

# Churg-Strauss Sendromu

Erdoğan Çetinkaya, Gülşah Şafak, Nur Ürer, Levent Karasulu, Sebahattin Sert,  
Nurdan Kalkan, Sedat Altın

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Churg-Strauss sendromu; astım, periferik kanda eozinofili, eozinofilik doku infiltrasyonu ve nekrotizan vaskülit ile karakterize, sistemik bir hastalıktır. Nadir görülen hastalık olması nedeniyle kliniğimizde tanı konulan bir olgu sunuyoruz. Olgumuz, 28 yaşında bir erkek hastaydı, beş yıldan beri astım, son altı aydır genel yakınmaları vardı. Fizik muayenesinde solunum sisteminde bilateral ekspiratuar ronküsler dışında patolojik bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografide sinüzal taşikardi ve ventriküler ekstrasistoller gözlemlendi. Laboratuvar bulgularında eritrosit sedimentasyon hızında artma, lökositoz, eozinofili, karaciğer enzimlerinde ve total IgE'de yükselme, romatoid faktör ve p-ANCA pozitifliği mevcuttu. Solunum fonksiyon testlerinde hem restriktif hem de obstrüktif tipte ventilasyon bozukluğu saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ üst lob posterior segmentte subplevral bölgede ve orta lobda homojen olmayan parankimal konsolidasyon alanları görüldü. Bronkoalveoler lavajda %42 oranında eozinofili vardı. Elektromiyografide mononöritis multipleks ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular saptandı. Tanı, Amerikan Romatoloji Derneği'nin ölçütleriyle ve açık akciğer biyopsisindeki histopatolojik bulgularla konuldu. Kortikosteroid ve siklofosamid ile tedavi edildi. Tedaviyle klinik bulgular ve laboratuvar bulguları normale döndü.

Anahtar sözcükler: Churg-Strauss sendromu, eozinofili, bronkoalveoler lavaj, mononöritis multipleks, p-ANCA

*Toraks Dergisi, 2004;5(1):57-61*

### ABSTRACT

#### Churg Strauss Syndrome

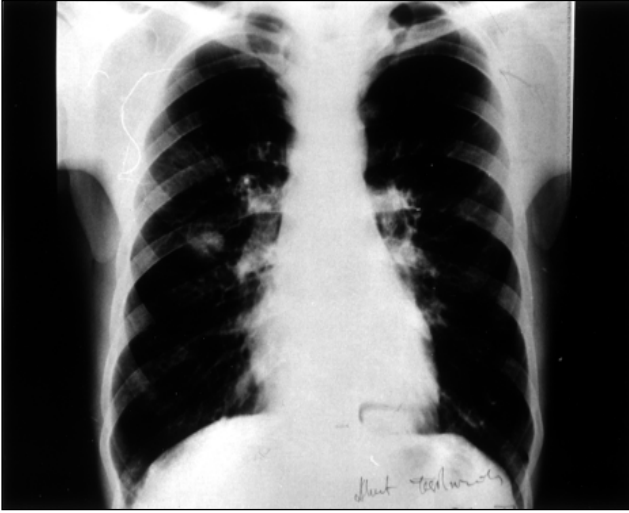
Churg Strauss Syndrome (CSS) is an uncommon systemic disease characterized by asthma, peripheral eosinophilia, eosinophilic tissue infiltration, necrotizing vasculitis. We present a patient with the diagnosis of the CSS. A 28-year-old male patient presented with asthma suggesting symptoms for 5 years, in addition to general symptoms for 6 months. Physical examination was normal except bilateral expiratory rhonchi. Electrocardiogram revealed sinus tachycardia and ventricular extrasystoles. Laboratory examination showed high erythrocyte sedimentation rate and liver enzymes, peripheral leukocytosis, eosinophilia, high total immunoglobulin E. Rheumatoid factor and p-ANCA were found to be positive in serum. Pulmonary function test disclosed restrictive and obstructive ventilatory defect. Computerized tomography of the thorax showed non-homogenous parenchymal consolidation in the posterior segment of the right upper lobe and patchy consolidation in the middle lobe. Forty-two percent of the cells were eosinophils in the bronchoalveolar lavage fluid. Electromyography suggested mononeuritis multiplex. The diagnosis was made according to American Rheumatology Committee's criteria and pathology of the lung biopsy obtained via thoracotomy. Corticosteroids and cyclophosphamide were administered. The clinical and laboratory parameters of the disease returned normal after therapy.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, eosinophil, bronchoalveolar lavage, mononeuritis multiplex, p-ANCA

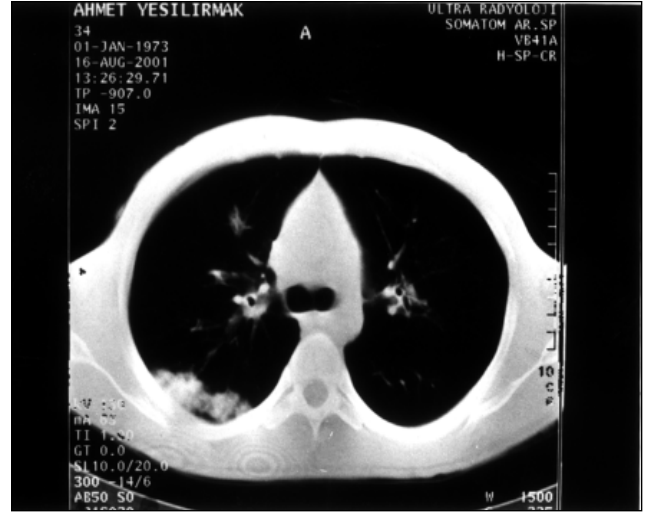
Yazışma Adresi: Dr. Erdoğan Çetinkaya  
Cevahir Kuru Sitesi H Blok D: 20  
Merter, İstanbul  
Tel : (0212) 664 17 00  
Faks : (0212) 547 72 87  
E-posta: ecetinkaya@superonline.com

### GİRİŞ

Churg-Strauss sendromu (Allerjik granülomatozis ve anjiit); astım, ateş, periferik kanda eozinofili, eozinofilik doku infiltrasyonu, küçük ve orta çaptaki damarların nekroti-



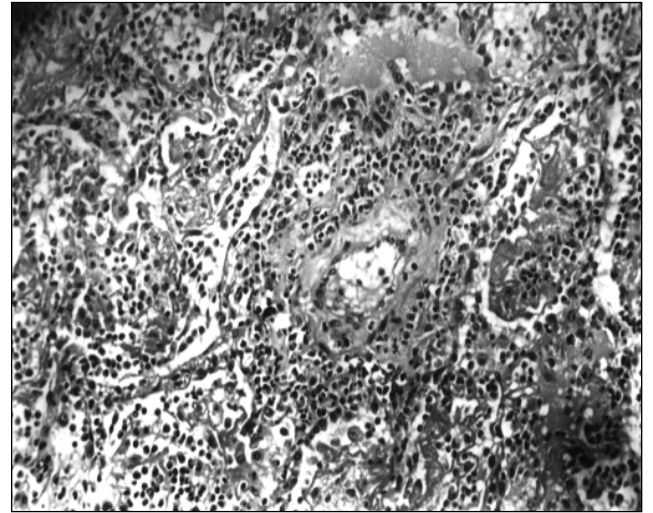
**Resim 1.** Olgunun PA akciğer grafisi: Sağ üst zonda periferde, yer yer nodüler dansiteler de içeren homojen olmayan infiltrasyon ve 3. ön kota süperpoze 1x1.5 cm boyutlarında nodül.



**Resim 2.** Olgunun bilgisayarlı toraks tomografisi; sağ üst lob posterior ve orta lob medial segmentlerde infiltrasyon.



**Resim 3.** Alveollerde ve interstisyel alanlarda difüz eozinofilik infiltrasyon (HE,x100).



**Resim 4.** Alveollerde yoğun eozinofilik infiltrasyon, orta çaptaki arterin tüm katmanlarında eozinofillerin eşlik ettiği inflamasyon (HE, x200).

zan, granülatöz inflamasyonu ile karakterize, sistemik bir hastalıktır [1]. Akciğer tutulumu bütün vakalarda mevcuttur. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte yıllık insidansı 2.4/1 000 000 olarak tahmin edilmektedir [2]. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle kliniğimizde tanı konulan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

A. Y. 28 yaşındaki erkek hastamızın 5 yıldan beri aralıklı öksürük, hırıltı, nefes darlığı yakınmaları vardı. Son altı aydan beri de bu yakınmalarına halsizlik, iştahsızlık, zayıflama ve balgam çıkarma eklenmişti. Beş yıl içerisinde gittiği çeşitli hekimlerce bronş astımı tanısı konularak immünote-

rapi, teofilin,  $\beta$ -2 mimetikler, antihistaminikler ve zaman zaman da oral ya da paraneural steroid tedavileri verilmişti, ayrıca son 15 günden beri de montelukast kullanıyordu. Sigara, alkol gibi alışkanlıkları yoktu. Öyküsünde appendektomi ve hemoroid operasyonu vardı. Soy geçmişinde belirgin özellik yoktu.

Fizik muayenesinde: Genel durum iyi, bilinç açık, koopereydi. Solunum dakika sayısı: 24/dk, Nb:72/dk, T.A: 105/60 mmHg, Solunum sisteminde her iki hemitoraksta yaygın ekspiratuar ronkuslar duyuluyordu. Batın muayenesinde palpasyonda bilateral lomber bölgelerde hassasiyeti vardı. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hı-

zı 83 mm/saatte, CRP 192 mg/L idi. Hemogramında eritrosit  $4920000/\text{mm}^3$ , Hb 14 gr/dl, Hct %40.6, lökosit  $26500/\text{mm}^3$ , trombosit  $391000/\text{mm}^3$  ve total eozinofil sayısı  $7488/\text{mm}^3$  bulundu. Periferik formülünde lenfosit %11, granülosit %74 eozinofil %15 idi. Total serum IgE 6636 Ku/L bulundu. Biyokimyasal incelemeler ALT (95 U/l) yüksekliği dışında normaldi. Protein elektroforezinde albümin 3.9 g/dl (%57.2),  $\alpha$ -1 0.1 g/dl (%2.1),  $\alpha$ -2 0.9 g/dl (%13.6),  $\beta$  1.0 g/dl (%14.4),  $\gamma$  0.9 g/dl (%12.8) idi. Hepatit belirteçleri HbsAg (-), HCV(-) ve HIV(-) bulundu. Kanama ve pıhtılaşma testleri normaldi. Romatoid faktör: 1220 IU/ml, p-ANCA 8.5 U/l değerlerinde pozitif. Tüberkülin deri testi 15 mm bulundu.

Üç kez yapılan gaita incelemesinde parazit görülmedi. Solunum fonksiyon testlerinde hem restriktif hem de obstrüktif tipte ventilasyon bozukluğu vardı. Difüzyon kapasitesi artmıştı (%43.8 ml/dk/mmHg'dan %136'ya). Arter kan gazları normal sınırlardaydı.

Olgunun radyolojik bulgularında PA akciğer grafisinde sağ üst ve kısmen orta zonda, periferik yerleşimli, kenarları parankinden net olarak ayrılamayan homojen olmayan yoğunluk artışı ve 3. ön kota süperpoze  $1 \times 1.5$  boyutlarında nodüler dansite izlendi (Resim 1). Bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal fizyolojik büyüklükte solid lenf nodülleri, sağ üst lob posterior segmentte subplevral lobda homojen olmayan parankimal konsolidasyon alanları, orta lobda yama tarzında parankimal konsolidasyon alanı, sağ üst lob, orta lob ve bilateral alt lob bazal segmentlerde peribronşiyal kalınlaşmalar ve yer yer parankimal retikülasyon, lingula ve bilateral alt lob postero bazal segment bölgelerinde plevral nodüller görüldü (Resim 2). Paranasal sinüs tomografisinde bilateral maksiller sinüslerde yer yer polipoid görünümde mukozal hipertrofi ve seviyelenme gösteren sıvı koleksiyonlar, sfenoid sinüste seviyelenme gösteren minimum sıvı koleksiyonu, bilateral frontal ve etmoidal sellülerde sıvı kolleksiyonu, *septum nasi inferior* bölümünde açıklığı sağa bakan deviasyon saptandı. Batın ultrasonografisi her iki böbrek toplayıcı sistemlerinde hafif genişleme dışında normaldi. Ekokardiyografisi normal sınırlardaydı.

Yapılan bronkoskopisinde larinks, trakea, karina ve her iki bronş sistemi açık ve normaldi. Bronkoalveoler lavaj (BAL) yapıldı. BAL incelemesinde toplam hücre sayısı  $14000/\text{mm}^3$  olup formülünde %42 oranında eozinofili ( $5880/\text{mm}^3$ ) saptandı. Lenfosit subgrupları normal sınırlardaydı. Lavaj sitopatolojisinde malign hücre görülmedi.

Elektromiyografik inceleme sol tibial sinirde ağır, sağ tibial ve median sinirlerde parsiyel akson kaybına yol açan ve sağ muskulokutenau sinirin motor liflerini etkileyip parsiyel akson kaybına yol açan lezyon varlığı göstermekteydi. Bu bulgular mononöritis multipleks ile uyumlu bulundu.

Olgumuzun açık akciğer biyopsisinde difüz interstisyel ve intraalveoler eozinofillerden zengin iltihap hücrelerinden oluşan infiltrasyon mevcuttu. Bazı alveollerde iltihabi zeminde eozinofilik fibrinoid materyal gözlenmekteydi. Bunların yanında orta boy arter ve venlerde perivasküler ve tüm duvar boyunca eozinofillerden zengin vaskülit, bazı damar yapılarında nekrobiyotik değişiklikler gözlemlendi. Bulgular allerjik granülomatozis ve anjiitit ile uyumlu bulundu (Resim 3,4).

Klinik izlem; hastamızın kliniğinde astım semptomları ve radyolojisinde yamalı infiltrasyonlar bulunması nedeniyle öncelikli olarak eozinofilik akciğer hastalığı düşünüldü. Gaita, parazit ve parazit yumurtası incelemesi yönünden negatif. Periferik formülünde eozinofili vardı ve total IgE>1000, total eozinofil sayısı  $>1500/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeydi. Bu sonuçlar üzerine bakılan p-ANCA pozitif bulundu. BAL'da eozinofilik alveolit saptandı. Hasta serviste yattığı süre içerisinde adale ve eklem ağrılarının gelişmesi üzerine istenen elektromiyografik incelemesinde mononöritis multipleks ile uyumlu bulgular saptandı. Hastanın kesin tanısı için açık akciğer biyopsisi yapıldı. Açık akciğer biyopsisinde allerjik granülomatozis ve anjiitit ile uyumlu histopatolojik bulgular saptandı. Taşikardi ve ekstrasistolollerinin olması nedeniyle prednol 1 gr (3 gün) ve siklofosamid 1 gr tedavi uygulandı. Daha sonra 1 mg/kg/gün steroid (gittikçe azaltılarak) ve ayda bir 1 gr siklofosamidle tedaviye devam edildi. Tedaviyle klinik bulguları tamamen geriledi, periferik eozinofili kayboldu, total IgE, ESR ve CRP değerleri normale döndü. Halen düşük doz steroid ve ayda bir 1 gr siklofosamidle tedavisi devam ediyor.

## TARTIŞMA

Churg-Strauss Sendromu (Allerjik granülomatozis ve anjiitit) ilk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından astım, ateş, periferik eozinofili ve birçok organı tutan vaskülit varlığıyla tanımlanmıştır. *Poliarteritis nodosa*'dan astım, eozinofili ve granülopatosiz varlığıyla ayrılmaktadır. Churg ve Strauss bu hastalığı allerjik granülomatozis ve anjiitit olarak adlandırmışlardır. Fakat genel olarak Churg Strauss sendromu olarak bilinir [3]. Daha sonra Lanham ve arkadaşları hastalığın (astım, eozinofil  $>1500/\text{mm}^3$ , iki ya da daha fazla ekstrapulmoner bölgeyi tutan vaskülit şeklinde) tanısal ölçütlerini belirlemişlerdir [4-5].

Hastalık herhangi bir yaşta görülebilir fakat en sık 38-50 yaşlarındaki hastalarda ortaya çıkar [6-7]. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır [7]. Hastalık aylarla yıllar arasında değişen bir süre subakut seyir gösterir. Hastalığın üç ayrı klinik evresi tanımlanmıştır. Bunlar prodromal, eozinofilik ve vaskülitik evrelerdir. Prodromal evre allerjik hastalıkla ka-

rakterizedir [5]. CSS'nin solunum sistemi yakınmalarının çoğu hastalığın prodromal ve eozinofilik evresinde ortaya çıkmaktadır. Bütün hastalarda hastalığın seyri esnasında astım izlenir. Sinüzit, rinit ve polipozisi içeren üst hava yolu allerjik evre hastaların %75'inde görülür. Astım ve üst hava yolu hastalığı genellikle uzun sürelidir ve semptomların kontrolü için sıklıkla steroid (sistemik ya da inhaler) tedavisi gerektirir. Şiddetli allerjik rinit, sinüzit, ilaç duyarlılığı ve astım, CSS tanısı konulduğunda hastalarda genellikle 8-10 yıldan beri vardır. Bu süre 30 yıla kadar da uzayabilmektedir. Eozinofilik evre yüksek periferik kan eozinofilisi ve birçok organ-da (en sık akciğerler, GIS ve deri) eozinofilik doku infiltrasyonunun gelişmesiyle tanımlanır [5]. Hastalığın vaskülitik evresi geliştiğinde ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi genel semptomlar gelişir ve astım semptomlarında şiddetlenme ile kendini gösterir [4]. Desensitizasyon, aşı, enfeksiyon ve ilaçlar vaskülitik evrenin gelişmesi için tetikleyici faktörler olabilir [8]. Birkaç olguda lökotrien antagonistlerinin kullanımıyla ilişkili olgular bildirilmiştir. Lökotrien antagonistlerinin CSS'nin gelişmesinde özgül rollerinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir [9]. Klaritromisin'in de hastalığı tetikleyen faktörler arasında olduğu düşünülmektedir [10].

Solunum fonksiyon testlerinde, vaskülitik evrede DLCO'da azalmayla birlikte obstrüktif ya da restriktif tipte ventilasyon bozukluğu saptanabilir [4]. Alveoler hemoraji varlığında DLCO'da artma beklenir.

Olguların 2/3'ünde akciğer grafileri ve Toraks BT'lerinde geçici, gezici, non-lober, non-segmental ve herhangi bir bölgede olabilen ve sıklıkla periferik yerleşimli, buzlu cam manzarasından alveolar opasitelere kadar değişen yoğunlukta pulmoner infiltratlar saptanır. Olguların %30'una yakınında plöritik ağrıyla birlikte plevral efüzyon gelişir. Hiler lenfadenopati bulunabilir, nadiren de akciğer grafisi normal olabilir [1].

Kardiyak bulgular, genellikle hastalığın vaskülitik evresinde ortaya çıkar ve morbiditenin ve mortalitenin ana sebebidir [1-5]. Nörolojik bulgulardan mono ya da polinöropati (çoğunlukla mononöritis multipleks), vakaların %69-75'inde görülür. Santral sinir sistemi belirtileri hastaların yaklaşık 2/3'ünde ortaya çıkar ve kraniyal sinir tutulumu (özellikle optik sinir), subaraknoid kanama ve serebral infarkt gelişebilir [4].

Olgularda gezici poliartralji, miyalji, temporal arterit gibi romatolojik bulgular görülebilir [4]. Sendromun laboratuvar bulgularında, tüm olgularda periferik eozinofili görülür. Astımın steroidle tedavi edilmesiyle periferik eozinofili baskılanabilir. Total IgE seviyesi yükselmiştir. (500-1000 U/ml) ve hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Çoğu hastada normokromik, normositik anemi ve orta derecede

yükselmiş sedimantasyon hızı saptanır [4]. Hastaların %50 kadarında düşük titrede romatoid faktör pozitifliği saptanır ve hastaların %50-70'inde ANCA özellikle de p-ANCA (perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor, antimiyo-peroksidaz antikor) pozitif saptanır [2].

Bronkoalveolar lavajda eozinofil oranında artma saptanır. Bu doku eozinofilisinin göstergesi olarak tanımlanır [11].

Olgumuzun öyküsünde immünoterapi yapılmış olmasına rağmen bunun tetikleyici faktör olduğu kuşkuludur. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki artış alveoler hemorajinin göstergesi ya da laboratuvar hatası olabilir. Astım semptomlarının yanı sıra, radyolojisinde de yamalı infiltrasyon bulunan olgular nadir görülen bu sendrom açısından daha fazla irdelenmelidir.

CSS'nin tanısı için, Amerikan Romatoloji Derneği'nin 1990 yılında oluşturduğu tanı ölçütleri geçerlidir: 1) astım, 2) %10'dan daha fazla periferik eozinofili 3) mono ya da poliartropati 4) gezici ya da geçici pulmoner infiltrasyon 5) paranasal sinüs anormallliği 6) doku biyopsisinde ekstrasvasküler eozinofiliden oluşmaktadır. Yukarıdaki ölçütlerden 4'ünün bulunması durumunda %85 duyarlılık ve %99.7 özgüllükle hastalığın tanısı konulabilmektedir [12]. Açık akciğer biyopsisi ise tanıda altın standarttır [6]. Amerikan Romatoloji Derneği ölçütlerinden beşinin varlığı ve açık akciğer biyopsisinde görülen histopatolojik bulgularla olgumuzun kesin tanısı konuldu.

Hastalık tedavi edilmediğinde prognozu kötüdür. Vaskülitik evrenin başlangıcından sonraki 3 ay içerisinde tedavi yapılmadığında hastaların %50'si yaşamını yitirmektedir [7]. Miyokard tutulumu ve ciddi gastrointestinal sistem tutulumu anlamlı olarak kötü prognoz işaretidir [13].

Tedavide ana ilaç kortikosteroidlerdir. Ağır hastalıkta steroid tedavisi yetersiz kalıyorsa ya da hastalık yüksek doz kortikosteroidlerle kontrol edilebiliyorsa kortikosteroidlere bağımsızlığı baskılayıcı ilaç eklenebilir. Steroid tedavisiyle klinik yakınmalarda çarpıcı düzelme görülür. Prednizon 40-60 mg ile tedaviye başlanır, yakınmalar kontrol altına alındıktan sonra doz azaltılarak tedavi 1 yıla tamamlanır [7-13]. Hastamızda kardiyak tutulum bulguları da olduğundan kortikosteroid ve siklofosfamidle tedaviye başlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzeldi. Halen izlenmekte ve tedavisi devam etmekte ve herhangi bir yakınması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Cordier JF. Pulmonary vasculitis. In: Interstitial Lung Diseases. Eds Olivieri D, duBois RM. Monograph of European Respiratory. 2000;14: 226-243.
2. Lynch III JP and Leatherman JW. Alveolar hemorrhage. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Third Edition Eds. Fishman AP, Eli-

- as JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. New York, McGraw-Hill 1998;1193-1210.
3. Goetzl EJ., Luce JM. Eosinophilic Lung Diseases. In: Textbook of Respiratory Medicine. Third Edition. Eds: Murray J F, Nadel J A. W.B. Philadelphia, Saunders Company, 2000;1757-73.
  4. Rochester CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Third Edition. Eds. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. New York , McGraw-Hill Company, 1998;1142-1144.
  5. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Huges GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia:a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome *Medicine* 1984;63:65-81.
  6. Allen JN, Davis WB: Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1423-38.
  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. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999;54:535 51.
  9. Green R, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-26.
  10. Çildağ O, Polatlı M, Karadağ F ve ark.ları. Churg Strauss Sendromu: Klaritromisin tetikleyici faktör mü? *Toraks Dergisi* 2000;3:56-66.
  11. Wallaert B, Gosset P, Prin L, Bart F, Marquette CH, Tonnel AB. Bronchoalveolar lavage in allergic granulomatosis and angiitis. *Eur Respir J* 1993;6:413-17.
  12. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
  13. Guillevin 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.