

# Montelukast Tedavisi İle İlişkili Churg-Strauss Sendromu

## CHURG-STRAUSS SYNDROME ASSOCIATED WITH MONTELUKAST THERAPY

Ahmet ALACACIOĞLU\*, İnci KILINÇASLAN\*, Seyhan DAĞISTAN\*\*,  
Oya İTİL\*\*\*, Can SEVİNÇ\*\*\*\*, Aydanur KARGI\*\*\*\*\*

\* Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\* Uz.Dr., SSK Bozyaka Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği.

\*\*\* Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,

\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,

\*\*\*\*\* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İZMİR

### Özet

Churg-Strauss sendromu, astım, yüksek ateş, periferik kan ve dokuda eozinofili ve sistemik bir nekrotizan vaskülit ile seyreden klinik bir tablodur. Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda, bronş astımsı tedavisinde kullanılan lökotrien reseptör antagonisti olan ilaçların kullanımı sonrasında klinik ve histopatolojik açıdan Churg-Strauss Sendromuna benzer bir tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Öyküsünde düzenli montelukast kullanımı olan ve Churg-Strauss Sendromu tanısı alan bir olgu, nadir rastlanması nedeniyle sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Churg-Strauss Sendromu,  
Lökotrien reseptör antagonisti, Astım

T Klin Allerji-Astım 2002, 4:125-128

### Summary

Churg-Strauss syndrome is a clinical condition characterized by asthma, high fever, peripheral and tissue eosinophilia and systemic necrotizing vasculitis. Etiology is unknown. Recently, a syndrome which is clinically and histopathologically similar to Churg-Strauss Syndrome has been reported in asthmatic patients using leukotriene receptor antagonists. We presented a case who developed Churg-Strauss Syndrome with a history of regular montelukast treatment.

**Key Words:** Churg-Strauss Syndrome,  
Leucotriene receptor antagonists, Asthma

T Klin J Allergy-Asthma 2002, 4:125-128

Churg-Strauss Sendromu, küçük ve orta çaplı damarların granüloamatöz bir inflamasyonu olup, sıklıkla akciğer, deri, sinüsler, periferik sinirler, kalp ve gastrointestinal sistemi tutar; periferik eozinofili ve doku eozinofilik infiltrasyonu ile karakterizedir (1).

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte allerjik ve atopik bozuklukların dominant bir rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat halen lökotrien antagonistleri ile Churg-Strauss Sendromu arasında epidemiyolojik net bir bağlantı kurulamamıştır (2).

Biz de öyküde montelukast kullanımı olan ve Churg-Strauss Sendromu tanısı almış bir olgumuzu literatür bilgileri ışığında sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

36 yaşında, ev hanımı olan bayan hasta, nefes darlığı ve öksürük yakınmaları ile başvurdu. 1999

yılı Kasım ayında bronşiyal astım tanısı konan olguya inhale  $\beta_2$ - agonist, inhale steroid ve 10 mg / gün dozda montelukast (lökotrien antagonisti) tedavisi başlanmış. İki yıl süresince hastaneye yatmayı gerektirmeyen astım atakları olmuş ve başlanan tedaviyi düzenli olarak kullanmış. Ekim 2001'de ateş, nefes darlığı ve yeşil renkli balgam yakınmalarının olması üzerine hasta yatırılarak tedavi edilmiş. Daha önce yapılan incelemelerinde periferik eozinofili bulunmayan hastanın Ekim 2001'deki başvurusunda periferik kanda ve bronkoalveoler lavaj (BAL) da eozinofili saptanması üzerine ileri tetkik için hastanemize sevk edilmiş.

Öz ve soygeçmişinde özellik olmayan hasta sigara ve alkol kullanmıyordu.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, bilinç açık, oryante, koopere. Tansiyon arteriyel

(TA):100/60 mmHg, Nabız (N): 100/dk, Ateş: 36,4°C, solunum sayısı:24/dk idi. Solunum sistemi oskültasyonunda ekspiryum uzamıştı ve yaygın ronküsleri vardı. Nörolojik bakısında üst ve alt ekstremitelerde eldiven, çorap tarzında duyu kusuru saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 12900/mm<sup>3</sup>, Hemoglobin (Hb): 12.3 g/dl, Hemotokrit (Htc): %36, Trombosit: 326000/mm<sup>3</sup>, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR): 41 mm/h, periferik yaymada %52 eozinofili vardı. Total kan biyokimyası normaldi. Rutin idrar tetkikinde piyüri, eritrositüri ve proteinüri saptanmadı. Arteriyel kan gazı analizi normaldi. C-reaktif Protein (CRP):4 mg/dl, Romatoid faktör (RF): 18 IU/ml, Anti-nükleer antikor (ANA) negatif, perinükleer anti nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) :0.98 (kuşkulu pozitif), İmmunglobulin E (Ig E) >1120 IU/ml, Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) negatif, Hepatit C antikor (Anti HCV) negatif, Anti HIV negatif idi.

Postero–anterior (PA) akciğer grafisinde kardiyotorasik oran normaldi, özellikle alt zonlarda bilateral retikülodüler dansite artımı izleniyordu (Şekil 1). Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) her iki akciğerde çok sayıda interstisiyel nodül ve buzlu cam görünümünde dansite artışları saptandı (Şekil 2).

Yapılan fiberoptik bronkoskopide; lob ve segment bronşları açık olup, endobronşiyal patoloji izlenmedi. Bronş lavajı ve BAL'da asidorezistan basil negatif bulundu. BAL incelemesinde alveolar makrofaj %35, eozinofil lökosit %45, nötrofil %5, lenfosit %15 idi. Transbronşial parankim biopsisinde akciğer parankiminde yer yer alveol duvarlarında kalınlaşma ve interstisiyel inflamasyon (mononükleer hücrelerin yanısıra artmış sayıda eozinofil lökositler), fibrozis ve damar duvarının çevresinde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Paranasal sinüs BT'sinde, bilateral etmoid, maksiller, sağ frontal sinüste mukozal kalınlaşmalar izlendi (Şekil 3). Batın Ultrasonografi (USG) ve elektromyografi (ENMG) normal bulundu.

**Şekil 1.** PA Akciğer grafisi; bilateral alt zonlarda belirgin retikülodüler infiltrasyon.

**Şekil 2.** Toraks BT; her iki akciğerde çok sayıda interstisiyel nodül ve buzlu cam görünümleri.

Bu bulguların eşliğinde olgu American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre Churg-Strauss sendromu olarak kabul edildi. Montelukast tedavisi kesildi ve 0.5 mg /kg/gün oral metil prednizolon tedavisine başlandı ve izleme alındı.

### Tartışma

1951 yılında Churg ve Strauss klinik olarak astım, ateş, kanda eozinofili ve patolojik olarak

**Şekil 3.** Paranasal sinüs BT; bilateral etmoid, maksiller ve sağ frontal sinüste mukozal kalınlaşmalar.

nekrotizan vaskülit, ekstrasvasküler granüloamatöz inflamasyon ile karakterize bir klinik tablo tanımlanmışlardır. Etiyopatogenezi allerjik faktörlerin önemli olduğunu düşünerek bu klinik tabloyu allerjik anjiit ve granüloamatöz olarak adlandırmışlardır (3).

Churg-Strauss Sendromu her yaşta görülmekle birlikte en sık 38-50 yaşları arasında görülür. Erkeklerde biraz daha sık olup, kadınlarda gebelik süresince hastalığın başladığı bildirilmiştir. Hastalık semptomları aylardan yıllara kadar değişen subakut bir periyod izler (4). Prevalansı genel popülasyonda yılda milyonda 2,4-3,3 olgudur (5). Astım tanısı ile izlenen 36.230 olguluk bir seride insidans %0-67 / 1 milyon kişi – yıl olarak bulunmuştur (6).

1990 yılında ACR bu sendrom için tanı kriterleri geliştirmiştir: a) astım b) periferik kanda eozinofili (>%10) c) mononöropati (multiplex) ya da polinöropati d) akciğer grafisinde sabit olmayan infiltratlar e) paranasal sinüs anormalliği f) ekstrasvasküler eozinofil infiltrasyonu. Bu kriterlerden en az 4'ünün bulunması tanı için gereklidir (7, 8). Normokromik normositer anemi ve IgE yüksekliği bulunur. Olguların %50'sinde ANCA (+)'liği vardır ve tanısal değeri tartışmalıdır (9).

Kortikosteroidlerin kesilmesi, azaltılması, hatta düşük doz sistemik kortikosteroidden inhale forma dönülmesi, Churg-Strauss Sendromunun ortaya çıkışına neden olabilir (10). Ayrıca klaritromisine bağlı tekrarlayan antijenik stimülasyonlar nedeniyle eosinofillerin ve eosinofilik doku yıkım ürünlerinin artmasına bağlı kliniğinde ağırlaşma olan bir Churg-Strauss olgusu bildirilmiştir (11).

Biz olgumuzu; 2 yıllık astım öyküsü, periferik kanda %52 eozinofilisi, farklı zamanlarda çekilmiş PA akciğer grafilerinde farklı lokalizasyonlardaki retikülonodüler dansite artımları bulunması, BAL'da ve transbronşial parankim biopsisindeki eozinofilik infiltrasyonu, paranasal sinüs BT'de saptanan mukozal kalınlaşma bulgularıyla Churg - Strauss Sendromu olarak değerlendirdik. Özgeçmişinde astım nedeniyle, tanıyı aldığı dönemden itibaren inhale steroidle birlikte montelukast kullanımını mevcut olduğu için, bu konuyla ilgili literatürlerde tanımlanmış sayılı olgular ışığında hastada montelukast (lökotrien reseptör antagonist) ile Churg Strauss Sendromu arasında ilişki olabileceğini düşündük.

Antilökotrien ilaçlar son yıllarda çeşitli ülkelerde astımda kullanılan yeni tedavi ajanlarıdır. Bu ilaçlar 5-lipooksijenaz inhibitörü olan zileuton, cysteinyl lökotrien tip 1 reseptör antagonistleri olan zafirlukast, pranlukast ve montelukasttır (12). Lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) ve sisteinil lökotrienleri (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) reseptör düzeyinde antagonize ederler. Bu antagonizma sonrasında dolaşımdaki lökotrien düzeyleri artar. Özellikle LTB<sub>4</sub>, nötrofillerin yanı sıra eosinofiller için de kemotaktik özelliğindedir.

Şimdiye kadar Churg - Strauss Sendromu ile lökotrien antagonistleri arasındaki ilişkiye dair değişik görüşler ortaya atılmıştır. Churg - Strauss Sendromu da hipereozinofili ve sistemik vaskülit ile karakterize bir sendrom olduğuna göre lökotrien reseptör antagonistleri yukarıda açıklanan mekanizmayla bu sendroma zemin hazırlıyor olabilir. Franco ve ark (13), oral kortikosteroid öyküsü olmayan, montelukast kullanımına sekonder olduğu düşünülen bir pulmoner eozinofili olgusu bildirmişlerdir. Bir başka görüşe göre, Churg - Strauss Sendromu, astım nedeniyle kullanılan oral

kortikosteroid tedavisi ile maskelenmekte, tedaviye lökotrien reseptör antagonistleri eklenmesiyle azaltılan kortikosteroid dozuna sekonder hastalık alevlenmektedir (14-17). Bu konuda yapılan bir meta-analizde, Churg-Strauss Sendromunun, lökotrien antagonistleriyle tedaviye başlandıktan sonra 2 gün-10 ay içinde ortaya çıktığı, oral kortikosteroid dozunun azaltılması ile sendromun multiorgan belirtilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (18).

Zafirlukast ile birliktelik gösteren Churg-Strauss Sendromu da bildirilmekle beraber kortikosteroidin bırakılması ile arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır (19).

Montelukast ve inhaler steroid tedavisi alan iki hastada Churg- Strauss Sendromu bildirilmiş, sistemik steroid kullanmayan bu hastalarda sendromun gelişmesi, koinsidans veya antilökotrienlerin direkt etkisi olarak yorumlanmıştır (20). Bizim olgumuzda da benzer şekilde , iki yıllık bir astım öyküsü mevcut olup tedavide yalnızca inhale steroid ve montelukasta yer verilmiştir. Hiçbir şekilde oral kortikosteroid kullanımı mevcut değildir. İn hale kortikosteroid tedavisi altında (doz değişikliği yapılmaksızın) Churg - Strauss Sendromu gelişmiştir. Bu özelliği ile steroid tedavisinin kesilmesine sekonder alevlenen Churg - Strauss Sendromu görüşünü desteklememekle birlikte direkt ilaç etkisini savunan diğer sayılı olgulara eşlik etmektedir.

Lökotrien reseptör antagonistleri ile Churg - Strauss Sendromu arasında doğrudan ilişki kurulabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya gerek vardır.Yine de sendromun gelişme olasılığına karşı bu ilaçları kullanırken daha dikkatli olunması gerektiği görüşündeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Doğanavşargil E, Sistemik Vaskülitler; Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Klinik Romatoloji 1999; II-3: 401-4.
2. Ruddy: Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. 2001: 1179-82.
3. Fraser, Müller, Colman, Pare, Vasculitis; Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest 1999; III,1506-11.

4. Carolyn L. Rochester, The Eosinophilic Pneumonias; Fishman AP, Elias JA, Grippi MA et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998; V :I,1142-44.
5. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of Systemic vasculitis: changing incidence or definition, Semin Arthritis Rheumatology 1995; 25:28-34.
6. Laughlin JE, Cole JA, Rothman KJ, et al. Prevalence of serious eosinophilia and incidence of Churg-Strauss syndrome in a cohort of asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2002 Mar; 88(3): 319-25.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg - Strauss Syndrome. Arthritis Rheum 1990; 33:1098.
8. Çelik Y, Kızıltan G, Yaldıran A, Öz B. Bronşial astımı olan bir olguda mononöritis multipleks gelişimi: Churg-Strauss Sendromu. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2000; 31(2): 113-7.
9. Gross WL. Churg-Strauss Syndrome: update on recent developments. Curr Opin Rheumatol 2002; 14(1) : 11-4.
10. Lilly CM, Churg A, Lazorovich M, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2002; 109 (1) : 51-19.
11. Çildağ O, Polatlı M, Karadağ F ve ark. Churg-Strauss Sendromu: Klaritromisin tetikleyici faktör mü ?. Toraks Dergisi 2000; 1/3: 56-60.
12. O'Byrne PO, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. Ann Intern Med 1997; 127: 472-80.
13. Franco J, Arte M. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. Thorax 1999; 54,558-60.
14. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathia. JAMA 1998; 279: 455-7.
15. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg - Strauss syndrome JAMA 1998; 279:1949.
16. D'Cruz DP, Barnes NC, Lockwood M. Difficult asthma or Churg- Strauss syndrome. BMJ 1999; 318:475-6.
17. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss Syndrome in patients receiving Montelukast as treatment for asthma. Chest 2000; 117: 708-13.
18. Jamaledine G, Diab K, Tabbarah Z, et al. Leukotriene antagonists and the Churg-Strauss Syndrome. Semin Arthritis Rheum 2002 Feb; 31 (4): 218-27.
19. Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg Strauss syndrome associated with zafirlukast. Chest 1998; 114:332-4.
20. Guilpain P, Viallard JF, Lagarde P, Cohen P et al. Churg-Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. Rheumatology (Oxford) 2002 May; 41 (5): 535-9.

**Geliş Tarihi:** 29.03.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Oya İTİL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD, İnciraltı , İZMİR