

Churg Strauss Sendromu: Klaritromisin Tetikleyici Faktör mü?

Orhan Çildağ¹, Mehmet Polatlı¹, Fisun Karadağ¹, Nil Çulhacı², Taşkın Şentürk³, Cenan Pirim¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Göğüs Hastalıkları; Patoloji; ³İç Hastalıkları Anabilim Dalları, Aydın

ÖZET

Churg Strauss sendromu (CSS) küçük damarların eozinofiller ile ilişkili bir vaskülitidir ve astım, üst hava yolu hastalığı, eozinofili, sistemik vaskülitte bağlı klinik bulgularla karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisi bilinmemekle beraber, desensitizasyon, aşılama, sistemik kortikosteroidlerin ani kesilmesi başta olmak üzere değişik faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Biz de her klaritromisin alışıında kliniği ağırlaşan bir CSS'yi ilginç bularak sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Churg-Strauss sendromu, vaskülit, klaritromisin, eozinofili.

Toraks Dergisi, 2000;1(3):56-60

ABSTRACT

Churg Strauss Syndrome: Is Clarithromycin A Trigger Factor?

Churg-Strauss syndrome (CSS) is an eosinophil-associated, small vessel granulomatous vasculitis, characterized by late onset asthma, upper airways disease, eosinophilia, and clinical manifestations of systemic vasculitis. Although etiology is unknown, several factors especially desensitization, vaccination and sudden discontinuation of systemic corticosteroids have been thought to trigger Churg-Strauss Syndrome. A case with CSS triggered by clarithromycin is presented.

Key words: Churg-Strauss syndrome, vasculitis, clarithromycin, eosinophilia.

GİRİŞ

Churg Strauss Sendromu (CSS) küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan, granülatöz inflamasyonu olup astım, periferik kanda eozinofili ve doku eozinofilik infiltrasyonu ile karakterizedir. İlk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanan bu sendromun histolojik bulguları nekrotizan vaskülit, eozinofilik doku infiltrasyonu ve ekstravasküler granülomdir. Bu bulgular, önceleri hastalığın majör kriterleri olarak öne sürülmüşse de olguların çok azında (%13) bu üç histolojik bulgunun birlikteliği gösterilmiş olup, hastalık için patognomotik sayılmamaktadır [1,2,3].

Günümüzde de geçerliliği olan ve Amerikan Romatoloji

Derneği'nin (ARC) 1990 yılında CSS için belirlediği tanı kriterleri şunlardır: (1) astım, (2) periferik kanda eozinofili (%10), (3) mono veya polinöropati, (4) gezici ve geçici pulmoner infiltratlar, (5) paranasal sinüs anormalliyi, (6) doku biyopsisinde ekstrasvasküler eozinofili. Bu kriterlerden 4 veya daha fazlasının pozitif olması halinde tanı %85 duyarlılığa ve %99.7 özgüllüğe ulaşmaktadır [1,2,4].

CSS'nin etiyolojisi bilinmemektedir. İmmün komplekslerin ve hücre aracılı mekanizmaların rolü tam açık değildir. Çoğu olgudaki serum IgE düzeyindeki artış bir veya daha fazla ajana karşı bir immün yanıtı gösterebilir [1]. Öte yandan, sistemik veya inhaler antijenlerle tekrarlayan stimülasyon uygunsuz immünolojik reaksiyonları başlatarak vaskülitte yol açabilir veya ağırlaştırabilir [2,3]. Astım nedeniyle desensitizasyon uygulananlarda, aşılama yapılanlarda ve kortikosteroid tedavinin ani kesilmesi durumunda daha sık olmak üzere birçok nedene bağlı olarak CSS'yi tetikleyen faktörler bildirilmiştir [2,3,5,6].

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Orhan Çildağ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 09010- Aydın

Tel: 0 256 2124078 (126)

Faks: 0 256 2120146

Biz de klaritromisin her alınışından sonra kliniği ağırlaşan ARC kriterlerine uygun tanı koyduğumuz bir CSS olgusunu ilginç bularak sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Kırk dört yaşında, bankada memur, erkek hasta. Altı yıldan beri öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma ve hırıltılı solunum yakınmaları olan hasta sürekli inhaler kortikosteroid (KS) ve bronkodilatör tedavi altında olup üç kez yatırılarak tedavi görmüş. 2 yıl önce internal hemoroid nedeniyle antihemoroidal ve oral klaritromisin (1 g/gün) verilmiş. Tedavinin 6. gününde ateş, halsizlik, eklem ağrısının yanı sıra solunum semptomları ağırlaşmış. Çekilen akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) yer yer nodüler ve retiküler lezyonlar görülmüş (Resim 1). Yatırılarak tetkik



Resim 1. Olgunun 2 yıl önce çekilen toraks BT görünümü

edilen hastanın BAL sıvısında ARB müspet bulunmuş ve astım tedavisine ek olarak 4'lü antitüberküloz tedavi başlanmış. Ancak hastanın kliniğinin hızla düzelmesi ve çekilen toraks BT'de lezyonların kaybolması üzerine ARB müspetliği yalancı pozitif olarak değerlendirilmiş ve 10. günde tüberküloz tedavisine son verilmiş.

Bir yıl önce akut sinüzit nedeniyle dekonjestan, antihistaminik ve klaritromisin (1 g/gün) başlanan hastada benzer yakınmalar olmuş. Bu kez çekilen toraks BT'de sağ akciğer apikal ve sol apikoposterior segmentlerde nodüler ve buzlu cam manzarasında lezyonlar görülmüş.

Hasta bize başvurmadan 5 gün önce akut astım atağı ile yatırılarak bronkodilatör, kortikosteroid (20 mg/gün) ve klaritromisin (1 g/gün) tedavisine başlanmış. Ancak, teda-

vi altında iken ateşinin yükselmesi ve genel durumunun bozulması üzerine kliniğimize sevkle tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Fizik muayenede: Ateş: 38.4°C, Nabız sayısı (NS): 106/dk, Solunum sayısı (SS): 22/dk, Arter kan basıncı (TA): 110/70 mmHg. Bilinç açık, genel durum orta, siyanotik ve dispneik idi. Solunum sisteminde her iki hemitoraksta yaygın inspiratuar ve ekspiratuar ronküsler duyuldu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Özgeçmişinde 25 yıl boyunca 1 paket/gün sigara içmiş, 6 yıldır terk etmiş. 1998 yılında nazal polip ve sinüzit operasyonu geçirmiş. Atopi öyküsü yok. Soygeçmişinde özellik yok.

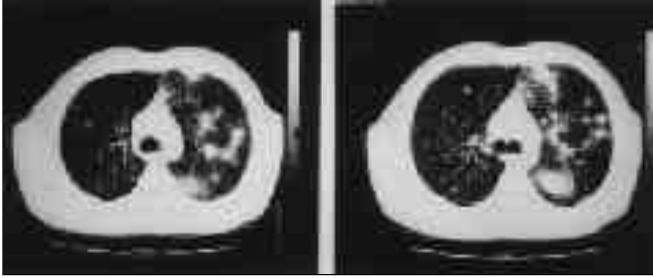
Laboratuvar incelemesinde: Hemogram normal. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR):79 mm/1 saat, lökosit: 13 200, Formül lökosit: Nötrofil: %44, Lenfosit %10, Monosit: %6, Eozinofil: %40 idi. Biyokimyasal analizler, tam idrar, serum ve 24 saatlik idrar kalsiyumu normaldi. IgE, IgG, IgM, IgA normal, kompleman 4 (C4) normal, kompleman 3 (C3): 167.7 mg/dl (normali: 50-90) idi. Romatolojik parametrelerden ASO, ANA, Anti-dsDNA negatif, CRP ve RF pozitif bulundu. HbsAg, Anti-Hbs negatif, flarial IgG (E/A) ve tümör belirteçleri normal sınırlardaydı.

Gaitada parazit (3 kez) görülmedi. Balgamda (3 kez) bakteriyolojik kültür, mantar, parazit ve ARB bakısı menfi idi, kültürde üreme olmadı. Balgam sitolojisi yoğun eozinofilik lökosit olarak geldi. Arter kan gazlarında hipoksemi ve hafif hiperkapni, solunum fonksiyon testinde (SFT) obstrüktif tipte solunum bozukluğu vardı ve reversibilite testi pozitifti.



Resim 2. Olgunun kliniğimize yatışında çekilen PA akciğer grafisi

Hastanın kliniğimize yatmadan 5 gün önce çekilen PA akciğer grafisi normal olmasına karşın, yatış sırasında çekilen akciğer grafisinde solda belirgin olmak üzere her iki akciğerde üst ve orta zonlarda yama tarzında ve bazı alanlarda nodüler lezyonlarla karakterli infiltrasyon (Resim 2) ve to-



Resim 3. Olgunun kliniğimize yatışında çekilen toraks BT görünümü



Resim 4. Olgunun paranasal sinüs BT görünümü

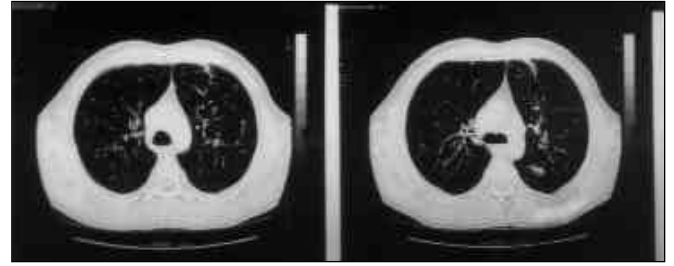
raks BT'de her iki akciğerde yaygın nodüller, yama tarzında ve buzlu cam görünümünde pulmoner infiltrasyonlar izlendi. Bu lezyonlar daha çok üst ve orta zonlarda ve periferik yerleşimliydi (Resim 3). Çekilen paranasal sinüs BT'de sol maksiller ve etmoid sinüste ve her iki frontal sinüste aerasyon kaybı mevcuttu (Resim 4).

Cilt, nöroloji, göz konsültasyonu normal bulunan hastanın genel durumu düzeldikten sonra gastrik lavaj yapıldı ve parazit görülmedi. Ekokardiyografi, elektromiyografi normaldi. Kemik iliği aspirasyonunda eozinofilik miyelositer seride artma görüldü. İstenen serum miyeloperoksidaz anti-nötrofil stoplazmik antikor (MPO-ANCA, p-ANCA) testi pozitif geldi.

Yapılan fiberoptik bronkoskopide mukoza hiperemikti,

endobronşiyal lezyon görülmedi. Yoğun sekresyon nedeniyle BAL yapılamadı. Alınan bronş lavajında mantar, parazit ve ARB görülemedi, kültürde üreme olmadı. Lavaj sitolojisinde yoğun inflamasyon ve çok sayıda eozinofillerin izlendiği belirtildi. Yapılan transbronşiyal parenkim biyopsisi (TBB) sonucu endobronşiyal hücreler, yoğun eozinofil ve yer yer PNL olarak bildirildi.

Klinik izlemede hastaya yatışından itibaren daha önce verilen ilaçları kesildi. Nazal oksijen, inhale steroid ve nebulizatörle bronkodilatör tedavisine başlandı. Üçüncü günden itibaren ateşi düştü, genel durumu giderek düzeldi.



Resim 5. Olgunun kortikosteroid tedavisinden 1 ay sonra çekilen toraks BT görünümü

Tüm bu veriler sonucu değerlendirilen hastamıza, astım varlığı, periferik kanda eozinofili (%40), paranasal sinüs anormalliği, gezici ve geçici pulmoner infiltrasyonlar, TBB'de eozinofilik infiltrasyon ve serum p-ANCA müspetliği kriterleriyle (ARC kriterlerine uygun) CSS tanısı konuldu. Hastaya 1 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. Tedavinin birinci ayında periferik kanda eozinofili kayboldu, ERS 18 mm/1 saate düştü, SFT'de belirgin düzelme oldu. Toraks BT'de lezyonlarda belirgin gerileme izlendi (Resim 5). Kortikosteroid tedavisi 3. aydan itibaren basamaklı olarak azaltıldı. Halen tedavinin 9. ayında olan hastamız 10 mg/günaşırı KS almakta olup, genel durumu çok iyidir ve kontrolümüz altındadır.

TARTIŞMA

CSS seyrek görülen sistemik bir hastalıktır. Gerçek insidansı bilinmemektedir. Sendrom diğer vaskülitler, eozinofili ve granüloamatöz hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden dikkat edilmezse yanlış tanı konulabilir. Hemen her yaşta görülebilirse de, daha çok 38-50 yaşlar arasında ve erkeklerde biraz daha sık görülmektedir [3,4].

CSS'nin prodromal faz, eozinofilik faz ve vaskülitik faz olmak üzere üç klinik dönemi tanımlanmıştır [3,4,7]. Prodromal faz: Geç ortaya çıkan astım, alerjik rinit, sinüzit ve ilaç duyarlılığı gibi alerjik hastalıkların görüldüğü dönem-

dir. Hastalarda tipik olarak ailevi atopi öyküsü yoktur. Sendrom tanınmadan en az 8-10 sene önce bu hastalıklar vardır. Eozinofilik faz: Belirgin periferik kan eozinofilisi ve eozinofilik infiltrasyonunun olduğu dönemdir. Loeffler sendromu, kronik eozinofilik pnömoni ve eozinofilik gastroenterit kliniğine benzerlik gösterir. Bu faz da vaskülitik fazdan yıllarca önce görülebilir. Vaskülitik faz: Sistemik semptomların (ateş, halsizlik, kilo kaybı) ve organ tutulumunun (cilt, sinir sistemi, GİS, kalp, eklem, böbrek) olduğu dönemdir. Bu dönem alerjik hastalıkların görülmesinden yıllar sonra (8-10, bazen 20 yıl) ortaya çıkar. Çok az olguda bu fazlar eşzamanlı görülebilir ve prognozun kötü olduğunu gösterir [3,4,8,9].

Solunum semptomlarının çoğu prodromal faz ve eozinofilik fazda görülür. Astım olgularının hemen hepsinde (%100) alerjik rinit, sinüzit ve olguların %75-80'inde de polipozis görülmektedir. Pulmoner eozinofilik infiltrasyonu olan hastalarda öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum en önemli semptomlardır [3,8]. Kırk dört yaşında olan erkek hastamız 6 yıldan beri astım ve sinüzit nedeniyle tedavi görüyordu ve ailevi atopi öyküsü yoktu. Yapılan TBB'de akciğer parankiminde eozinofil infiltrasyonu ve periferik kanda %40 eozinofili saptandı. Zaman zaman ortaya çıkan ateş dışında sistemik semptomları ve organ tutulumu yoktu. Bu bulgular CSS'nin eozinofilik fazına oldukça benzerlik göstermektedir.

CSS'li hastalarda spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Eozinofili %20-90 oranında değişmektedir [8]. Periferik kanda %10 üzerinde eozinofilinin astım veya alerji ile birlikte bulunması CSS'yi diğer vaskülitlerden ayırmada %95 duyarlılığa ve %99 özgüllüğe sahiptir [4]. Hastaların çoğunda ESR yükselir, RF %50 olguda pozitifdir. Serum IgE %70 olguda artar ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterebilir. Ancak, bu durum daha çok vaskülitik fazda görülmektedir [3,4,7]. Serum p-ANCA hastaların %50-70'inde pozitifdir [4]. CSS tanısında bir kriter olmamasına rağmen p-ANCA pozitifliği hastalığı kuvvetle destekler [2,10,11]. Olgumuzdaki laboratuvar bulguları ve özellikle p-ANCA pozitifliği CSS'ye uymaktadır. IgE düzeyinin yüksek olmaması çelişki arz ediyorsa da, olgumuzun vaskülitik fazda olmadığını eozinofilik fazda olduğunu düşündürmektedir.

CSS'de sistemik semptomların yanı sıra organ tutulumu oldukça sıktır. Sinir sistemi tutulumu (mono-polinöropati) %69-75, cilt tutulumu %70, GİS tutulumu %60, kalp tutulumu %33-48 ve böbrek tutulumu %50 oranında olup hemen her zaman vaskülitik fazda görülmektedir [2-4]. Olgumuzda atak şeklinde geçici ateş ve halsizlik (klaritromisin alımından sonra) dışında diğer sistemik semptomlar ve hiçbir organ tutulumu tespit edilmemiştir. Bu bulgular olgumuzun vaskülitik fazda olmadığını, eozinofilik fazda olduğunu

nu destekler niteliktedir.

Olgumuzda gördüğümüz lezyonlara benzer olarak (Resim 2,3), CSS'de sık karşılaşılan radyolojik bulgular gezici ve geçici yama tarzında pulmoner infiltratlar ve kavitesiz multipl nodüler lezyonlardır. Seyrek olarak bronşiyal duvar kalınlaşmaları, retikülonodüler lezyonlar ve plevral effüzyon görülür [3,7,12]. Bu lezyonlar hastalığın her üç fazında da görülebilir. Oysa nekrotizan vaskülit ve granülom ile karakterli histolojik bulgular daha çok vaskülitik fazda görülmektedir [7].

CSS'nin histolojik bulguları doku eozinofilik infiltrasyonu, nekrotizan vaskülit ve ekstrasvasküler granülomdur. Diğer vaskülitlerde de benzer bulgular görüldüğünden, klinik tablo desteklemedikçe bu bulgular CSS için spesifik değildir ve her üçünün birlikte bulunma oranı oldukça düşüktür [2,3,13,14,15]. Nitekim Lanham ve ark., 37 hastalık bir seride doku biyopsisi ile nekrotizan vaskülit %70, dokuda eozinofilik infiltrasyonu %57, ekstrasvasküler granülomu %38 ve her üçünün birlikteliğini %13 olarak rapor etmişlerdir [2]. Olgumuzda akciğer dışı organ tutulumu yoktu. Kör biyopsinin yararı olmadığından [2], diğer organlardan biyopsi yapılmadı. Yaptığımız TBB'de, eozinofil infiltrasyonu dışında diğer histolojik bulgular görülmedi.

CSS'nin nedeni bilinmemesine karşın, sendromu tetikleyen birçok faktörün olduğuna ilişkin yayınlar vardır [2,3,5,6]. Guillemin ve ark., geriye dönük olarak inceledikleri 80 CSS'li hastadan 30'unda sendromun nüksüne yol açan potansiyel faktörleri (desensitizasyon [14 olgu], kortikosteroidin ani kesilmesi [8 olgu], aşılama [4 olgu] ve novabainin lomber infiltrasyonu, plasental Ig intravenöz verilimi, taze çimenle temas, triptofan tüketimi [1'er olguda]) belirlemişlerdir [2]. Orriols ve ark., saf kokain içiminin tetiklediği CSS'li bir olgu bildirmişlerdir [5]. Hubner ve ark. makrolide bağlı bir CSS olgusunu bir yıl ara ile iki farklı dergide yayınlamışlardır [6,16]. Tüm yazarlar CSS'li bu olgularda potansiyel suçlu faktörlerin tekrarlanan antijenik stimülasyon ile vaskülit gelişimini tetiklediği üzerinde durmuşlardır.

Her ne kadar klaritromisinin lökositoklastik vaskülit ile ilişkisi üzerine olgu sunumları varsa da [17,18], Hubner ve arkadaşlarının sundukları makrolide bağlı bir olgu dışında başka yayına rastlamadık. Bu yazarlar azitromisin aldıktan sonra kliniği bozulan CSS'li bir olgunun [6] bir yıl sonra roksitromisin aldığı da benzer bir klinik tablonun ortaya çıktığını belirtmişlerdir [16]. Bizim olgumuzda da farklı zamanlarda verilen klaritromisinden sonra hastanın klinik ve radyolojik bulgularında bozulma mevcuttu. Biz bu olayın rastlantısal olamayacağını ve yazarların görüşlerine paralel olarak [2,3], olgumuzda muhtemelen klaritromisine bağlı tekrarlayan antijenik stimülasyonlar nedeniyle eozinofillerin ve eozinofilik

doku yıkım ürünlerinin artması sonucu hastanın kliniğinin ağırlaştığını (dolayısıyla klaritromisinin tetikleyici bir faktör olabileceğini) düşünüyoruz. Ancak, klaritromisinin hangi mekanizma ile antijenik stimülasyonlara yol açtığı konusunun açıklığa kavuşturulması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Doğanavşargil E. Sistemik Vaskülitler. İn: Eds; Gümüşiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji, Deniz matbaası, İstanbul.1999; s:371-408
2. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al.CSS: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.
3. Lanham JE, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the CSS. *Medicine* (Baltimore). 1984;63:65-81.
4. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. İn: Fishman AP. Fishman's Pulmoner Disease and Disorders. McGraw-Hill Company, New York 1998;1133-50.
5. Orriols R, Munoz X, Ferrer J, et al. Cocaine-induced CS vasculitis. *Eur Respir J*. 1996;9:175-77.
6. Hubner C, Dietz A, et al. Macrolide-induced CSS in a patient with atopy. *Lancet* 1997;350:563.
7. Choi YH, Im Je, Han BK, et al. Thoracic manifestation of CSS. *Chest* 2000; 117:117-24.
8. Chumbley LC; Harrison EG, Dermee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (CSS) : Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1997; 52:477-84.
9. Leavitt RY, Fauci As. Pulmonary Vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:149-66.
10. Fulk RJ, Jennette J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic and crescentic glomerulonephritis. *N,Engl J Med* 1988;318: 1651-57.
11. Schmitt WH, Gross WL.Vasculitis in the seriously ill patient: Diagnostic approaches and therapeutic options in ANCA- associated vasculitis. *Kidney Intern* 1998;53(suppl):5-39-44.
12. Worthy SA, Müller NL, Hansell DM, Flower CDR. Churg Strauss Syndrome: The spectrum of pulmonary CT finding in 17 patients. *AJR* 1988;170:297-300.
13. Scnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhof K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10 : 2738-43.
14. Erk M, Yurdakul S, Türker H, et al. Sistemik vaskülitlerde akciğer tutulması. *Solunum* 1987;12:504-513.
15. Çımrın A, Akkoçlu A, Gin M, ve ark. Allerjik anjiitis ve granülomatosis (Churg-Strauss Sendromu) Bir olgu nedeniyle. *Solunum* 1987;12: 514-23.
16. Dietz A, Hubner C, Andrassy K. Macrolide antibiotic-induced vasculitis (CSS). *Laringorhinootologie (abst)* 1998;7:111-7.
17. Gavura SR, Nusinowitz S. Leukocytoclastic vasculitis associated with claritromycin. *Ann Pharmacother* 1998;32:543-545.
18. de Vega T, Blanco S, Lopez, et al. Claritromycin- induced leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 1993;12:563-letter.