

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Casos clínicos

### Linfoma y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss): reporte de un caso

### *Lymphoma and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): case report*

Ignacio Javier Gandino<sup>1,2</sup>, Sebastián Andrés Muñoz<sup>3</sup>, María Mercedes Fescina<sup>4</sup>, Alejandro Luis Cayetti<sup>2</sup>,  
Sophia Lutgen<sup>5</sup>, María Cristina Basta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Consultorio de Enfermedades Autoinmunes (CEA), Medical Science Liaison (MSL), Abbvie, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Hospital Municipal San Luis, Bragado, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Mount Sinai Morningside and West, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos

**Palabras clave:** granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; vasculitis ANCA; linfoma.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (135-138)

**Contacto del autor:** Ignacio Javier Gandino

E-mail: ignaciojgandino@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 18/12/23

Fecha de trabajo aceptado: 30/12/23

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés con el presente artículo.

**Key words:** eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ANCA vasculitis; lymphoma.

## RESUMEN

Diversas etiologías pueden desencadenar a las vasculitis ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo). Entre ellas se encuentran las neoplasias hematológicas, como los linfomas no Hodgkin, que pueden asociarse con diferentes autoanticuerpos y manifestaciones reumatológicas. Es esencial sospechar estas causas secundarias si la enfermedad tiene un curso crónico con respuesta tórpida al tratamiento. En el presente artículo se reporta un caso inusual de asociación entre granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y linfoma no Hodgkin de bajo grado de agresividad.

## ABSTRACT

Diverse etiologies can trigger ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) vasculitis. These include hematological neoplasms, such as non-Hodgkin lymphomas, which can be associated with different autoantibodies and rheumatological manifestations. These secondary causes are essential to suspect if the disease has a chronic course with a poor response to treatment. In this article, we report an unusual association between eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and low-grade non-Hodgkin lymphoma.

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo), según la clasificación de Chapel Hill, se agrupan dentro de las vasculitis de pequeño vaso. Estas entidades incluyen: la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (conocida como síndrome de Churg-Strauss), la poliangeítis microscópica y la granulomatosis con poliangeítis (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener)<sup>1</sup>. La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis es un raro trastorno que se caracteriza por presentar asma, fiebre, hipereosinofilia, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, daño renal y neuropatía periférica<sup>2</sup>.

Las neoplasias hematológicas malignas pueden asociarse con diferentes autoanticuerpos y manifestaciones reumatológicas<sup>3</sup>. El mecanismo patogénico entre la malignidad y las manifestaciones reumáticas o las vasculitis es incierto. Se ha propuesto que podría ser resultado de una susceptibilidad genética y una estimulación crónica del sistema inmunológico<sup>4</sup>.

A continuación, se reporta un caso de inusual asociación entre granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y linfoma no Hodgkin de bajo grado de agresividad.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 69 años, exbaquista, con antecedentes de sinusitis crónica, poliposis nasal y asma, ingresó al hospital por debilidad y parestesias en cuatro miembros asociado a astenia y fiebre de 15 días de evolución. Refirió haber perdido 10 kg en 2 meses. Al examen físico presentaba una úlcera en el paladar blando (Figura 1), lesiones purpúricas palpables en el dedo índice, mano derecha y ambas piernas (Figura 2). La fuerza muscular se encontraba disminuida en los miembros inferiores a predominio distal con ausencia de reflejo aquileano, y disestesias en los cuatro miembros. El laboratorio evidenció: anemia normocítica normocrómica, 15400 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>, urea 48,3 mg/dl, creatinina 1 mg/dl y eritrosedimentación de 87 mm/h. El frotis de sangre periférica mostró 22% de eosinófilos. El ANCAp fue positivo, IgG anti-mieloperoxidasa 75 U/ml (valor normal  $\leq$ 9 U/ml), IgG anti-proteinasa 3 negativo e inmunoglobulina E 451 UI/ml. Las serologías virales para hepatitis B, C y VIH resultaron nega-

tivas. El examen de orina presentó 5-6 eritrocitos por campo, 80% dismórficos y proteinuria de 3,63 g/24 h.

Se realizó un electromiograma que informó un patrón axonal sensitivo motor. La tomografía de macizo facial mostró engrosamiento mucoso, ocupación parcial de ambos senos maxilares, celdillas etmoidales y total del seno frontal. La biopsia de piel confirmó vasculitis leucocitoclástica y purpúrica; la biopsia de nervio sural evidenció vasculitis necrotizante con depósitos de fibrina y sin eosinófilos; la biopsia renal constató glomerulonefritis extracapilar difusa pauciinmune (tipo III), y la biopsia de úlcera de mucosa yugal diagnosticó linfoma B de bajo grado de agresividad.

Se indicaron tres pulsos endovenosos de 1 g de metilprednisolona con descenso de los eosinófilos, mejoría de sus parestesias y debilidad en cuatro miembros. Finalmente, por su linfoma, comenzó quimioterapia con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con buena evolución siendo posteriormente externado.

Figura 1: Úlcera en el paladar blando.



Figura 2: Lesiones purpúricas palpables en el dedo índice.



## DISCUSIÓN

Las etiologías asociadas a las vasculitis son diversas. Algunas son consecuencia de infecciones, fenómenos alérgicos o reumatológicos, o por el uso de drogas. En algunos pacientes las vasculitis ocurren durante el transcurso de un proceso maligno o previamente al mismo. Las principales vasculitis que han sido descritas asociadas a malignidad son: la vasculitis leucocitoclástica, la poliarteritis nodosa, la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, la poliangeitis microscópica, la granulomatosis con poliangeitis, la púrpura de Schölein-Henoch y la enfermedad de Behçet<sup>5,6</sup>.

El 5% de las vasculitis tiene un proceso maligno asociado que puede no ser evidente al momento del diagnóstico<sup>7</sup>. Por otro lado, se ha reportado que las vasculitis se presentan en el 2,3-8% de los pacientes con enfermedades malignas<sup>8,9</sup>.

En un estudio retrospectivo, Fain et al.<sup>5</sup> analizaron 60 casos con vasculitis asociadas a malignidad y reafirmaron que la vasculitis leucocitoclástica es la forma de presentación más frecuente (45%), seguida de la poliarteritis nodosa (36,7%). También encontraron que las neoplasias más frecuentemente involucradas fueron las hematológicas, entre las cuales incluyeron a las mielodisplasias y los linfomas. En su mayoría el diagnóstico de ambos procesos fue simultáneo. Solo seis casos de este estudio presentaron linfoma no Hodgkin.

Varoczy et al.<sup>10</sup>, en otro estudio retrospectivo, demostraron que las enfermedades autoinmunes son dos a tres veces más frecuentes en pacientes con linfoma que en la población general. Se observó que los linfomas no Hodgkin se asocian más a vasculitis que a la enfermedad de Hodgkin<sup>5,9</sup>. De igual manera, la asociación entre ambas entidades es rara, y es la vasculitis cutánea sin compromiso sistémico la forma de presentación más frecuente<sup>3,8</sup>.

Un metaanálisis de 2015 comprobó que los pacientes con vasculitis ANCA presentaban mayor riesgo de neoplasias, fundamentalmente aquellos que habían sido tratados con ciclofosfamida. Los tumores más frecuentes en este estudio fueron cáncer de piel no melanoma, leucemia y cáncer de vejiga<sup>11</sup>. En lo que respecta a nuestro conocimiento, solo se han reportado ocho casos de asociación entre el linfoma no

Hodgkin y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis<sup>12-19</sup>.

Nos parece interesante destacar que tanto la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis y el linfoma no Hodgkin pueden ser causa de eosinofilia, lo cual en este contexto es difícil atribuirlo a ambas entidades o solo a alguna de ellas. Cabe aclarar que la presencia de los eosinófilos en sangre periférica constituye un criterio diagnóstico para la vasculitis mencionada y solo el 5% de los linfomas no Hodgkin presenta este hallazgo<sup>20</sup>.

Las vasculitis sistémicas son enfermedades potencialmente peligrosas, y si bien pueden ser primarias, siempre es muy importante realizar la búsqueda de las posibles etiologías que pueden desencadenarlas, más aún si la enfermedad está tomando un curso crónico con respuesta tórpida al tratamiento<sup>5</sup>. Por este motivo, ante estas situaciones, es fundamental considerar la posibilidad diagnóstica de neoplasias para no demorar la instauración de un tratamiento agresivo a fin de evitar o disminuir las secuelas producidas por las vasculitis o el mismo linfoma.

*Este estudio no recibió financiamiento.*

## 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;65:1.
2. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2010;36:527-543.
3. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:231-41.
4. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:75-9.
5. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 15;57(8):1473-80.
6. Wang X, Peng Y, Gao J, Han S, Li Y. Risk of malignancy in Behçet disease: a meta-analysis with systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2019 Nov;98(44):e17735.
7. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:175-87.
8. Fain O, Guillevin L, Kaplan G, Sicard D, Lemaire V, Godeau P, et al. Vasculitis and neoplasms: 14 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:486-504.
9. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults: associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:403-18.

10. Varoczy L, Lajos G, Margit Z, Gyula S, Arpad I. Malignant lymphoma-associated autoimmune disease. A descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int.* 2002;22:233-7.
11. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015 May 14;10(5):e0126016.
12. Stemmler HJ, Hoelzl M, Moosmann N, Becker C, Lennertz A, Babaryka G. Lymphadenopathy and constitutional symptoms. Progress of a low-grade follicular lymphoma? *Internist (Berl)* 2006 May;47(5):528-32
13. Vougiouklakis T, Mitselou A, Agnantis NJ. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis) associated with T lymphoblastic lymphoma. *In Vivo* 2004 Jul-Aug;18(4):477-9.
14. Calonje JE, Greaves MW. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss) as a paraneoplastic manifestation of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *J R Soc Med* 1993 Sep;86(9):549-50.
15. Finan MC, Winkelmann RK. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma and lymphocytic lymphoma. *Arch Dermatol* 1983 May;119(5):419-22.
16. Le Roy A, Terrier B, London J, Paugam A, Mouthon L, Lifermann F. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mimicking eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Joint Bone Spine* 2019 Mar;86(2):273-274.
17. Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, Jodo S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Scand J Rheumatol* 2019 Mar;48(2):171-172.
18. Byrne N, Murphy A, O'Dwyer M. Cutaneous hypereosinophilia secondary to a low-grade B-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2019 Aug;58(8):e146-e147.
19. Wang L, Zhang G, Zheng W, Tian X, Li M, Zeng X, Zhang F. Intra-abdominal mass, obstructive jaundice, and eosinophilia. *Rheumatol Immunol Res* 2022 Jul 6;3(2):90-92.
20. Navarro-Román L, Medeiros LJ, Kingma DW, Zarate-Osrno A, Nguyen V, Samoszuk M, Jaffe ES. Malignant lymphomas of B-cell lineage with marked tissue eosinophilia. A report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:347.