

Churg Strauss Sendromu ve Ayırıcı Tanısı: İki Olgu Sunumu

Abdullah ALTINTAŞ¹, Timuçin ÇİL¹, Orhan AYYILDIZ¹, Dede ŞİT², Ekrem MÜFTÜOĞLU¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Nefroloji Ana Bilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Churg Strauss sendromu (CSS) küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan, eozinofilden zengin granülomatoz inflamasyondur. Özellikle Hipereozinofilik sendromla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bu makalede kliniğimize eozinofili ve eozinofili ile ilişkili organ hasarları ile başvuran iki olgu sunumu yaptık. Faydalı olacağını umduğumuzdan özellikle klinik olarak benzer olan CSS ile Hipereozinofilik sendromun klinik özelliklerini ve ayırıcı tanılarını literatür taraması eşliğinde irdeledik.

Anahtar Kelimeler: Churg-Strauss Sendromu, Hipereozinofilik Sendrom, Eozinofili

ABSTRACT

Differential Diagnosis of Churg Strauss Syndrome: Two Cases Reports

Churg-Strauss syndrome (CSS) is characterized by necrotising, eosinophilic-rich granulomatous inflammation of small and medium vessels. Differential diagnosis with Hypereosinophilic syndrome is crucial. Herein, we presented two patients with eosinophilia and eosinophilia related organ damage and emphasize the clinical properties and differential diagnosis of CSS and Hypereosinophilic syndrome; which has many similarities.

Key Words: Churg-Strauss Syndrome, Hypereosinophilic Syndrome, Eosinophilia

GİRİŞ

Churg Strauss sendromu (CSS) küçük ve orta çaplı damarların nekrotizan, eozinofilden zengin granüloamatöz inflamasyonudur. Astım neredeyse tüm olguların değişmez bulgusudur. İlk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından tanımlanmıştır. Genel popülasyonda son derece nadir olarak milyonda 2.4-6.8 oranında gözlenirken, astım olguları incelendiğinde sıklığı artmaktadır. 1990 yılında Amerikan Romatoloji derneği tarafından belirlenen tanı kriterleri; 1-Astım, 2-Eozinofili >%10, 3-Nöropati; polinöropati veya mononöropati, 4-Pulmoner infiltratlar, 5-Paranasal sinüs anomalileri, 6-Biyopside ekstrasvasküler eozinofil infiltrasyonu şeklindedir. Bu 6 kriterin 4'ünün bulunması halinde CSS tanısı konur. Çeşitli serilerde değişmek üzere olguların yaklaşık yarısında anti-nötrofil stoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği tespit edilir. Nedeni bilinmemektedir. Fakat inhaler allerjenler başta olmak üzere makrolidler, zafirlukast, steroid kesilmesi, aşılama gibi pek çok tetikleyici ajan başlatıcı faktör olarak bildirilmiştir. Hipereozinofilik sendrom (HES) kliniğine benzer bir seri bulgu vardır. Kardiyak, nörolojik, gastrointestinal sistem, vasküler yapılar, paranasal sinüsler, böbrek ve hemen her orguda gözlenen akciğer tutulumu ile karşımıza çıkar. HES'te olduğu gibi kardiyak tutulum en önemli ölüm nedenidir. Seyrinde allerjik faz, eozinofilik faz ve vaskülitik faz olmak üzere 3 farklı dönem bildirilmiştir. Özellikle eozinofilik fazda HES ile ayırıcı tanı önemlidir. Her iki durumdada çeşitli organlarda hasar olmasına karşın CSS'de olguların neredeyse tamamında karşımıza çıkan astım tablosu ayırıcı tanı açısından çok önemlidir. HES'te klinik olarak çok geniş bir yelpaze olmasına rağmen kardiyak tutulum daha ön planda ortaya çıkarken, astım karakteristik olarak gözlenmez. Bazı CSS olgularında nadiren astım tablosu vaskülitik faz sonrasında geç başlangıçlı olabilir. Özellikle bu olgularda HES ile ayırıcı tanı zorluk arz etmektedir (1-4).

Bu makalede kliniğimize eozinofili ve eozinofili ile ilişkili organ hasarları ile başvuran iki olgu sunumu yaptık. Faydalı olacağını umduğumuzdan özellikle klinik olarak benzer olan CSS ile HES klinik özelliklerini ve ayırıcı tanıları literatür taraması eşliğinde irdeledik.

OLGU 1

44 yaşında bayan hasta 6 yıl önce bronşial astım tanısı almış. Dört ay önce ellerinde yaralar ve kaşıntı başlayan hastanın son bir aydır ellerinde uyuşma ve bacaklarında ağrı ortaya çıkmış. Bir ay önce üst GİS kanaması geçiren olgu, kanama sonrasında astım tanısı konduğundan beri devam ettiği steroid tedavisini kesmiş. Fizik muayenede; Her iki hemitoraksta yaygın wheeze, her iki elde ekstensör bölgede, el bileği çevresinde, diz kapaklarında üzeri kurutlu erode alanlar mevcuttu. Laboratuvar; WBC: 18200/mm³, Hgb: 13.8 g/dl, Htc:%39.1, Plt: 453000/mm³ bulundu. Periferik yaymada %50 eozinofil saptandı. Sedimentasyon: 35 mm/saat, Total IgE: 444 IU/ml, c-ANCA pozitif, p-ANCA negatifti. Batın ultrasonografisinde özellik yoktu. Akciğer grafisinde bazallerde bilateral buzlu cam görünümü mevcuttu. Solunum fonksiyon testlerinde; FEV₁:%59, FEV₁/FVC:%55 bulundu. Üst GİS endoskopisinde: Antrumda, pylora yakın bölgede yaklaşık 2 santim büyüklüğünde ülser izlendi. EMG:Polinöropati lehine değerlendirildi. Kriyoglobülin negatif bulundu. Cilt biyopsisi: Damar çevresinde daha yoğun olmak üzere eozinofil, polimorf nüveli lökosit, mononükleer iltihabi hücrelerden oluşan infiltrasyon izlendi. Mide biyopsisi: Mide mukoza örneklerinde mukoza altında yoğun eozinofil ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi.

OLGU 2

20 yaşında bayan hasta eforla ortaya çıkan nefes darlığı ve yaygın vücut ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık bir yıl önce ataklar halinde ayda 2-3 kez olan, ortalama 3-4 gün süren hırıltılı solunumun eşlik ettiği nefes darlığı şikayeti başlamış. Astım olduğu söylenerek inhaler steroid ve zafirlukast verilmiş. Tedaviden fayda gören hastanın şikayetleri azalmış. Yaklaşık bir ay önce tedavisini kendi isteğiyle terketikten sonra el eklemlerinde, vucutta yaygın ağrı şikayetleri ortaya çıkmış. Takiben her iki alt ekstremitede milimetrik boyutlu, deriden kabarık olmayan, basmakla solmayan lezyonlar, her iki elde ödem ortaya çıkmış. Ayrıca eforla ortaya çıkan nefes darlığı başlayan hasta kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenede; Bilateral alt ekstremitelerde yaygın, milimetrik boyutlu, deriden kabarık olmayan, basmakla solmayan lezyonlar ve her

iki elde ödem mevcuttu. Dinlemekle solunum sisteme ait muayene bulgusu yoktu. Laboratuvar; WBC: 20200/mm³, Htc: 34.7 mg/dl, Hgb: 10.7g/dl, Plt: 523.000 mm³, Sedimantasyon: 41 mm/saat, LDH: 263 U/L, Vitamin B12: 177 pg/ml, Total IgE: 961 IU/ml, p-ANCA negatif, c-ANCA negatif bulundu. Periferik yaymada %80 eozinofil saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda eozinofilik öncül hücreler artmıştı. Gayta parazit incelemesi üç kez negatif bulundu. Allerji testleri negatifti (food panel, köpek epiteli, süt, yumurta beyazı, buğday, yulaf, pirinç, peynir, tavuk et, domates, gluten, akarlar, ke-di-köpek tüyü, 12'li ot karışımı, hububat polenleri). Cilt biyopsisi: Kesitlerde çok katlı yassı epitel ile örtülü dokuda epitel altında yer yer fibrinoid nekroz alanları gösteren damarlar çevresinde, mononükleer hücre infiltrasyonu yanı sıra yoğun eozinofil infiltrasyonu izlendi. Ekokardiyografi: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 45 bulundu. Global hipokinezi ve hafif sol ventrikül disfonksiyonu saptandı. Solunum fonksiyon testlerinde: FVC: %56, FEV₁: %62, FEV₁/FVC: %96 bulundu. Batın, pelvik ve toraks tomografisi ve EMG normaldi. Olguya 60 mg/gün steroid başlandı.

TARTIŞMA

Akkiz eozinofili primer-klonal ve pek çok sekonder fenomene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hedef organ hasarı eozinofilinin spesifik nedenine bağlı olmaksızın orta (1.500/mm³) ve şiddetli (>5.000/mm³) eozinofilinin gözlemlendiği her durumda meydana gelebilir (5). CSS ve HES eozinofiliyle ilişkili organ hasarına neden olan hastalıklar arasında, klinik benzerlikleri açısından ayırıcı tanıda en önemli ve en fazla dikkate alınması gereken hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki klinikopatolojik antite de hedef organ hasarı açısından son derece benzer sonuçlarla karşılaşmaktayız. HES patogenezi son zamanlarda daha iyi anlaşılmış bu sayede primer-klonal eozinofilik hastalıkların tanı, sınıflandırma ve tedavisine yaklaşım değişmiştir. İdiopatik Hipereozinofilik sendromun (İHES) ilk olarak Chusid ve arkadaşları tarafından tanımlanan tanısallık kriterleri günümüzde de hala kullanılmaktadır (6). Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kronik eozinofilik lösemi ve İHES tanı kriterleri tekrar tanımlanmıştır:

1. Eozinofil sayısının 1500/ml veya daha fazla olması ve 6 aydan uzun süreli devam etmesi;
2. Eozinofili yapan klonal hastalıklar ve anormal T hücre popülasyonunda dahil olmak üzere sekonder nedenlerin ekarte edilmesi;
3. Organ tutulumunun bulgu ve semptomlarının olması şeklindedir.

DSÖ'nün önerisi klonalitenin ispatlandığı olguların kronik eozinofilik lösemi, geri kalan vakalarında İHES olarak tanımlanmasıdır (7). Kronik eozinofilik lösemi günümüzde atipik myeloproliferatif hastalıklar içinde sınıflandırılmaktadır (5). Myeloproliferatif Varyant HES (m-HES), hastalığın diğer myeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, artmış vitamin B12 düzeyleri, periferik kanda öncü myeloid prekürsörlerle karakterize agresif tabiatlı formudur. Kötü prognozlu, steroid tedavisine dirençlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla klonal m-HES patogenezi daha iyi anlaşılmış, en azından olguların bir kısmından sorumlu olan faktörün üç reseptör tirozin kinaz geninde aktivasyona neden olan mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (5,8). Çoğu olguda kriptik 4q12 interstisyel delesyonu, nadiren t(4;22) (q12;q11) kromozomal translokasyonu sonucu meydana gelen FIP1L1-PDGFRα füzyon geni FIP1L1-PDGFRα(F/P) füzyon proteinine neden olur. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren bu protein m-HES patogenezi hipereozinofiliden sorumludur. F/P füzyon proteininin neden olduğu olgularda kemik iliği biyopsisinde mast hücre artışı da gösterilmiştir. Mast hücre kökenli serum triptaz aktivitesinin F/P füzyon proteini gibi klonalitenin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. F/P pozitif olgular negatif olgulara göre daha kötü prognozlu, eozinofilik kalp hastalıklarına daha yatkın hastalardır. Kromozom 5q33 bölgesinde lokalize PDGFRB geninin 5.kromozomla ilişkili çeşitli mutasyonlar sonucu aktivasyonu belirgin eozinofili ve bazende monositozla karakterize atipik eozinofilik myeloproliferatif hastalıkların diğer bir nedenidir. Kromozom 8p11 bölgesinde lokalize FGRF1 geninin çeşitli kromozomal partnerlerle eşleşmesinde eozinofilik myeloproliferatif sendroma neden olmaktadır. Nedeni bilinmemekle birlikte olguların %90'dan fazlası erkektir. Klinik olarak heterojen bir tablo söz konusudur. Non spesifik klinik bulgulardan, tutulan organlara bağlı olarak, fatal seyirli olgulara kadar

değişen farklılıklar gösteren geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkar. Hipereozinofilik sendromun diğer bir subtipi ise lenfositik varyanttır. Lenfositik varyant Hipereozinofilik (L-HES) sendrom İL-5 gibi eozinofilopoietik sitokinleri sekrete eden indolent, benign klonal T hücre hastalığıdır. Olguların yaklaşık %25'ine neden olur. Th2 tipi sitokin profili söz konusudur. L-HES olgularında kütanöz bulgular; pruritis, ekzema, eritrodermi, anjiyoödem ve ürtiker hemen hemen tüm olgularda bildirilmiştir. Bazı olgular T hücreli lösemi veya lenfomalara dönüşebilir. Serum IgE ve IgM düzeyleri genellikle artmıştır (5,7-9). Eozinofili ve ilişkili organ hasarı olan olgularla karşılaşıldığında ilaç kullanımı, parazitolar açısından ayrıntılı anamnez ve tetkiklerden sonra, kemik iliği aspirasyonunun yapılması ve mastositozis açısından triptaz ve CD25 ile immünohistokimyasal ve immünofenotipik değerlendirme, konvansiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH ile de sırasıyla PDGFRB ve PDGFRA rearranjmanlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (5).

Bizim ilk olgumuzda, tanı kriterleri ve klinik olarak değerlendirildiğinde, CSS tanısı anamnez ve başvuru anındaki belirgin astım tablosu, ANCA pozitifliği, vaskülit, nöropatinin varlığıyla rahatlıkla konabiliyordu. İkinci olgumuzda ise tanı açısından bazı zorluklarla karşılaştık. Başvuru esnasında, anamnezde astım tanısı olmasına karşın dinleme bulguları astım bronşialeiyi desteklemiyordu. Yapılan ekokardiyografide kalp tutulumuna ait bulguların varlığı ve de eforla ortaya çıkan nefes darlığının olması bulguların HES kardiyak tutulumuyla ilişkili kalp yetmezliği tablosuna ait olduğunu ve astım tanısının yanlış olabileceğini düşündürdü. Bununla beraber olgunun ellerinde belirgin olan ödem HES kliniğinde gözlenen anjiyonörotik ödeme bağlı olabilirdi. Olguda ANCA negatifti. Total IgE CSS'de ve L-HES olgularında yüksek bulunabiliyordu. Ayrıca CSS ve HES için önerilen tanı kriterleri her iki klinik durumda kapsıyordu. Olgunun yapılan cilt biyopsisinde yer yer fibrinoid nekroz gösteren damarlar çevresinde, mononükleer hücre infiltrasyonu yanı sıra yoğun eozinofil infiltrasyonu izlendi. HES olgularında anjiyoödem, ürtiker, papulonodüler lezyonlar, mukozal ülserler, vezikülobüllöz lezyonlar gözlenebilmektedir. Olguların cilt biyopsilerinde vaskülit gözlenmeksizin eozinofillerin katıldığı perivasküler miks sellüler hücre infiltrasyonu gözlenir (1). Bizim olgumuzda ise cilt biyopsisinde yo-

ğun eozinofil infiltrasyonu ile birlikte fibrinoid nekroz gösteren damarlar mevcuttu. CSS'da da cilt biyopsilerinde küçük damarları tutan lökositoklastik vaskülit gözlenmektedir (10). HES ile CSS arasındaki en önemli klinik farklardan birisi de astım varlığıdır. HES kliniğinde astım tablosu karakteristik olarak yoktur (1). Değerlendirdiğimiz olguda başvuru esnasında astımın dinleme bulguları olmasına karşın yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1'de düşüklük saptandı. Ayrıca olgu inhaler steroid ve zafirlukast tedavisini yeni terk etmişti. Bu konuda literatür incelendiğinde CSS'nun astmatik hastalarda bazen steroid kesilmesini veya Lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımını takiben ortaya çıktığı görülmektedir (11-12). Ayrıca astmanın olmadığı, fakat nekrotizan vaskülitin varlığıyla tanı konan CSS olgusunda bildirilmiştir (13). Son olarak bizim irdelediğimiz her iki olguda da steroid tedavisine mükemmel ve hızlı yanıt söz konusuydu. Oysa özellikle m-HES için daha fazla geçerli olmak kaydıyla steroid rezistansı ile karşılaşılabilir (14).

Sonuç olarak faydalı olacağını umduğumuzdan, eozinofili ve eozinofili ile ilişkili organ hasarı ile kliniğimize başvuran iki olgu nedeniyle CSS ile benzer klinik özellikler taşıyan, HES patogeneziindeki yenilikleri ve iki hastalık arasında ayırıcı tanıda önemli olan bazı klinik özellikleri irdeledik. CSS ayırıcı tanısında HES'in önemini ve bazı olgularda ayırıcı tanıda zorluklarla karşılaşabileceğimizi vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Ackerman SJ, Butterfield JH. Eosinophilia, eosinophil-associated disease, chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndromes. In: Hematology Basic Principle and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 763-786.
2. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The churg strauss syndrome. J Am Soc Nephrol 10: 2048-2055, 1999.
3. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg strauss syndrome. The Lancet 361: 587-594, 2003.

4. Drage LA, Davis MDP, de Castro F, et al. Evidence for pathogenic involvement of eosinophils and neutrophils in Churg-Strauss syndrome. *J Am Acad Dermatol* 47: 209-216, 2002.
5. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 80:75-83, 2005.
6. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolf SM. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 54:1-27, 1975.
7. Valdenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFR α (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 18:734-742, 2004.
8. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 59:673-689, 2004.
9. Brito-Babapulle F. The eosinophil, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Hematol* 121:203-223, 2003.
10. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512-1523, 1997.
11. Frosi A, Foresi A, Bozzoni M, et al. Churg-Strauss syndrome and anti asthma therapy. *The Lancet* 353: 1102, 1999.
12. Solans R, Bosch JA, Selva A, et al. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 57:183-185, 2002.
13. Bagenstose SE, Bernstein DI, Bernstein IL. Churg-Strauss syndrome in the absence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* (Abstract book). February 2004;S130.
14. Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 107: 111-117, 1998.

Yazışma Adresi

Yard. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı
21280 DİYARBAKIR

e-mail:draaltintas@dicle.edu.tr

Tel: (0.412) 248 82 33

Faks: (0.412) 248 84 40