



### Montelukast ilişkili Churg Strauss Sendromu: Üç Olgu

#### Churg-Strauss Syndrome Associated with Montelukast: Three Case Reports

Fatih Yıldız<sup>1</sup>, Suzan Zorludemir<sup>2</sup>, Eren Erken<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

*Cukurova Medical Journal 2014;39(2):347-352.*

#### ÖZET

Churg-Strauss Sendromu yeni adıyla Eozinofilik Granülo-matosis ve Polianjiitisi; astım, ateş, periferik kanda eozinofili, eozinofilik doku infiltrasyonu, küçük ve orta çaptaki damarların nekrotizan granülo-matöz inflamasyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. ANCA ilişkili vaskülitler içinde sınıflandırılmaktadır. Lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast, zafirlukast, pranlukast), inhaler glukokortikoidler, omalizumab, kokain ve klaritromisin gibi ilaçlarla ilişkili olduğu düşünülen Churg-Strauss Sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu makalede montelukast ilişkili nadir görülen 3 CSS olgusu sunulmuştur.

**Anhtar Kelimeler:** Churg Strauss Sendromu, Lökotrien reseptör antagonistleri, Montelukast, Vaskülit.

#### ABSTRACT

Churg-Strauss syndrome (new name Eosinophilic granulomatosis and polyangiitis); asthma, fever, peripheral blood eosinophilia, eosinophilic tissue infiltration, small and medium sized arteries characterized by necrotizing granulomatous inflammation is a multisystemic disorder. Classified in ANCA associated vasculitis. The drugs such as leukotriene receptor antagonists (montelukast, zafirlukast, pranlukast), inhaled glucocorticoids, omalizumab, cocaine and clarithromycin is thought to be associated with Churg-Strauss Syndrome cases have been reported. Herein we presented a rare three CSS cases associated with montelukast.

**Key Words:** Churg Strauss Syndrome, leukotriene receptor antagonists, montelukast, vasculitis.

#### GİRİŞ

Churg-Strauss Sendromu (CSS) yeni adıyla Eozinofilik Granülo-matosis ve Polianjiitisi (EGPA); astım, ateş, periferik kanda eozinofili, eozinofilik doku infiltrasyonu, küçük ve orta çaptaki damarların nekrotizan granülo-matöz inflamasyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır<sup>1</sup>. CSS için Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) 1990 yılında sınıflandırılma kriterleri yayınlamıştır. Astım, eozinofili (>%10), mononöropati (multipleks dahil) veya polinöropati, röntgenografide paranasal sinüs anormallikleri ve fikse olmayan pulmoner

infiltrasyonlar ve kan damarı içeren biyopside: ekstrasvasküler eozinofiller olmak üzere 6 kriterleri vardır. Bu 6 kriterlerin 4 veya daha fazla varlığı, % 85 duyarlılık ve % 99,7 özgüllüktedir<sup>2</sup>. ANCA (antinötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitler içinde sınıflandırılmaktadır.

Yaklaşık % 40-60 hastada ANCA pozitif bulunur<sup>3</sup>. Ancak, ANCA'nın CSS patojenezinde rolü olup olmadığını tam bilinmemektedir. CSS kesin patogenezi bilinmemekle birlikte çeşitli immün fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Alerjik özellikleri öne çıkan durumlarda (alerjik rinit, astım ve pozitif deri testi) Th2 bağışıklık yanıtında

artış göstermektedir. Pulmoner granülomatozide artan Th1 bağışıklık yanıtı göstermektedir. Anormal eozinofil fonksiyonu ve eozinofil apoptozu azalmıştır. Artmış humoral bağışıklık yanıtı (hipergamaglobulinemi, özellikle IgE ve bazı hastalarda romatoid faktör pozitifliği) vardır<sup>4,5</sup>. En sık tutulan organ; solunum sistemi (akciğer ve sinüsler) olup bunu takiben deridir. CSS kalp-damar, sindirim, böbrek ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere herhangi bir organ sistemini etkileyebilir. Akciğer dışı organların vaskülit CSS ile ilişkili morbidite ve mortaliteden büyük ölçüde sorumludur. CSS ortalama tanı yaşı 40'dır. Her iki cinste eşit görülür. Çok nadir görülen bir vaskülitdir<sup>6</sup>. Etkilenen bir organda CSS'nin en önemli histopatolojik bulguları şunlardır: eozinofilik infiltrasyon, aynı zamanda ve bazen geniş alanlarda belirgin nekroz, özellikle küçük arter ve venlerin eozinofilik, dev hücreli vaskülit, interstisyel ve perivasküler nekrotizan granülomlardır. Bunların hepsi mevcut olmayabilir.

Çeşitli ilaçlarla CSS ilişkilendirilmiştir. Lökten reseptör antagonistleri (LTA), inhaler glukokortikoidler ve omalizumab gibi astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, kokain ve klaritromisindir. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTA), astım tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş terapötik ajanlardır. Bu ilaçları kullanan astımlı hastaların bazılarında CSS rapor edilmiştir<sup>7</sup>.

### OLGU 1

33 yaşında bayan hasta 1 yıldır astım nedeniyle günde 10 mg montelukast ve uzun etkili inhaler B2 agonist kullanıyordu. Kliniğimize 2 hafta önce başlayan sol el üstünde 1 cm'lik şişlik, her iki bacakta döküntü, ağrı ve güçsüzlük şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenede; her iki alt ekstremitelerde peteşi ve yer yer purpurik döküntüleri ve post nazal akıntısı vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar testlerinden serum İgE düzeyi yüksek bulundu. Hepatit markırları, serolojik ve immünolojik testleri negatif bulundu. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili normaldi. Laboratuvar

sonuçları tablo'da özetlenmiştir. Tam kan sayımında lökositoz ve eozinofili (% 52) vardı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Sonucunda eozinofili (% 41) ve normosellüler ilik dokusu olarak raporlandı. Maksillo-fasiyal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Polipozis ve akut sinüzit ile uyumlu bulundu. Toraks BT/yüksek rezonanslı BT sonucunda; benign nodüller ve buzlu cam görünümü tespit edildi. Hastanın kas gücü ve elektromiyografi (EMG) normaldi. Purpurik döküntüleri bir kaç gün içinde kendiliğinden kayboldu. Kas biyopsisi yapıldı; küçük orta boy damar duvarlarında fibrinoid nekroz, eozinofillerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. pANCA (MPO) pozitif olan hastada astım öyküsü, sinüzit ve nazal polip, akciğerde nodül ve buzlu cam görünümü ve hipereozinofili (periferik yayma ve dokuda) bulgularıyla ACR'nin (1990) CSS 6 kriterinden 5 tanesi pozitif idi. LTA kullanımı olan hasta montelukast ilişkili CSS olarak değerlendirildi. Montelukast kesilerek 1 mg/kg metil prednizolon (MP) ve 2 mg/kg azatiyoprin (AZT) başlandı. Hastanın 3-6. ay kontrolünde tüm klinik bulguları ve laboratuvar testleri normale geldi. Tedavinin 6. ayındaki radyolojik değerlendirmede, akciğer bulgularının gerilediği tespit edildi. Halen 8 mg/gün MP ve 100 mg/gün AZT kullanmaktadır.

### OLGU 2

29 yaşında bayan hastanın öksürük, nefes darlığı ve hırıltılı solunum şikâyeti adölesan dönemde başlamış. 17 yaşında astım ve alerjik rinit tanısı konarak, kısa ve uzun etkili B2 agonist, antihistaminik, nazal inhaler kortikosteroid verilmiş. 22 yaşında iken göğüs hastalıkları tarafından astım tedavisine günde 10 mg oral montelukast eklenmiş. Solunum fonksiyon testi ve prick testi normal olarak bulunmuş. 23 yaşında pansünizit ve bilateral nazal polip tespit edilmiş. Kulak Burun Boğaz bölümü tarafından polipektomi yapılmış. 25 yaşında kardiyoloji bölümüne ateş, göğüs ve sırt ağrısı ile başvurmuş. EKO'da hafif perikardiyal efüzyon (6-7 mm sağ ventrikül posterior duvarda) ve toraks BT'de hafif perikard efüzyonu tespit

edilmiş. Fizik muayenesinde; her iki el parmak ve bilekte hassasiyet, mezokardiyak odakta üfürüm vardı. Her iki akciğerde ronküs mevcuttu. Nörolojik-kas ve diğer sistem muayenesi normaldi. Laboratuvar testlerinde tablo'da özetlenmiştir. C3, C4 ve idrar analizi normaldi. Salmonella, Brusella, Hepatit B-C, CMV, EBV, Rubella testleri negatifdi. Kan, boğaz ve idrar kültüründe üreme saptanmadı. Batın USG normal bulundu. Hasta biyopsiyi kabul etmedi. İlaç ilişkili CSS düşünülerek montelukast kesildi. 32 mg MP başlandı. Tedavinin 10. gününde BUN/kreatinin değerleri normale geldi. Ateşi ve eklem bulguları kayboldu. Nisan 2008 kontrol EKO'da perikardiyal efüzyon saptanmadı. MP dozu azaltılarak kesildi. 2010 yılında dış merkezde göğüs hastalıkları tarafından montelukast tekrar başlanmış. Ocak 2011'de her iki kol ve bacakta mor renkli döküntüleri, göğüs ve sırt ağrısı tekrar başlamış. EKO'da sol ventrikül posteriorunda 12 mm efüzyon tespit edildi. Montelukast tekrar kesildi. 16 mg MP ve kolşisin başlandı. 2 ay sonra kontrolünde efüzyonu kaybolduğu tespit edildi. Kolşisin ve MP azaltılarak kesildi. Son kontrolde hiçbir şikâyeti yoktu ve laboratuvar testleri normaldi.

### OLGU 3

36 yaşında erkek hastaya 3 yıl önce astım tanısı konmuş. 2 yıldır uzun etkili beta 2 agonist ve inhaler kortikosteroid kombinasyonu ile 10 mg/günde oral montelukast kullanıyormuş. 1 yıldır halsizlik, yorgunluk, bulantı ve kusması varmış, kronik ishali olan hasta 1 yılda 8 kilo vermiş. 9 aydır her iki elde soğuktan morarma elde şişlik ve ağrı şikâyeti eklenmiş. Fizik muayenede: proksimal kaslarda kas güçsüzlüğü (3/5-4/5), her iki el PİF'de şişlik ve hassasiyet, elde soğukluk vardı.

Organomegali yoktu. Kalp ve göğüs muayenesi normaldi. Nörolojik muayene normaldi. Biyokimyasal tetkikleri tablo'da özetlenmiştir. C3, C4, CPK normaldi. Diğer biyokimyasal testleri ve idrar analizi normaldi. Salmonella, Brusella, Hepatit B,C ve HİV testleri negatifdi. Kilo kaybı ve ishal etyolojisine yönelik yapılan kolonoskopi normal bulundu. Panendoskopide antral gastrit ve bulbit ile uyumlu idi. Histopatolojik incelemede aktif kronik gastrit, helikobakter pylori pozitif ve duodenum tunika propriada eozinofil saptandı. Anti-doku transglutaminaz, anti-endomisium ve anti gliadin antikoru negatifti. Gaita mikroskopisinde amip-parazit görülmedi ve gizli kan negatif bulundu. Toraks BT'de; sol akciğer sol lobda ve sağ akciğer alt lobda milimetrik nodüller tespit edildi. Batın-pelvik BT'de; normal olarak değerlendirildi. Karın ağrısı nedeniyle yapılan abdominal MR anjiyografi normal bulundu. Raynaud fenomenine yönelik yapılan kapilleroskopide; kapiller luplarda hafif genişlemeler tespit edildi. Üst ve alt ekstremiteler arteryel RDUS normal olarak değerlendirildi. Kas güçsüzlüğü nedeniyle EMG yapıldı proksimal kaslarda myojenik tutuluş telkin eden bulgular saptandı. Polinöropati bulguları yoktu. Kas biyopsisi yapıldı sonucunda; miyopati ve vaskülit düşündürülen bulgu saptanmadı. Baş ağrısı nedeniyle yapılan serebral MR sonucunda; bilateral maksiller, sfenoidal, etmoidal, sağda frontal sinüzit tespit edildi. Astım nedeniyle montelukast kullanması, sinüzit ve akciğer'de nodüller ve dokuda eozinofili nedeniyle hastaya CSS tanısı konularak montelukast kesildi ve 32 mg MP başlandı. 3 ay sonra kontrolde klinik bulgularında düzelme olmayan hastaya 100 mg AZT eklendi.

**Tablo: Laboratuvar sonuçları**

Parametreler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Normal Değeri
Beyaz küre (WBC)	21,130	9,5	10	4–11 u/L
Eozinofil	52	21,4	10,0	0,9–6 %
Hemoglobin (Hb)	13,0	12,0	13,0	3,6–17,2 gr/dl
Trombosit (PLT)	403,0	400,0	255,0	156–373,3 UI
Sedimentasyon hızı (ESR)	44	43	2	0–25 mm/saat
C-reaktif protein (CRP)	4,65	3,4	1,7	0–0,8 mg/dl
Kreatin fosfokinaz (CPK)	51	56	60	0–142 U/L
Alanin transaminaz (ALT)	23	26	25	<31 U/L
Kreatinin	0,7	3,4	0,9	0,6–1 mg/dl
Tiroid stimulan hormon	2,3	3,5	3,1	0,35–4,2
Total İg E	1140	1088	34	10–180 IU/ml
Hepatit B	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Hepatit C	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
HIV	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
RF	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Anti CCP	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ANA	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
pANCA	+3 Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif
PR3	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
MPO	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif

## TARTIŞMA

CSS, 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Churg Strauss sendromu, astım, eozinofili ve bacaklarda, burun sinüs ve akciğerlerde küçük damarların sonunda vaskülit ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen nadir görülen sistemik bir sendromdur<sup>8</sup>. CSS'de üç farklı klinik faz tanımlanmıştır. Prodromal faz; allerjik hastalıkların görüldüğü dönemdir. Eozinofilik faz; periferik kanda eozinofilinin ve eozinofilik doku infiltrasyonunun görüldüğü fazdır. Vaskülitik faz; allerjik bulguların başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkan, sistemik semptomların ve organ tutulumlarının geliştiği fazdır. Astım ve vaskülitin başlangıçları arasındaki kısa süre vaskülitin artmış şiddeti ile ilişkilidir<sup>9,10</sup>.

CSS'nin etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte; allerji, atopi, serumda IgE artışı olması nedeniyle immün hipersensitivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>11</sup>. Desensitizasyon, aşı, infeksiyon ve ilaçlar vaskülitik evrenin gelişmesi için tetikleyici faktörler olabilir<sup>12</sup>. Bizim olgumuzda bu tetikleyici faktörler saptanmadı. Bazı ilaçların CSS ile ilişkisi saptanmıştır. Bunlar; LTA, inhaler glukokortikoidler, omalizumab, kokain ve klaritromisin'dir. Astımlı hastaların bazılarında daha sıklıkla zafirlukast, daha az olarak montelukast ve pranlukast'la ilişkili CSS vakaları bildirilmiştir<sup>13</sup>. LTA kullanımı ve CSS arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. CSS gelişiminin direkt olarak LTA tedavisine bağlı olduğu düşünülmektedir. LTA kullanımına bağlı CSS vakaları, genellikle oral

steroid tedavisinin kesilmesi veya doz azaltılması sonrası ortaya çıkmaktadır<sup>7</sup>. LTA-CSS ilişkisi; bir LTA ajanı (zafirlukast, montelukast, pranlukast, zileuton) ile tedavi edilen sistemik glukokortikoid bağımlı astımlı hastalarında oral glukokortikoid dozu genellikle azaltılırken nadir bir komplikasyon olarak bildirilmiştir<sup>14</sup>. Glukokortikoid tedavisinin kesilmesi veya azaltılması CSS hastalık bulgularının belirginleşmesine yol açarak LTA tedavisi başlanmasını kolaylaştırır. Tanı konmamış ama CSS olan hastalar için kötüleşen belirtilerde LTA reçete edilir. LTA ajanları CSS'yi kontrol etmek için yetersiz kalır ve hastalık tezahür olur. LTA ajanları bu şekillerde altında yatan CSS ortaya çıkarmış olabilir<sup>15</sup>.

3 olgumuzda oral steroid kullanımı yoktu. Ancak 2 olgu inhaler steroid kullanıyordu. Doz azatımı yapılmamıştı. CSS'nin montelukast kullanılmaya başlandıktan sonra ortaya çıkmıştır. LTA kullanımına bağlı CSS ortaya çıktığı düşünülürdü. Olgular ACR 1990 CSS kriterlerini karşılıyordu. CSS ayırıcı tanısında; aspirinin alevlendirdiği solunum hastalığı, eozinofilik pnömoni, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, hipereozinofilik sendromu, granülomatozlu polianjiit (Wegener) ile mikroskobik polianjiit vardır<sup>10</sup>. Bizim olgularımızda bu hastalıklar klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgularla dışlandı. Uyar M ve ark, tarafından sistemik steroid kullanımı olmayan ve inhaler kortikosteroid dozunda değişiklik olmadan montelukast kullanan astımlı bir olguda CCS bildirilmiştir<sup>16</sup>. Soy M ve ark, inhaler veya sistemik kortikosteroid kullanımı olmayan zafirlukast ilişkili bir CCS vakası yayınlamışlardır<sup>13</sup>. Sistemik steroid kullanımı ve doz azatımı veya inhaler steroid doz azatımı olmadan CSS'nin klinik bulgularının gelişmiş olması nedeniyle bizim ve benzer olgularda montelukast kullanımı CSS gelişimi için en önemli etyolojik faktör gibi görünmektedir. Montelukastın 2. kez başlanması sonrasında bulguların tekrarlaması bunu desteklemektedir. Ancak, montelukast ve CSS arasında ilişkinin olduğunu

bildirir yüzlerce vaka olmasına rağmen, bu durumun net olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır.

Bazı yazarlar, CSS gelişiminin direkt olarak LTA tedavisine bağlı olduğunu düşünmemektedir<sup>17</sup>. Montelukast ilişkili olduğu düşünülen bazı olgularda ilaç kesilerek izlenmesi ile klinik bulgular gerilemektedir<sup>7</sup>. Bizin vakalarımızda montelukast kesilerek sistemik organ (Renal ve Akciğer) tutulumu nedeniyle tedaviye sistemik steroid eklendi. Yeterli yanıt alınamayan olgularda tedaviye AZT eklendi. Literatürde zafirlukast ilişkili vakalar sık olduğu söylenmekle birlikte Türkiye'de sıklıkla montelukast vakaları vardır. Astım tedavisinde daha sıklıkla montelukast tercih edilmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, montelukast vaskülite neden olabilir. Bu ilaçlarla tedavi edilen astımlı hastalar, LTA kullanırken CSS gelişimi yönünden izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277-301
2. 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; 33:1094-100.
3. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax.* 2000;55:870-7.
4. Zwerina J, Axmann R, Jatzwauk M, Sahinbegovic E, Polzer K, Schett G. Pathogenesis of Churg-Strauss syndrome: recent insights. *Autoimmunity.* 2009;42:376-9.
5. Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Mitomi H, Akiyama K. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:610-6.
6. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:148-57.

7. Burcu Özlen, Levent Özdemir, Banu Eskitütüncü, Leyla Çevirme, Nazan Kurtar, Mehmet Soy, Osman Nuri Hatipoğlu. Montelukast ile ilişkili Churg-Strauss sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008;56: 434–8.
8. Borke ME, Nwagu MU, Obaseki D, Bazuaye NO. Churg Strauss syndrome: a review. *Niger J Med.* 2010;19:136-9
9. Mc Dannel DL, Muller BA. The linkage between Churg-Strauss syndrome and leukotriene receptor antagonists: Fact or fiction? *Ther Clin Risk Manag.* 2005;2:125–40.
10. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol.* 2000;114: 767–72.
11. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. M New York: Mc Graw-Hill Company, 1998: 1133–50.
12. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999; 54: 535 51.
13. Soy M, Ozer H, Canataroglu A, Gumurdulu D, Erken E. Vasculitis induced by zafirlukast therapy. *Clin Rheumatol.* 2002;21:328–9.
14. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284–90.
15. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf.* 2007;30:837–43.
16. Meral Uyar, Osman Elbek, Kemal Bakır, Yasemin Kibar, Nazan Bayram, Öner Dikensoy. Churg-Strauss syndrome related to montelukast. *Tuberk Toraks.* 2012; 60: 56–8
17. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA.* 1998; 279:455-7.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Dr. Fatih Yıldız  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji–İmmünoloji Bilim Dalı  
01330, Balcalı Hastanesi  
Sarıçam/Adana  
Tlf: 0 322 338 6060/3146  
Email: drfatih75@gmail.com

geliş tarihi/received :22.08.2013

kabul tarihi/accepted:16.09.2013