
Montelukast ile ilişkili Churg-Strauss sendromu

Burcu ÖZLEN¹, Levent ÖZDEMİR¹, Banu ESKİTÜTÜNCÜ¹, Leyla ÇEVİRME¹, Nazan KÜRTAR², Mehmet SOY³, Osman Nuri HATİPOĞLU¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Keşan Devlet Hastanesi,

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.

ÖZET

Montelukast ile ilişkili Churg Strauss sendromu

On beş yıldır astım öyküsü olan 47 yaşında bir kadın hasta antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen radyolojik infiltrasyonu nedeniyle hastanemize sevk edildi. Hasta 2 yıldır montelukast kullanıyordu. Periferik kanda eozinofili (%38), bronkoalveoler lavajda eozinofili (%54), nazal polip, akciğer grafisinde geçici infiltrasyonlar saptanması üzerine Churg-Strauss Sendromu (CSS) tanısı koyduk. Hastanın montelukast kullanmadan önceki periferik kan incelemelerindeki eozinofil oranları normal iken, ilacı kullanmaya başladıktan sonra eozinofil oranlarının %10'un üzerinde seyrettiği eski kayıtların incelenmesi ile öğrenildi. Bu hastada CSS'nin montelukast kullanımı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Sadece montelukast tedavisinin kesilmesi ile hastanın klinik ve radyolojik bulgularında, eozinofil sayısında düzelme (%20) sağlandı. Kortikosteroid veya sitotoksik tedavi vermeksizin iyileşme gösteren montelukast kullanımı ile ilişkili CSS'li bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Churg-Strauss sendromu, montelukast.

SUMMARY

Churg-Strauss syndrome associated with montelukast

Burcu ÖZLEN¹, Levent ÖZDEMİR¹, Banu ESKİTÜTÜNCÜ¹, Leyla ÇEVİRME¹, Nazan KÜRTAR², Mehmet SOY³, Osman Nuri HATİPOĞLU¹

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Burcu ÖZLEN, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 22030 EDİRNE - TÜRKİY
e-mail: burcu_ozlen@hotmail.com

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey,

² Keşan Government Hospital, Edirne, Turkey,

³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey.

A 47 year old woman who had a history of asthma for 15 years referred to our hospital because of infiltrates on her chest radiograph that not responded to antibiotic treatment. We found that she had eosinophilia in peripheral blood (38%) and bronchoalveolar lavage (54%), nasal polyposis, and transient pulmonary infiltrates, and in the base of these findings we diagnosed as Churg-Strauss Syndrome (CSS). She has been using montelukast for 2 years. By examining her previous medical records, we observed that while eosinophil rates in peripheral blood were normal before montelukast usage, after this therapy eosinophil rates were greater 10 percent. Therefore, we thought that CSS was to be associated with montelukast usage. After just montelukast therapy was discontinued, clinical and radiographic parameters and the eosinophil counts (20%) improved. We present this case of CSS associated with montelukast in whom spontaneous remission was observed without using corticosteroids and cytotoxic agents.

Key Words: Churg-Strauss syndrome, montelukast.

Churg-Strauss Sendromu (CSS) (allerjik granülo-matöz ve anjiitis); astım, ateş, periferik kanda eozinofili, eozinofilik doku infiltrasyonu, küçük ve orta çaptaki damarların nekrotizan granülo-matöz inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1). İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yıllık insidansı 2.4/1.000.000 olarak tahmin edilmektedir (2). Lökotrien reseptör antagonistleri (LTA), astım tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni terapötik ajanlardır (3). Bu ilaçları kullanan astımlı hastaların bazılarında CSS rapor edilmiş olup, LTA'nın CSS gelişmesinde özgül rolünün olup olmadığı henüz bilinmemektedir (4). Nadir görülen bir hastalık ve montelukast ile ilişkili olması nedeniyle kliniğimizde tanı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşında kadın hasta; hırıltı, nefes darlığı, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen PA akciğer grafisindeki infiltrasyonlar nedeniyle kliniğimize yatırıldı. On beş yıldır astım tanısı ile takip edilen hasta, düzenli olarak inhale steroid, beta₂-mimetik ve son 2 yıldır da LTA (montelukast) kullanmaktaydı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Üç yıl/2 tane/gün sigara öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, TA: 120/70 mmHg, nabız: 72/dakika ritmik, ateş: 37°C, dakika solunum sayısı: 24 idi.

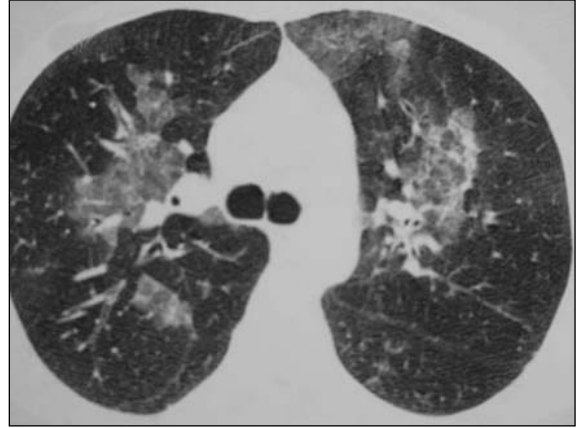
Solunum sistemi muayenesinde bilateral yaygın inspiratuar ve ekspiratuar ronküs mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb: 13.8 g/dL, Htc: %40.4, BK: 11.300/mm³, trombosit: 242.000/mm³, eozinofil: 3000/mm³ (%38), sedimentasyon: 62 mm/saat, total serum IgE 242 IU/mL, anti-HBs (+), HBsAg (-), anti-HCV (-), anti-HIV (-), RF: 59 IU/mL, ANA (-), anti-DNA (-), ANCA (-), direkt coombs negatif, C3: 172 (79-152), C4 normal olarak tespit edildi. Tiroid fonksiyon testleri normal, *Aspergillus fumigatus* için cilt testi negatif, dışkıda parazit, kist ve parazit yumurtası görülmedi. Balgam kültüründe üreme saptanmadı. Periferik formülünde nötrofil %30, eozinofil %40, lenfosit %27, monosit %3'tü. Solunum fonksiyon testinde restriktif tip ventilasyon bozukluğu mevcuttu. FVC: 1.54 L (%58), FEV₁: 1.32 L (%58), FEV₁/FVC: %86, DLCO: 15.6 mL/mmHg/dakika (beklenenin %70) olarak ölçüldü. Olgunun radyolojik bulgularında; PA akciğer grafisinde bilateral yaygın retikülonodüler infiltrasyonlar, paranazal sinüs grafilerinde sol maksiller mukozal kalınlaşma ve sağ nazal polip, bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğer üst lobda belirgin yer yer birleşme eğiliminde asiner konsolidasyonlar ile buzlu cam yoğunluğunda dansite artımı izlendi (Resim 1-3). Bronkoscopisinde endobronşiyal lezyon gözlenmedi. Yapılan bronkoalveoler lavaj (BAL)'daki hücre sayımında %54 eozinofil, %18.5 lenfosit, %18.5 al-



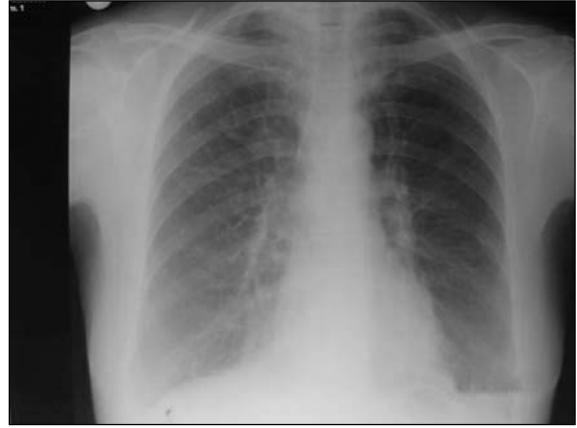
Resim 1. PA akciğer grafisinde bilateral yaygın retikülonodüler infiltrasyon.



Resim 2. Paranasal sinüs grafilerinde sol maksiller mukozal kalınlaşma ve sağ nazal polip.



Resim 3. Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğer üst lobda belirgin yer yer birleşme eğiliminde asiner konsolidasyonlar ile buzlu cam yoğunluğunda dansite artımı.



Resim 4. Kontrol PA akciğer grafisi; normal.

veoler makrofaj ve %9 polimorfonükleer lökosit saptandı (eozinofilik alveolit). Lavaj aside dirençli basili (ARB) negatif, sitopatolojisinde malign hücre görülmedi. Nazal endoskopide bilateral orta meza kaynaklı polipoid oluşum gözlemlendi. Nörolojik tutulum açısından değerlendirilen hastanın muayenesinde ve elektromiyelogramında nöropati saptanmadı. Astım öyküsü olan hastamıza periferik kanda eozinofili (%38), BAL'da eozinofili (%54), nazal polip, akciğer grafisinde geçici infiltrasyonlar saptanması üzerine CSS tanısı konuldu. Olgumuzun montelukast tedavisi öncesindeki periferik kan incelemelerindeki eozinofil oranları normalken, ilacı kullanmaya başladıktan sonraki eozinofil oranlarının %10'un üzerinde seyrettiği eski kayıtların incelenmesi ile öğrenildi. Olgumuzda montelukast kullanımı ile ilişkili CSS

olduğu düşünüldü. Montelukast tedavisi kesilen hasta kortikosteroid tedavisi almayı reddetti. Kortikosteroid veya sitotoksik ajanla tedavi yapılmaksızın hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularında gerileme gözlemlendi. Bir ay sonraki kontrol tam kan sayımında periferik kanda eozinofil oranının (%20.5) azaldığı ve çekilen akciğer grafisinin normale döndüğü görüldü (Resim 4). Hastamız kortikosteroid tedavisi verilmeksizin halen polikliniğimizden takip edilmektedir.

TARTIŞMA

CSS; ilk defa 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanan allerjik anjiit ve granülo-matöz olarak da bilinen, astım, nekrotizan vaskülit, eozinofilik doku inflamasyonu ve ekstras-vasküler granülomlar, ateş ve periferik eozinofili ile karakterize nadir görülen sistemik bir sendromdur (5). CSS insidansı toplum genelinde 2.4/milyon/yıl, astımlı toplulukta 6-18/milyon/yıl, zafırlukast veya montelukast kullananlarda ise 60/milyon/yıl olarak bildirilmiştir (1,2). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmekte olup, sıklıkla 38-50 yaş arasında görülmektedir (6,7). CSS'de üç farklı klinik faz tanımlanmıştır. Prodromal faz; geç başlangıçlı allerjik hastalıkların görüldüğü dönemdir. Tipik olarak ailevi atopi öyküsü yoktur. Bu fazda CSS tanınmadan 8-10 yıl öncesinde allerjik rinit, sinüzit, ilaç duyarlılığı ve astım görülmektedir. Eozinofilik faz; periferik kanda eozinofilinin ve eozinofilik doku infiltrasyonunun görüldüğü fazdır. Vaskülitik faz; allerjik bulguların başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkan, sistemik semptomların (ateş, halsizlik, kilo kaybı ve artmış allerjik astmatik semptomlar) ve organ tutulumlarının (akciğer %38-40, kalp %33-48, santral sinir sistemi %69-75, cilt %70, böbrek %50, gastrointestinal sistem %60) geliştiği fazdır. Astım ve vaskülitin başlangıçları arasındaki kısa süre vaskülitin artmış şiddeti ile ilişkilidir (5,9). Olgumuz bu bulgular ile CSS'nin eozinofilik fazında idi. Amerikan Romatoloji Derneğinin 1990 yılında CSS için belirlediği tanı kriterleri: Astım, periferik kanda eozinofili > %10, mono veya poli nöropati, gezici ve geçici pulmoner infiltratlar, paranazal sinüs anormalliği, doku biyopsisinde ekstrasvasküler eozinofilidir. Bu kriterlerden en az dördünün varlığında tanı %85 duyarlılık ve %99.7 özgüllüğe ulaşmaktadır

(5,11,12). Hastaların tümünde astım öyküsü olmakla birlikte allerjik rinit, sinüzit ve polipozis %75-85 olguda görülmektedir (5,9,10). Olgumuzda astım öyküsü, periferik kanda eozinofili (%38), gezici pulmoner infiltratif alanlar ve paranazal sinüs anormalliği mevcut olup, bu kriterlere dayanılarak CSS tanısı konmuştu. Eozinofilik akciğer hastalıklarından olan kronik eozinofilik pnömoniden ekstrapulmoner organ tutulumunun olması ile ayrıldı. CSS'nin etyolojisi tam bilinmemekle birlikte; allerji, atopi, serumda IgE artışı olması nedeniyle immün hipersensitivite ile ilişkili olduğu sorusunu gündeme getirmektedir (5). Desensitizasyon, aşı, infeksiyon ve ilaçlar vaskülitik evrenin gelişmesi için tetikleyici faktörler olabilir (13). Klaritromisin de hastalığı tetikleyen faktörler arasında olduğu düşünülmektedir (14). Bizim olgumuzda bu tetikleyici faktörler saptanmadı. LTA'lar, lökotrienlerin neden olduğu inflamasyon, bronkospazm ve hava yolu ödemi azaltan yeni terapötik ajanlardır. Bu ilaçları kullanan astımlı hastaların bazılarında CSS rapor edilmiştir. LTA kullanımı ve CSS arasındaki mekaniksel ilişki tam bilinmemektedir (3,4,15,16). Montelukast, sisteinil lökotrien tip 1 reseptör antagonisti olup, LTC₄, LTD₄, LTE₄ sentezini azaltırken, LTB₄ reseptörü üzerine etki etmez. LTB₄ eozinofiller ve nötrofiller için potent kemotaktik bir ajandır (15,19). LTB₄ aktivitesi bu hastalığın eozinofilik infiltratif ve vaskülitik fazını presipite edebilir. CSS lökotrien reseptör uyarımındaki dengesizliği sonucu ortaya çıkmaktadır (17-19). Bazı otörler CSS gelişiminin direkt olarak LTA tedavisine bağlı olduğunu düşünmemektedir (16). LTA kullanan ve CSS gelişmesi rapor edilen vakalar, genellikle oral steroid tedavisinin kesilmesi ile birlikte LTA kullanımına bağlı gelişen astımlı hastalardır. Steroid tedavisinin kesilmesinden sonra, maskelenen CSS LTA kullanımı ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada bugüne kadarki yayımlanmış vakalar incelenmiş ve sonuç olarak hastaların çoğunda steroid dozu azaltıldıktan sonra tedaviye eklenen LTA'nın maskelenen CSS'nin ortaya çıkmasına neden olduğunu vurgulamıştır (20). Bizim olgumuzda da CSS'nin montelukast kullanılmaya başlandıktan sonra ortaya çıktığı saptandı. Hastanın montelukast kullanmadan

önceki periferik kan incelemelerindeki eozinofil oranları normal iken, ilacı kullanmaya başladıktan sonra eozinofil oranlarının %10'un üzerinde seyrettiği eski kayıtların incelenmesi ile öğrenildi. Eski akciğer grafileri değerlendirildiğinde akciğer grafisindeki infiltrasyonların yeni olduğu görüldü. Bu hastada CSS'nin montelukast kullanımı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Diğer rapor edilen hastalarda olduğu gibi bizim olgumuzda steroid tedavisi kesilme öyküsü yoktu. Direkt LTA kullanımına bağlı CSS ortaya çıktığı düşünüldü. CSS'nin tedavisinde sıklıkla kortikosteroidler kullanılmakta olup yeterli sonuç alınmadığı ya da kortikosteroide bağlı ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı durumlarda siklofosfamid, metotreksat, azatioprin gibi sitostatik ajanlar kullanılmaktadır (21). Kortikosteroid tedavisinin 6-12 hafta süre ile 0.5-1.5 mg/gün/kg dozda, daha sonra doz azaltarak bir yıla tamamlanması önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisinin başlanması ile yaklaşık 2 hafta içinde klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularında düzelme görülmektedir (5,11,16). Olgumuza kortikosteroid tedavisi başlanmak istendi. Fakat hasta steroid tedavisini kullanmayı reddetti. Sadece montelukast tedavisi kesilerek hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularında düzelme sağlandı. Hasta halen kortikosteroid tedavisi verilmeksizin polikliniğimizde takip edilmektedir.

Sonuç olarak; CSS steroid tedavisi alan hastalarda, steroid dozunun azaltılması ile birlikte tedaviye eklenen LTA'nın kullanılması sonucu ortaya çıkmakta olup, bizim olgumuz öncesinde steroid tedavisi almaksızın montelukast kullanımına bağlı gelişen ilginç bir olgu olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Cordier JF. Pulmonary vasculitis. In: Olivieri D, duBois RM (eds). *Interstitial Lung Diseases. EMonograph of European Respiratory* 2000; 14: 226-43.
2. Lynch III JP, Leatherman JW. Alveolar hemorrhage. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 1193-210.
3. O'Byrne PO, Israel E, Drazen JM. Antileukotriene in the treatment of asthma. *Ann Intern Med* 1997; 127: 472-80.
4. Green R, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353: 725-6.
5. 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.
6. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 50: 1423-38.
7. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-84.
8. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
9. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 767-72.
10. Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 759-76.
11. Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
12. Ramakrishna G, Connolly HM, Tazelaar HD, Mullany CJ, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome complicated by eosinophilic endomyocarditis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 631-5.
13. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999; 54: 535-51.
14. Çildağ O, Polatlı M, Karadağ F ve ark. Churg Strauss sendromu: Klaritromisin tetikleyici faktör mü? *Toraks Dergisi* 2000; 3: 56-66.
15. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
16. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-7.
17. Honsinger RW. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279: 1949.
18. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54: 558-60.
19. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: The smoking gun. *Thorax* 1999; 54: 865-6.
20. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome. Adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Safety* 1999; 21: 241-51.
21. MacFayden R, Tron V, Keshmiri M, Road JD. Allergic angiitis of Churg and Strauss Syndrome-Response to pulse methyl.