolución. La radiología de tórax es útil para identificar o descartar etiologías y complicaciones que conllevan al asma como: edema pulmonar cardiogénico, tumores, atelectasias, neumonía, enfisema obstructivo y fenómenos de bloqueo aéreo (neumomediastino, neumotórax y enfisema subcutáneo). La tomografía computada de alta resolución ha mejorado el rendimiento diagnóstico, pues permite determinar y cuantificar el grado de remodelamiento, así como el engrosamiento de la pared bronquial, valoración de la vía aérea pequeña y bronquiectasias con una mejor resolución espacial, sensibilidad y especificidad aportando más que la radiografía y la tomografía computada convencional, sin embargo, el costo y el uso de radiación hace que difícilmente sea empleada de manera rutinaria en infantes por lo que son necesarios estudios adicionales que validen los resultados obtenidos y justifiquen el uso de otras técnicas alternativas.³¹

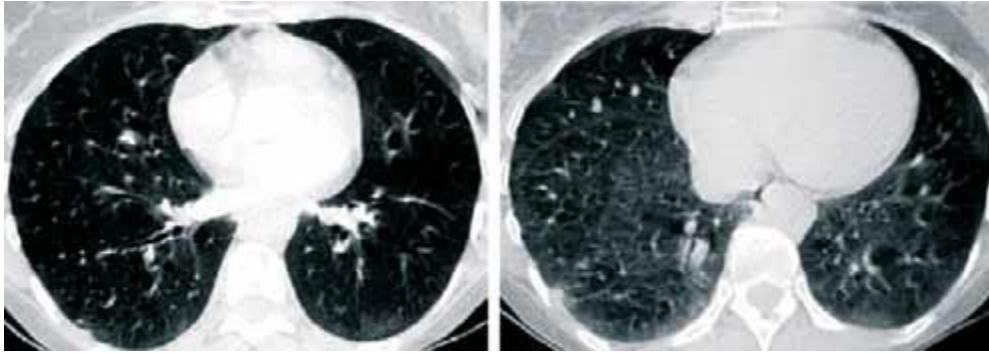


Figura 6. TAC-AR de pulmón. (A) Inspiración y (B) Espiración.³⁴

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a Churg y Strauss, el diagnóstico se realiza basado en los criterios histológicos mayores: vasculitis necrotizante, infiltración de tejidos por eosinófilos, y granulomas extravasculares.² Dado que estas características pueden no coexistir temporal o espacialmente, y estas características histológicas no son patognomónicas del SCS, Lanham et al propusieron una definición clínica basada en la revisión exhaustiva de la literatura. Los criterios utilizados consisten en asma, conteo de eosinófilos en sangre periférica de $1.5-3 \times 10^9/L$ (1500/mL), y vasculitis sistémica que involucra dos o más órganos extrapulmonares.¹²

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología desarrolló los criterios para la clasificación y diagnóstico del SCS que se realiza con 4 o más de los 6 criterios:

1. Asma: Historia de dificultad respiratoria o sibilancias espiratorias difusas.
2. Eosinofilia: Eosinofilia $>10\%$ en conteo diferencial de glóbulos blancos.
3. Mono o polineuropatía: Desarrollo de mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, o polineuropatía (distribución en guante o en bota) atribuible a vasculitis sistémica.
4. Infiltrados pulmonares migratorios: Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios (no incluyendo infiltrados fijos). Atribuibles a vasculitis.
5. Anormalidades de los senos paranasales: Historia de dolor agudo o crónico de los senos paranasales u opacificación radiográfica de los senos paranasales.

6. Eosinófilos extravascular: Biopsia incluyendo arterias, arteriolas o vénulas mostrando acúmulos de eosinófilos en áreas extravasculares.

Los cuales tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad de 99.7%.²³

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la Poliarteritis Nodosa, granulomatosis de Wegener, la neumonía eosinófila crónica y el síndrome hipereosinofílico idiopático. Los antecedentes alérgicos, el asma y la eosinofilia suelen estar ausentes en la Poliarteritis Nodosa y en la granulomatosis de Wegener; en cambio, la nefropatía y los ANCA son más frecuentes. La neumonía eosinófila crónica no suele cursar con clínica extrapulmonar y en la histología no hay vasculitis ni granulomas. El síndrome hipereosinofílico idiopático se caracteriza por gran eosinofilia, fibrosis endomiocárdica, falta de respuesta a los esteroides y ausencia de antecedentes alérgicos o asma atópica.²²

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Antes del tratamiento con esteroides la enfermedad era fatal. Hoy, la supervivencia global a 5 años alcanza el 70%. En general, los indicadores de peor pronóstico son afección cardíaca, enfermedad gastrointestinal, insuficiencia renal ($Cr > 1.6$), proteinuria ($> 1 \text{ g/día}$) y afección del sistema nervioso central.²⁴ Se observe también asma de evolución corta e inicio de vasculitis con peor pronóstico. El French Vasculitis Study Group (FVSG) ha desarrollado una escala de 5 puntos, FFS (*Five Factors Score* por sus siglas en inglés), que predice el riesgo de muerte en el SCS en adultos:

1. Reducción de la función renal (creatinina $> 1.58 \text{ mg/dL}$ o 140 µmol/l)
2. Proteinuria ($> 1 \text{ g/24h}$)
3. Hemorragia gastrointestinal, isquemia intestinal o pancreatitis
4. Afección del sistema nervioso
5. Cardiomiopatía.

La presencia de 1 punto indica enfermedad grave (mortalidad a 5 años del 26%) y 2 puntos o más enfermedad muy grave (mortalidad del 46%), mientras la ausencia de cualquiera de estos indica una enfermedad moderada (mortalidad del 11.9%).²⁴

La ausencia de cualquiera de los 5 factores tiene un pronóstico bueno (RR 0,52, IC 95%, 0,42 a 0,62, P <0,03) y la presencia de dos o más aumenta el riesgo de mortalidad (RR 1,36, IC 95%, 1,10 a 1,62; P <.001). De los 5 factores, la miocardiopatía es un factor de riesgo independiente en el SCS (cociente de riesgo 3,39, IC 95%, 1,6 a 7,3). La proteinuria (> 1 g al día) no se asoció con una peor supervivencia en este estudio.⁶

PRONOSTICO

Antes del uso de corticoesteroides, la tasa de mortalidad del SCS era de aproximadamente el 50% dentro de los 3 meses siguientes al diagnóstico. Hoy en día se considera un trastorno con una mortalidad general más baja en comparación con otras vasculitis sistémicas.⁵

De acuerdo con los datos reportados en el 2007 por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) la tasa de remisión en el SCS se reportó entre el 81% a 91%, similar a la de la granulomatosis de Wegener y más alta que en la Poliarteritis (75%-89%). La tasa de recidiva se ha estimado en aproximadamente 20% al 30% (menor que en la Poliarteritis Nodosa 34% y granulomatosis de Wegener 30% -40%) y pareció aumentar con el tiempo. Se reportan como factores de riesgo de recaída en el SCS la afectación gastrointestinal, la positividad de ANCA persistente, y un aumento de los títulos de ANCA. Las recaídas han sido descritas como leves. Se define a la recaída menor como la aparición o reaparición de las características de SCS (por ejemplo, fiebre, artralgias y los síntomas constitucionales) sin pruebas del involucro a otros órganos. La recaídas mayor, se define como el involucro de los órganos principales, tales como hemorragia alveolar, dolor abdominal, o neuropatía, y se ha reportado con menos frecuencia. Las exacerbaciones de asma o sinusitis, con o sin un aumento de la eosinofilia periférica, no se consideraron

recaídas. En la práctica clínica, este estado de actividad de la enfermedad por lo general no justifica una escalada de la terapia más allá de un modesto incremento en la dosis de la medicación habitual o adición de una dosis baja de corticoesteroides.⁶

A pesar del buen pronóstico del SCS, en comparación con otras vasculitis sistémicas, muchos pacientes con SCS requieren tratamiento a largo plazo con corticoesteroides para el control del asma. Este uso prolongado de corticoesteroides ha sido reportado como responsable de la mayor tasa de efectos adversos del tratamiento. En la serie de Solans et al, se observaron en el 50% de los pacientes durante el seguimiento hipercortisolismo, diabetes mellitus inducida por corticoesteroides, miopatía inducida por corticoesteroides, osteoporosis con fracturas vertebrales, y osteonecrosis de la cabeza femoral. Otras manifestaciones de efectos adversos estuvieron directamente relacionadas con la enfermedad e incluyen manifestaciones neurológicas y cardíacas, tales como hipostesia de los miembros inferiores, atrofia y debilidad muscular con una alteración de la marcha, dolor neuropático e insuficiencia cardíaca.¹¹

La supervivencia del paciente con SCS ha sido reportado entre 93% a 94% a 1 año y 60% a 97% a los 5 años (superior a PAN: 82-92% y 45-76%, respectivamente, a 1 y 5 años). Entre todos los aspectos clínicos, biológicos, inmunológicos y terapéuticos factores asociados con el pronóstico del SCS, Guillevin et al identificaron 5 factores responsables de una mayor mortalidad ya descritos anteriormente en la estratificación de riesgos.²⁴ Estos factores se han convertido en la base de la llamada puntuación de cinco factores (FFS), que es un puntaje que define a un mal pronóstico y una mayor mortalidad en pacientes con SCS.²⁵

Además de las enfermedades relacionadas con la mortalidad, también hay que tener en cuenta la mortalidad iatrogénica que puede variar desde 28% a 47%, por lo general en relación a los efectos adversos a largo plazo de la inmunosupresión.⁶

TRATAMIENTO

Los corticoesteroides son la piedra angular del tratamiento inicial del SCS. Su introducción ha mejorado dramáticamente el pronóstico. Por lo general, el uso de Prednisona a 1 mg / kg por día administrada oralmente servirá para obtener la remisión clínica de la enfermedad. La Metilprednisolona en pulsos (15 mg / kg por vía intravenosa durante 3 días) puede ser añadida en los casos más graves. Tan pronto como una respuesta clínica se alcance, por lo general en unas pocas semanas, los esteroides pueden ser reducidos lentamente. Sin embargo, la mayoría de los pacientes continuaran tomando corticoesteroides por vía oral para controlar el asma.²⁶

En pacientes sin factores de mal pronóstico (FFS de 0), se ha obtenido la remisión clínica en el 93% con el tratamiento con corticoesteroides. Sin embargo, el 35% de los pacientes recaen durante el primer año de tratamiento y requiere tratamiento inmunosupresor adicional, ya sea azatioprina o pulsos de Ciclofosfamida. En pacientes con factores de mal pronóstico (FFS \geq 1), se utilizan 12 pulsos de Ciclofosfamida en conjunto con el uso de los corticoesteroides, son más efectivos para controlar el SCS grave que un régimen de seis pulsos. Cabe señalar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento sobre el porcentaje de remisión clínica, el fracaso del tratamiento, la supervivencia y recaídas de alto riesgo, sólo para las recaídas menores si se observó una diferencia estadísticamente significativa. Sobre la base de estos resultados, se ha recomendado que los pacientes sin factores de mal pronóstico (FFS de 0) deben ser tratados con corticoesteroides solos. El tratamiento adicional inmunosupresor (azatioprina o Ciclofosfamida en pulsos) se utiliza en caso de fracaso del tratamiento o recaída. En pacientes con factores de mal pronóstico (FFS \geq 1) se prefiere un régimen de 12 pulsos de Ciclofosfamida a un curso de corta duración. Otra estrategia utilizan un curso corto de Ciclofosfamida seguido de un tratamiento de mantenimiento menos tóxico con azatioprina (o con menos frecuencia, Metotrexate, Ciclosporina-A y Micofenolato) es seguida en varios centros. Se prefieren los pulsos de

Ciclofosfamida que la administración oral debido a la menor dosis acumulativa. La frecuencia de las recaídas, sin embargo, puede ser mayor con los pulsos y se ha demostrado que la Ciclofosfamida oral puede ser eficaz cuando los pulsos han fracasado.²⁷

Se debe seguir las recomendaciones de EULAR sobre las modificaciones de dosis de Ciclofosfamida, de acuerdo con la edad y la función renal, y sobre el monitoreo de la Ciclofosfamida. Se recomienda el uso de 2-mercaptoetanol sulfonato (MESNA) para reducir la toxicidad de vejiga y la profilaxis contra *Pneumocystis carinii*. El uso de Ciclofosfamida ha sido defendido también en pacientes con mononeuritis múltiple severa para prevenir o reducir la discapacidad, a pesar de que la participación del sistema nervioso periférico no está incluida en el FFS.²⁷

El recambio plasmático debe ser añadido a la asociación estándar de corticoides y Ciclofosfamida en los casos raros de glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o hemorragia alveolar. El uso de plasma fresco congelado al final del procedimiento se recomienda para pacientes que están en riesgo de sangrado.²⁸

Han sido propuestas diversas terapias alternativas en los pacientes refractarios a tratamiento o con recaída. Se han utilizado con resultados prometedores la Inmunoglobulina intravenosa, Interferón alfa, agentes anti-TNF alfa y Rituximab.⁴

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante. Se une a la IgE y reduce la cantidad libre de IgE disponible para desencadenar la cascada alérgica. Fue indicado en los pacientes con un control inadecuado del asma moderada a severa por la Iniciativa Global para el Asma (GINA) a pesar del tratamiento con dosis altas de corticoesteroides inhalados y de b2-agonistas de acción prolongada inhalados. El Omalizumab inhibe las respuestas mediadas por IgE vinculante al dominio Cε 3 de la IgE circulante y por lo tanto previene la unión de IgE a su receptor en las células cebadas y basófilos, lo que reduce los ataques de asma y permite la reducción del uso de

corticoesteroides. Recientemente fue diagnosticado el SCS en algunos pacientes que utilizaron Omalizumab, debido a la reducción del uso de esteroides que enmascara los síntomas relacionados con el SCS. Sin embargo, ha sido descrito el caso de un paciente sin antecedente de uso crónico de corticoesteroides que desarrollo SCS con presencia de miocarditis e involucro del SNC después del inicio del Omalizumab.²⁷

El asma residual dependiente de esteroides debe ser tratada con altas dosis de glucocorticoides inhalados como la Beclometasona > 1000 µg al día o su equivalente, b2-agonistas de acción prolongada inhalados como el Formoterol o Salmeterol y modificadores de leucotrienos o teofilina de liberación sostenida, de acuerdo con las directrices actuales para el tratamiento del asma persistente grave (GINA)²⁹

CONCLUSIONES

Aunque representan una pequeña proporción de individuos, los pacientes con asma de difícil control son un reto para el tratamiento de esta enfermedad. Consumen gran cantidad de recursos y tiempo, y sufren mayor morbilidad que la mayoría de los pacientes con enfermedad tratable y controlable. Los estudios epidemiológicos han ayudado a diferenciar los fenotipos clínicos de estos pacientes y a entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. La evaluación sistemática y rigurosa ayuda a valorar adecuadamente los diagnósticos diferenciales, las comorbilidades asociadas y los factores desencadenantes poco habituales.

El asma responde a la terapia convencional en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la atención se ha centrado recientemente en el 1 y el 15% de los asmáticos que se cree que manifiestan asma grave, que responde mal a los tratamientos de uso común.

El SCS es el tipo de enfermedad que exige la detección precoz, diagnóstico, tratamiento agresivo y el seguimiento periódico. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de casos moderados y graves de asma persistente.

El síndrome de Churg-Strauss es una entidad poco frecuente que rara vez se reporta en niños. La presentación clínica es variable y depende de la etapa de la enfermedad y el uso previo de corticoides. Los datos sobre los rasgos patológicos del SCS en la infancia son escasos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyer D, Vargas SO, Slattery D, et al. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review. *Pediatrics*. 2006;118(3):e914-20.
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27:277-301.
3. Weissler JC. Syndromes of severe asthma. *Am J Med Sci*. 2000;319(3):166-76.
4. Levy SA, França AT, de La Reza D, Valle SO, Correia AH. Asthma and Churg-Strauss syndrome. *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):367-70.
5. Pacheco R, Alvarez C. Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Rev. méd. Chile*. 1999;127(10):1255-1263.
6. Chiara Baldini, Rosaria Talarico, Alessandra Della Rossa, Stefano Bombardieri. Clinical Manifestations and Treatment of Churg-Strauss Syndrome Rheumatic Disease Clinics of North America. 2010;36,(3):527-543
7. Katzenstein,A. Diagnostic Features and Differential Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome in the Lung. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:767-772
8. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Chürg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2048-55.
9. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-Strauss Syndrome. *Seminars Respir Crit Care Med*. 2004;25:535-45.
10. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Chürg-Strauss Syndrome in Patients Receiving Montelukast as Treatment for Asthma. *Chest*. 2000;117:708-13.
11. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Chürg Strauss Syndrome: Outcome and long term follow up of 32 patients. *Rheumatology*. 2001;40:763-771.
12. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Chürg Strauss syndrome. *Medicine*. 1984;63:65-81
13. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic Manifestation of Chürg-Strauss Syndrome: radiologic and Clinical findings. *Chest*. 2000;117:117-24.
14. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Chürg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:199-203.

15. Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, Natale L, Gasbarrini G, Maseri A. Necrotizing Myocardial Vasculitis in Churg-Strauss Syndrome: Clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest*. 1998;114:1484-9.
16. Conron M, Beynon HL. Churg Strauss Syndrome. *Thorax*. 2000;55:870-7.
17. Degesys GE, Mintzer RA, Vria RF. Allergic granulomatosis: Churg-Strauss syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;135:1281-1282
18. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, et al. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1989;95:1357-1359.
19. Thomson CC, Tager AM, Weller PF. Clinical problem-solving. More than your average wheeze. *N Engl J Med*. 2002;346(6):438-42.
20. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):26-37.
21. Staples CA. Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Radiol Clin North Am*. 1991;29:973-982
22. Churg J, Strauss L. Case 46-1980: interstitial eosinophilic pneumonitis, pleuritis, and angiitis [letter]. *N Engl J Med*. 1981;304:611-612.
23. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33:1094-1100
24. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. "Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients". *Medicine (Baltimore)* 1996;75(1):17-28
25. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S94-104.
26. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:25-32.
27. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009; 23:355-366
28. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-8.
29. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: update. Available from: <http://www.ginasthma.org>; 2007.

30. Piedras-Madrado M, Huerta-Lopez J. Mortalidad por Asma. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2011; 20 (3):107-119.
31. Ortega M, Huerta-López J. Utilidad de la radiografía de tórax y de la tomografía computada de alta resolución en asma pediátrica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2011; 20 (3):93-106.