

## BRONŞİAL ASTIMI OLAN BİR OLGUDA MONONÖRİTİS MULTİPLEKS GELİŞİMİ: CHURG- STRAUSS SENDROMU\*

Yahya ÇELİK, Güneş KIZILTAN,  
Adnan YALDIRAN, Büge ÖZ

**Background.-** Churg-Strauss syndrome is a rare disorder, and is characterized by association of bronchial asthma with disseminated vasculitis, eosinophilia, and extravascular granulomas.

**Observation.-** We describe a 35 year old female patient in whom necrotising cutaneous lesions, arthralgia, and symptoms due to multiple peripheral nerve involvement developed during the treatment of bronchial asthma. The diagnosis of Churg-Strauss syndrome was confirmed histopathologically. The clinical and laboratory features of the syndrome, differential diagnosis, and treatment options are discussed.

Çelik Y, Kızıltan G, Yaldıran A, Öz B. Development of mononeuritis multiplex in a patient with bronchial asthma: Churg-Strauss syndrome. Cerrahpaşa J Med 2000; 31; 113-117.

**A**llerjik anjiitis ve granülomatosis ilk kez 1951'de Churg ve Strauss tarafından tarif edildiği için bu hekimlerin anısına Churg-Strauss sendromu (CSS) olarak anılmaktadır. Detaylı epidemiyolojik analizlerin olmamasıyla birlikte nadir görülen, küçük ve orta büyüklükteki arterler, kapillerler, ven ve venülleri tutan, akciğerler başta olmak üzere multipl organların etkilendiği sistemik, nekrotizan özel-

likte bir vaskülitir.<sup>1</sup> Mayo Klinik Nöroloji bölümünde 25 yıllık bir süreç içinde CSS tanısı konup takip edilen 30 hastadan oluşan ve 1977'de yayımlanan bir hasta serisinde 25 yıllık bir dönemde CSS tanısı konan 30 olgunun,<sup>2</sup> 1974-1992 yılları arasındaki dönemi inceleyen bir başka hasta serisinde ise CSS kriterlerine uyan 47 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bazı çalışmalarda Poliarteritis Nodosa (PAN) ve Wegener Granülomatosisi gibi nekrotizan vaskülitik sendromlarla birlikte aynı seri içinde değerlendirilen CSS tanısı için 1990'da Amerikan Romatoloji Derneği tarafından bildirilen 6 kriterden 4 veya daha fazlasının olması şart koşulmaktadır. Bu kriterler bronşial astım, tam kan sayımında eozinofil oranının %10 veya üzerinde olması, multipl mononeuropati veya polinöropati, akciğer grafisinde pulmoner infiltratların görülmesi, paranazal sinüs patolojisi, ve biyopsi ile damar cidarı dışında eozinofilinin gösterilmesi olarak özetlenmiştir.<sup>4</sup>

### OLGU

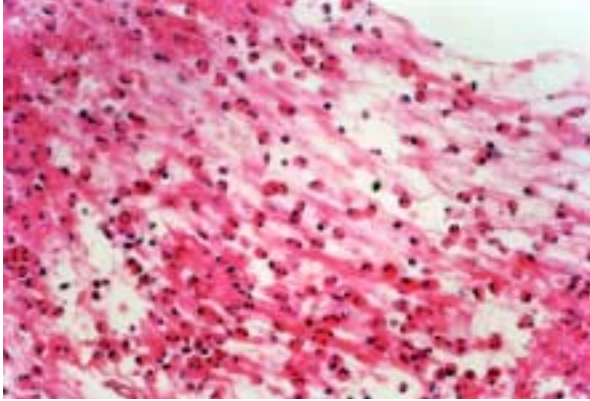
35 yaşında Tekirdağ'da yaşayan evli, iki çocuk sahibi kadın hasta; bir yıldan beri bronşial astım tanısı ile izlenen ve  $\beta$ -2 semptomimetik ajanlarla yakınmaları kontrol altında iken son iki aydan beri yakınmalarının arttığı bildirilen hastanın son doğumunu 3.5 ay önce problemsiz olarak yaptığı öğrenildi. Hasta 1.5 ay önce geçirdiği bir üst solunum yolu infeksiyonu sonrası gelişen solunum zorluğu, sağ göz kapağında şişme ve morarma, sağ bakışı sırasında özellikle belirginleşen çift görme, sağ el 4. ve 5. parmaklarında uyuşma, kasılma ve kuvvetsizlik, el parmakları eklemlerinde kızarıklık ve ağrı, her iki ayağında kızarıklık, ayak tabanlarında, ayak parmaklarında ve ayak ön yüzünde uyuşma, ayak ve ayak parmaklarında güçsüzlük yakınmaları ile başvurdu.

Yapılan fizik muayenesinde sağda konjunktivit ve palpebral ödem, her iki alt ekstremitede cilt ve cilt altında, eritem ve ö-

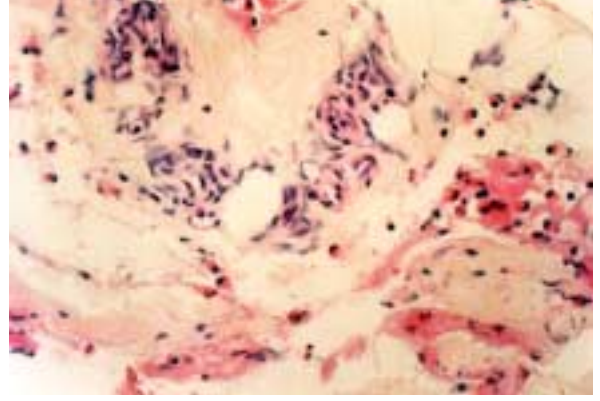
\* *Anahtar Kelimeler:* Churg-Strauss Sendromu, Mononöritis multiplex; *Key Words:* Churg-Strauss Syndrome, Mononeuritis multiplex; *Alındığı Tarih:* 29 Haziran 1999; Dr. Yahya Çelik, Dr. Güneş Kızıltan: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; Dr. Adnan Yaldıran: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Dr. Büge Öz: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Y. Çelik, Kocasinan Mah. Prof Dr Muammer Aksoy Cad. No: 70, D6, 22030, Kutlutaş, Edirne.

e-posta: yahya.celik@starting-point.com

http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s2/002o2.htm



Şekil 1. Eozinofil polimorflardan zengin, nötrofil polimorfları da içeren iltihabi hücreler ve eritrositlerden oluşan fibrin eksüdasyonu (HE X 400).



Şekil 2. Çizgili kasa komşu yağ dokusunda eozinofil polimorflardan zengin iltihabi hücre infiltrasyonu ve ekstravaze eritrositler (HE X 400).

dem tespit edildi. Nörolojik muayenesinde sol nervus abducens paralizisi, sağda ulnar sinir paralizisi ve bununla ilişkili deformite, solda düşük ayak oluşturacak derecede ağır asimetrik bilateral peroneal sinir paralizisi, bilateral aşıl refleksi kaybı tespit edildi.

Laboratuvar bulguları aşağıdaki gibiydi; beyaz küre sayımı eozinofil oranı %34 olmak üzere 14.600/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon: 45 mm / saat, romatoid faktör: +++++, CRP: ++, IgE: 3.64 mg / dl (Normal: 14-55), IgA: 1.1mg/dl (Normal: 0.03-0.11), antinükleer ve anti-Sm antikorları: (-), ANCA: (-); karaciğer, böbrek, ve tiroid fonksiyonları, protein elektroforezi, elektrolit düzeyleri normal; HbsAg:(-), VDRL: (-), ve brusella antikorları normal sınırlarda bulundu. Prednizolon ile tedaviye başlandıktan bir hafta sonra beyaz küre sayımı 10.000/mm<sup>3</sup>, eozinofil oranı %38, sedimentasyon 13 mm/saat bulundu.

Direkt akciğer grafisinde akciğerlerde patolojik bulgu görülmedi. Paranasal sinüs grafisi normal idi. Toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi incelemelerinde sırasıyla hafif derecede perikardial efüzyon ve hepatomegali tespit edildi. Elektromiyografide sağ ulnar sinir duysal yanıtı alınmamış, sağ ulnar sinir ve iki yanlı fibular ve tibial sinir M yanıt amplitüdü düşük elde edilmiş, iki yanlı fibular ve tibial sinir ile sağ ulnar sinirde ağır akson hasarı bulguları saptanmıştı.

Peroneal sinir trasesine uyan bölgeden yapılan ve sinir dokusunun da incelenmesi amaçlanan biyopsi materyalinde elde edilebilen

cilt ve çizgili kas dokusuna komşu yağ dokusu ve fasyada yoğun eozinofil polimorflardan oluşan hücre infiltrasyonu tespit edildi (Şekil 1 ve 2).

Bronşial astım, multipl mononöropati, karakteristik cilt lezyonları, eozinofili, biyopside eozinofilik infiltrasyonun görülmesi bulgularına dayanılarak Churg-Strauss sendromu tanısı ile prednisolon 1.5 mg/kg/gün ile tedaviye başlandı. Haftalar içinde cilt lezyonları, konjunktivit ve soldaki nervus abducens paralizisi geçti; sağda ulnar ve iki taraflı tibial ve fibular sinir paralizileri geriledi.

Tedavinin birinci ayından itibaren prednizolon dozu tedrici olarak azaltılarak günün ortasına geçildi. Klinik tabloda alevlenme olmaması üzerine yedinci aydan itibaren gün aşırı 30 mg/gün deflazakort tedavisine geçildi ve hasta belirtilerin alevlenmesi veya yeni yakınmalarının ortaya çıkması halinde önceden başvurmak koşuluyla 6 ay aralarla kontrole çağırıldı.

Tedavinin birinci yılı sonunda tüm günlük gereksinimlerini yardımsız karşılayabilir hale gelen hastanın muayenesinde sağda hafif derecede ulnar sinir disfonksiyonu ve interosseus kas atrofisi, kas gücünün sağ ayak dorsifleksiyonunda ancak yerçekimini yenebilecek (+g), sol ayakta ise hafif derecede dirence karşı gelebilecek (-3) derecede olduğu bilateral peroneal sinir paralizisi, ayak parmakları dorsifleksiyonunda paralizisi mevcut idi. Tedavinin birinci yılından itibaren deflazakort dozu tedricen azaltılarak tedaviyi kesme sürecine geçildi.

## TARTIŞMA

CSS etyolojisi tam olarak bilinmeyen ancak damar duvarında immun globulin ve komplemanın, damar dışında granülomlarda fibrinojenin bulunduğu, IgE düzeyinin yüksek olabildiği bir vaskülitik sendromdur.<sup>4,5</sup> CSS'da görülen patolojik değişiklikler öncelikle küçük ve orta büyüklükteki arterler, kapillerler, ven ve venülleri etkiler.

Vaskülit ve granülomlar klasik Poliarteritis Nodosa'dan farklı olarak öncelikle akciğerleri etkiler; cilt, ve periferik sinir sisteminin yanı sıra kardiovasküler sistem, böbrekler, karaciğer, dalak, lenf düğümleri, ve gastrointestinal sistem de etkilenebilir. Patolojik değişiklikler inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu fibrinoid nekrozdan Periarteritis Nodosa'da (PAN) görülene benzer perivasküler fibroz ve intimal proliferasyona dek değişik özelliklerde görülebilmektedir. Karakteristik histopatolojik değişiklik dokular ve damar duvarlarındaki granülatöz reaksiyonlar ve eozinofilik infiltrasyondur. PAN'dan farklı olarak küçük ve orta çaplı müküler arterlerin yanı sıra kapillerler, venler, ve venüllerde de patolojik değişiklikler görülür.<sup>6,7</sup> Periferik sinirlerde epinöral vasküler inflamasyona yol açabilir.

Hastalığın ateş halsizlik, iştahsızlık, ve kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtilerinin yanı sıra daha özgün olan özellikleri ile üç faz ayrılmıştır. Prodromal dönem yıllarca (10 yıldan fazla) sürebilir ve rinit, polipozis ve astmanın allerjik belirtilerinden oluşur. İkinci dönem eozinofilik gastroenterit, idiopatik kronik eozinofilik pnömoni veya basit pulmoner eozinofili (Löfller Sendromu) gibi hem periferik kanda, hem de dokuda eozinofili ile kendini gösterir. Üçüncü faz sistemik vaskülitir. Vakaların %20'sinden daha fazlasında bu fazlar aynı anda ortaya çıkabilir. Deri bulguları hastaların 2/3'ünde görülmektedir. Subkutan nodüller en sık

görülen deri bulgularıdır. Peteşi, purpura veya deri infarktları görülebilir. Mononöritis multipleks şeklinde periferik sinir sistemi etkilenmesi hastaların çoğunluğunda bulunur. Klinik belirti veren kardiyak tutulum hastaların 1/3'ünde görülür ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Abdominal semptomlar vakaların küçük bir oranında görülmektedir. Renal tutulum bazı vaka serilerinde sık bazılarında ise seyrek olarak bildirilmiştir. Poliartralji ve artrit nadirdir. Nadiren kornea ülserasyonu, veya nöbet gibi santoral sinir sistemi tutulumu olabilir.<sup>3,8</sup>

Karakteristik klinik özelliklerinin yanı sıra CSS'nun laboratuvar bulgularının başında eozinofili gelmektedir. Hastaların yaklaşık  $\geq 80\%$ 'inde eozinofil sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$  seviyesindedir. Anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı artışı, etkilenen organlar ile ilgili hastalığa özgün olmayan laboratuvar bulguları klasik PAN ile benzerlik gösterir. Akciğer grafisinde pulmoner infiltratların görülmesi öndegelen bulgular arasındadır ve hastalığın tanı kriterleri arasında yer alır. Antinötrofilik sitoplazmik antikorlardan (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-ANCA*) immünofloresan mikroskopi tekniği ile çekirdek ve çekirdek çevresinde boyanmanın görülmesi ile karakterize p-ANCA CSS'da pozitif bulunabilir. Sitoplazmada diffüz granüler boyanmaya yolaçan c-ANCA ise özellikle Wegener granülomatozu tanısında önemlidir.

PAN ve sistemik vaskülitlerin birden çoğunun özelliklerini taşıyan "*Polyangiitis overlap* - örtüşme sendromu" olgularında da pozitif olabilen p-ANCA ve klasik ANCA yüksekliği 1998'de yayınlanan bir CSS hasta serisinde sırasıyla 3/16 ve 4/16 olarak bildirilmiştir.<sup>9</sup> Çevresel sinir sistemi tutulumu evresinde nörolojik açıdan değerlendirilen olgunun gerek tanı kriterleri arasında yer alan akciğer grafisinde pulmoner infiltratların görülmemesi, gerekse ANCA yüksekliğinin olmaması 1990'da Amerika Romatoloji Derneği tarafın-

dan CSS tanısı için bildirilen 6 klasik kriterin 4 veya daha fazlasının olması gerektiği göz önüne alındığında CSS tanısını dışlatmıyor idi. Giriş kısmında belirttiğimiz bu kriterler içinde yer alan çevresel sinir sistemi tutulumu,<sup>4,6,7,10</sup> sunduğumuz olgunun tanısında anahtar rol üstlenmiş idi. Hastanın yakın geçmişinde ortaya çıkan bronşial astım, multipl mononöropati ile birlikte görülen deri lezyonları, eozinofili, ve son olarak yapılan patolojik inceleme tanıyı kesinleştirdi.

PAN, Wegener Granülomatozu, ve CSS gibi nekrotizan vaskülitik sendromlarla birlikte nekrotizan anjiopatik nöropati görülmektedir.<sup>7,10</sup> Nekrotizan anjiopatik nöropatinin nedeninin sinirleri besleyen vasa nervorumların oklüzyonu sonucu sinir liflerinin hasarı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>10,11</sup> Ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekli hastalıklar içinde önde gelen PAN'da en sık müskuloskeletal sistem (% 64) olmak üzere sırasıyla böbrekler %60, periferik sinir sistemi % 51, gastrointestinal sistem % 44, deri bulguları %43, kardiyak (koroner arterit, myokard infarktüsü) %36, genitouriner sistem %25, ve merkezi sinir sistemi %23 oranlarında etkilenme görülmektedir.<sup>6</sup> PAN'da CSS'den farklı olarak eozinofilik doku infiltrasyonları bulunmamaktadır. CSS'nin PAN'dan bir diğer farklı yönü ciddi astım atakları ve pulmoner infiltratların bulunmasıdır. Klasik PAN'a klinik olarak çok benzeyen, ancak glomerülonefrit ve pulmoner kapilleritisin çok daha yüksek oranda klinik tabloya eklendiği Mikroskopik Polianjiitis olgularında da eozinofil oranı yüksekliği görülmektedir. Ayrıca Mikroskopik Polianjiitis olgularında PAN'a göre daha yüksek oranda p-ANCA pozitifliği saptanmaktadır. Wegener Granülomatozu esas olarak üst ve alt solunum yollarının granülomatöz vaskülit ve nekrotizan glomerulonefrit ile karakterizedir. Tipik Wegener Granülomatozunda olgularının %90'ında c-ANCA pozitif bulunmektedir.

Yukarıda tanımı ve ayırıcı tanısı sunulan sendromun inflamatuvar belirtilerini kontrol altına almak için glukokortikoidler; eğer yeterli sonuç alınmaz ise ilave olarak, veya kortikosteroidler ile ilgili ciddi yan etkiler belirir ise tek başına siklofosamid, metotreksat, veya azatioprin gibi sitostatik ajanlar kullanılmaktadır.<sup>6,12</sup> Tedavinin ilk aşamasında gün içinde bölünmüş dozlar halinde 1-1.5 mg/kg/gün<sup>6,13</sup> veya nörolojik belirtilerin şiddetli olduğu olgularda intravenöz yol ile 1 gm/gün prednizolon kullanılması<sup>12,13</sup> önerilmektedir. Biz olgumuzda tedaviye bölünmüş dozlar halinde 1.5 mg/kg/gün prednizolon ile başladık ve birinci ay sonunda dozu azaltıp güneşirisi tek doz uygulamasına, yedinci aydan itibaren ise yine güneşirisi yaklaşık 0.3 mg/kg prednizolon'a eşdeğer 30 mg deflazakort kullanımına geçtik. 32 hastalık bir seride<sup>2</sup> tedavi edilen CSS tanısı konmuş hastalarda bir yıllık yaşam süresi olasılığı %90, 5 yıllık yaşam süresi olasılığı %62 olarak bildirilmiştir. Bu seride en önemli ölüm nedeni myokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği olarak bildirilmiştir. Diğer ölüm nedenleri arasında astım krizi, salmonella septisemisi, rüptüre anevrizma, böbrek yetmezliği, pnömoni ve ince barsak infarktüsü olarak tespit edilmiştir. Aynı tedavi yöntemlerinin uygulandığı PAN ve Mikroskopik Polianjiitis ile karşılaştırıldığında CSS'da steroid tedavisine erken dönemde alınan yanıt genellikle daha iyi olmakta, tedavi protokolüne sitotoksik ilaç ilave edilmesine daha nadiren gerek duyulmaktadır. 29 hastadan oluşan bir seride yalnızca iki hastada prednizolon yeterli olmamış ve sitotoksik ilaç ilave edilmesi gerekmiştir.<sup>3</sup> Bizim sunduğumuz olguda da yalnızca kortikosteroid tedavi ile hastalık kontrol altına alınabildi ve tedavinin birinci yılında hasta yardımsız tüm kişisel günlük gereksinimlerini ve ev işlerini yapabilir hale geldi.

Astma, mononöritis multipleks, eozino-

fili, biyopsi bulgularına dayanılarak CSS tanısı konulan hastamızda da olduğu gibi bazen sistemik bir hastalığın tanısı nöropati gibi bir sinir sistemi tutulumu tablosu ilave olduğunda konulabilmektedir.

### ÖZET

Nadir görülen Churg-Strauss sendromu bronşial astım ile birlikte sistemik vaskülit gelişmesi, eozinofili, ve ekstrasvasküler granülomlar ile karakterizedir. Bu olgu sunumunda 35 yaşında olan bir hanım hastada astım tedavisi sırasında ortaya çıkan nekrotizan deri lezyonları, artıralji, ve multipl periferik sinir tutulumu ile ilişkili belirti ve bulgular ile karakterize bir klinik tablo ortaya konulmaktadır. Churg-Strauss Sendromu tanısı biyopsi ile histopatolojik olarak desteklenen hastamız bağlamında bu sendromun ayırıcı tanısı ve tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Michel BA. Classification of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 3-8.
2. Chumbley LC, Harrison EG Jr, De Reme RA. Churg Strauss syndrome: Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477.
3. Sehgal M, Swanson JW, DeReme RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss Syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 337-341.
4. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lightfoot RW JR, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome. *Arth Rheum* 1993; 33: 1094-1100.
5. Dycken CH, Winkelman RK. The Churg Strauss granuloma: Cutaneous, necrotizing, palisading granuloma in vasculitis syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 576.
6. Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14. Baskı. McGraw Hill, 1998: Elektronik Media; 319. Bölüm.
7. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badkey E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Arth Rheum* 1990; 37: 1798-1803
8. Conn DL, Mc Duffie FC, Holley KE, Schroeter AL. Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:511-518.
9. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, Klinkenborg A, Reinhold Keller E, Gross WL. Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arth Rheum* 1998; 41: 445-452.
10. Dyck PJ, Conn DL, Okazaki H. Necrotizing Angiopathic Neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 461-475.
11. Moore PM, John BH, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Int Med* 1985; 102: 102-114.
12. Mac Fayden R, Tron V, Keshmiri M, Road JD. Allergic angitis of Churg and Strauss Syndrome-Response to pulse methylprednisolone. *Chest* 1987; 91: 629-631.
13. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic Neuropathy. *Neurol Clin N Am* 1992; 10: 774-777.