

# Astımlı Bir Hastada Geç Dönemde Ortaya Çıkan, Anca İlişkili Nekrotizan Vaskülitin Neden Olduğu Kresentik Glomerülonefritin Başarılı Tedavisi

## Successful Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis Associated with Anca Related Necrotizing Vasculitis Developed in a Patient With Asthma at Later Course

Melek YALÇIN\*, Cüneyt AKGÖL\*\*, Taner BAŞTÜRK\*\*, Mustafa SEVİNÇ\*\*, Yener KOÇ\*\*, Elbis AHBAP\*\*, Tamer SAKACI\*\*, Tuncay ŞAHUTOĞLU\*\*, Mehmet Yavuz GÜRLER\*, Abdulkadir ÜNSAL\*\*

\* Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

\*\* Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği

### ÖZET

Churg-Strauss sendromu ANCA ilişkili vaskülitler arasında en seyrek görülen, sistemik, nekrotizan bir vaskülit türüdür.

Amerikan Romatoloji Cemiyetinin sınıflandırma kriterlerine göre astım, eozinofili (>%10), pulmoner infiltratlar, mono-polinöropati, paranasal sinüs anormallikleri, biyopside ekstrasvasküler eozinofiller görülmesi kriterlerinden en az dördünü karşılayan hastalara Churg-Strauss sendromu tanısı konmaktadır.

Akciğer tutulumunda klinik olarak astım, geçici pulmoner infiltratlar gözlenir. Vaskülit lökotrien antagonistlerine sekonder gelişebileceği için astım tanısı ile mevcut tedaviyi kullanan hastaların tanısında güçlük yaşanabilir.

Böbrek tutulumunda nadiren kresentik glomerülonefrit gelişir. Tedavisinde immunsupresif ajanlar kullanılır.

Olgumuzda, montelukast kullanılmaya başlanan, hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde ortaya çıkan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen Churg-Strauss sendromlu hastadan bahsedilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** anti-nötrofil sitoplazmik antikor-ilişkili vaskülit, lökotrien antagonistleri, akut böbrek hasarı

### SUMMARY

Churg-Strauss syndrome is a systemic, necrotizing vasculitis and it is the least common one among ANCA associated vasculitis.

The American Collage of Rheumatology classification criteria, patients having at least four of the following criteria including asthma, eosinophilia (>10%), pulmonary infiltrates, mono-polyneuropathy, paranasal sinus abnormalities, extravascular eosinophils in biopsy specimens can be diagnosed as Churg-Strauss syndrome.

Asthma, and migrating pulmonary infiltrates are seen in pulmonary involvement. Leukotriene receptor antagonists may also induce secondary vasculitis. Therefore, diagnosis of Churg-Strauss syndrome in patients with asthma who are on treatment of such drugs is a challenge.

Crescentic glomerulonephritis is seen rarely in cases with renal involvement, and it is treated with immunosuppressive agents. In this case report, we presented a patient with Churg-Strauss syndrome developed concomitant to montelukast treatment for asthma, and presented as rapidly progressive glomerulonephritis which was treated successfully.

**Key words:** anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, leukotriene antagonists, acute kidney injury

### GİRİŞ

Churg-Strauss sendromu (CSS), astım, geçici pulmoner infiltratlar, hipereozinofili ve sistemik vaskülit

karakterize sistemik bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. Eozinofilik vaskülit, akciğer, kalp, cilt, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini de içeren birçok organı tutabilir <sup>(2)</sup>. Patolojik tanısının 3 temel histolojik özelliği ekstra-

Alındığı tarih: 14.07.2014

Kabul tarihi: 22.09.2014

Yazışma adresi: Doç. Dr. Yener Koç, Devlet Yolu, Ankara Cad. 102-104 34752 İstanbul

e-posta: tanerbast@yahoo.com

vasküler granülom, doku eozinofilisi ve nekrotizan vaskülitir. Allerji ve anjitis hastalığın iki ana bileşenidir. American Romatoloji Cemiyeti 1990 yılında CSS için sınıflandırma kriterleri tanımlamıştır. Astım, eozinofili (>%10), pulmoner infiltratlar, monopolinöropati, paranasal sinüs anormallikleri, biyopsi-de ekstrasvasküler eozinofiller kriterlerden en az dördünü karşılayan hastalara CSS tanısı konmaktadır<sup>(3)</sup>. Kriterlerin hassasiyeti %85, özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır<sup>(3)</sup>.

Astım tedavisi ile ilişkili CSS ilk olarak 1998 yılında zafirlukast kullanan bir hastada tanımlanmıştır<sup>(4)</sup>. Daha sonraki yıllarda panlukast ve montelukast hatta çeşitli inhaler steroidler ile de ilişkili sendrom tanımlanmıştır<sup>(5-7)</sup>. Biz burada montelukast kullanımı sırasında gelişmiş olan bir CSS olgu sunacağız.

## OLGU

Altı yıldır göğüs hastalıkları polikliniğinde astım nedeniyle takipli, 56 yaşındaki kadın hasta salbutamol, flutikazon inhaler tedavisi almakta iken, mevcut tedavisine 2 yıl önce montelukast eklenmiş. Düzenli takip altında olmayan, uzun süredir tetkik yaptırmadığını belirten hasta yeni başlayan genel durum bozukluğu, idrar renginde koyulaşma yakınması ile acil servise başvurduğunda üre, kreatinin yüksekliği saptanınca akut böbrek yetmezliği öntanısı ile hospitalize edildi. Fizik muayenede her iki hemitoraksta yaygın wheezing ve ral dışında özellik saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit  $17.8 \times 10^9/L$ , eozinofil  $8.6 \times 10^9/L$ , periferik yaymada %44 eozinofil hakimiyeti, hemoglobin 8,9 g/dl, MCV 85 fl, sedimentasyon 103 mm/saat, üre 116 mg/dl, kreatinin 4.46 mg/dl, idrar sedimentinde eritrosit +++, protein +++; 24 saatlik idrar proteini 1128 mg/gün, hepatit serolojisi negatif saptandı. Fundoskopik incelemede vaskülitik patoloji izlenmedi. Solunum fonkiyon testinde FEV1/FVC %78 saptanınca ağır obstrüksiyon lehine değerlendirildi. Inhaler ipratropium bromür ve budesonid tedavisi başlandı. Üriner ultrasonografide sağ böbrek 122x37 mm, sol böbrek 129x43 mm; parankim kalınlıkları tabii; parankim ekojenitesi evre 1 artmış idi. ANA negatif (1/100), C3:145 mg/dL (85-200 mg/dL), C4:16 mg/dL (15-50 mg/dL), PR3 ANCA: negatif, MPO ANCA: pozitif saptanan, akut böbrek yetmezliği ve aktif idrar sedimenti bulunan hastaya ANCA ilişkili vaskülitte bağlı hızlı ilerleyen glomerülonefrit

düşünümlere renal biyopsi yapıldı. Nekrotizan ve kresentik glomerülonefrit saptandı. İmmunfloresan boyanmasında immün birikim saptanmadı. Ig G/A/M /C1q/C3/ kappa/lambda negatifti.

CSS akciğer tutulumu açısından çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide her iki akciğer bazalde minimal sekel fibrotik değişikliklere eşlik eden, solda daha belirgin olmak üzere bilateral kistik bronşiektazi alanları; paranasal sinüs tomografisinde ise her iki ethmoid sinüste yaygın enflamatuvar opasifikasyonlar, frontal ve maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşmalar izlendi. Sağ kolda uyuşma yakınması olan hastanın servikal diskopati açısından servikal MR'ı çekildi. Osteofit formasyonları, C3-C4 ve C4-C5 vertebra seviyesinde C6 köküne basıda bulunan protrüzyon alanları görüldü. Polinöropati açısından yapılan elektromyografi distal asimetric polinöropati ile uyumluydu. Hastaya ACR kriterlerine göre astım, polinöropati, eozinofili ve paranasal sinüs anormallikleri olması nedeniyle p-ANCA pozitif vaskülit tanısı kondu. Montelukast tedavisi kesildi. 1 gr pulse steroid 3 gün ardından idame oral steroid ve immunsupresif (siklofosamid 500 mg/ay) tedavi başlandı. Beşinci doz siklofosamid sonrasında üre: 55 mg/dl, kreatinin:1.53 mg/dl, 24 saatlik idrarda protein 453 mg/gün idi.

## TARTIŞMA

Olgumuzda astım tedavisi ile izlenen hastada, montelukast kullanımı sırasında gelişen ANCA pozitif vaskülit tanısı söz edilmektedir. Akut böbrek yetmezliği saptandıktan sonra yapılan biyopside nekrotizan vaskülit saptanmış; immunsupresif tedavi ile yanıt alınmıştır. Hastamız CSS oldukça nadir görüldüğü, böbrek tutulumu olduğu, başarılı şekilde tedavi edildiği için ve etiopatogeneizde lökotrien reseptör antagonistlerinin (LRA) rolünün tartışılabilmesi için sunulmaya değer bulunmuştur.

Churg-Strauss Sendromu sıklıkla akciğer, cilt ve sinirleri tutan küçük ve orta boy damarların vaskülitidir. Sıklıkla ANCA pozitifliği (%40-60) bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Üç ANCA ilişkili vaskülit içerisinde (Churg Strauss sendromu, Wegener Granülomatozu, mikroskopik PAN) en az görülenidir. Genel popülasyonda sıklığının milyonda 2.4-6.8 olduğu tahmin edilmektedir<sup>(8)</sup>. Ortalama tanı yaşı 40 iken, herhangi bir cin-

siyet üstünlüğü bildirilmemiştir.

CSS tanısı; hastalığın astım ve allerjik rinit ile birlikteliği nedeniyle sıklıkla zordur. Astımın kendisinin de sinüzit; mukus tıkaçı, atelektazi, intermittan enfeksiyonlar nedeni ile pulmoner infiltratlar yapabilmesi ve steroid bağımlı olması nedeniyle abdominal iç organlar, kalp, sinir sistemi gibi respiratuar sistem dışı bulgular ortaya çıkana kadar tanı konamayabilir <sup>(1)</sup>.

Hastalığın başlangıcından aşı, desensitizasyon, makrolid, karbamazepin, kinin, LRA4-7, inhale korikosteroidler <sup>(9)</sup>, omalizumab-monoklonal Ig E antikor <sup>(10)</sup> gibi ilaçlar sorumlu tutulmuştur.

CSS-LRA ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Lökotrien reseptör antagonistlerinin CSS'na yol açmasında başlıca dört mekanizma öne sürülmüştür <sup>(11)</sup>: steroid bağımlı astımı bulunan olgularda LRA tedaviye eklendikten sonra sağlanan iyilik hâli nedeni ile steroidin tedricen azaltılması sonucu subklinik formdaki CSS, açıkça olarak kendini gösterebilir. Diğer bir mekanizma ise tanı konul(a)mamış CSS'lu olgulara kötüleşen semptomlar nedeni ile tedaviye LRA eklenmesi; LRA iyileşmeyi sağlamayamadığında da CSS'unun akla gelmesidir. Üçüncü mekanizma, LRA grubuna karşı gelişen allerjik reaksiyon sonucu CSS gelişebileceğini öne sürmektedir. Son mekanizma ise LRA'ların lökotrien C4, D4, E4'e karşı etkili; eozinofiller ve nötrofiller için kemoattractan olan lökotrien B4'e karşı etkisiz olması sonucunda CSS gelişebileceğini savunur. Ancak, bir lökotrien B4 inhibitörü olan zileuton kullanımı sonrası da ortaya çıkan CSS bildirildiği için son teori fazla kabul görmemektedir.

CSS ile ilgili yapılan çalışmalarda, renal tutulum sıklığı %15-30 arasında saptanmıştır <sup>(12)</sup>. Çoğu hastada izole proteinüri, mikroskopik hematüri olmasına rağmen, nadiren hızlı ilerleyen glomerulonefrit bağıli akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Nefrotik sendrom nadiren bildirilmiştir <sup>(13,14)</sup>. Ağır olgularda renal biyopsi nekrotizan glomerulonefriti göstermiştir. Glomerulonefriti olan tüm hastalarda anti nötrofil antikor pozitifliği mevcuttur <sup>(2,12)</sup>. Sistemik hipertansiyon renal tutulumlu hastaların yaklaşık %10-30 unu etkilemekle birlikte bu durum merkezi sinir sistemi tutulumu ya da glukokortikoid tedavisinin bir komplikasyonu olabilir.

Olgumuz, CSS kriterlerini karşılamaktadır. Altı yıl astım tanısı ile izlenen, son 2 yılda tedavisine LRA eklenen hastamızın CSS ortaya çıkmadan önce inhaler steroid dozunda değişiklik yapılmamıştır. Bu yüzden CSS etiopatogenezinde rol oynayan faktörü belirlemek güçtür. Yukarıda belirtilen olası nedenlerden montelukasta karşı allerjik reaksiyona bağıli CSS gelişmiş olabilir, ancak uzun süredir LRA kullanıyor olması ilaca bağıli allerjik reaksiyon ihtimalini azaltmaktadır. Literatürde ilaca bağıli geliştiği bildirilen olgularda montelukast veya diğer LRA grubu ilaçlar tedaviye yakın zamanda eklenmiş; steroid dozu değiştirilmemiş ya da azaltılmıştır <sup>(15,16)</sup>. Ancak, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yan etki bildirim sisteminde (AERS) aracılığı ile yapılan, LRA ile CSS arasındaki nedenselliğin araştırıldığı çalışmada, LRA kullanırken CSS gelişen hastaların %44'ünü uzun süreli veya LRA başlanmadan 1 ay önce steroid kullanım öyküsü bulunmayan veya hiç steroid kullanmamış olan stabil astım grubu oluşturmaktadır <sup>(17)</sup>. Aynı çalışmada LRA kullanımı sonrası CSS gelişim süresi 3-1340 gün arasında değişmiştir. Tüm veriler gözönünde bulundurulduğunda, olgumuzda CSS'nun kesin olarak montelukasta bağıli geliştiğini söylemek oldukça güçtür. Kanıtlanmamış olsa da, etiolojik ajan olma ihtimaligözönünde bulundurulurken montelukast, CSS tanısından hemen sonra kesilmiştir.

Özetle, astım tanısı ile izlenen, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma gelişen hastalarda CSS düşünülmelidir. Astıma yönelik, uzun süredir aynı tedaviyi kullanmakta olan hastalarda CSS geliştiğinde etiolojide ilaçların rolü net olmasa da surgulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Gross WL.** Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(1):11-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200201000-00003>
2. **Sinico RA, Bottero P.** Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(3):355-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2009.02.004>
3. **Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, et al.** The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1094-100. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330806>
4. **Tuggey JM, Hosker HSR.** Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55(9):805-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.9.805>
5. **Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake**

- R, Barker A, et al.** Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117(3):708-13.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.3.708>
6. **Vilena V, Hidalgo R, Sotelo MT, Martin-Escribano P.** Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 2000;15(3):626.  
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15.33.x>
7. **Honsinger RW.** Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *J Am Med Assoc* 1998;279(24):455-7.
8. **Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG.** Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):414-9.  
[http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0)
9. **Le Gall C, Pham S, Vignes S, Garcia G, Nunes H, et al.** Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J* 2000;15(5):978-81.  
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15e29.x>
10. **Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L.** Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136(2):507-18.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2990>
11. **Deanna L McDanel and Barbara A Muller.** The linkage between Churg-Strauss syndrome and leukotriene receptor antagonists: fact or fiction? *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(2):125-40.  
<http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.1.2.125.62913>
12. **Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, et al.** Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *American J of Kidney Dis* 2006;47(5):770-9.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.01.026>
13. **Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, et al.** Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(1):17-28.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003>
14. **Park SY, Chang JH, Kim HW, Kim DK, Kim EY, et al.** A case of nephrotic syndrome in a patient with Churg-Strauss syndrome. *Rheumatology Int* 2010; 30(10):1385-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1081-6>
15. **Uyar M, Elbek O, Bakır K, Kibar Y, Bayram N, et al.** Churg-Strauss syndrome related to montelukast. *Tuberk Toraks* 2012;60(1):56-8.  
<http://dx.doi.org/10.5578/tt.2173>
16. **Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR.** Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008;63:883-8.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.093955>
17. **Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, et al.** Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax* 2010; 65(2):132-8.  
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.120972>