

Vaskülitik Nöropatinin Nadir Bir Nedeni: Churg-Strauss Sendromu

Uzm. Dr. İbrahim Aydođdu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Arş. Gör. Veli Çıtışlı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji ABD

Arş. Gör. Aysın Kısabay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Prof. Dr. Safiye Bilgin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Doç. Dr. Gökhan Keser
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD

Uzm. Dr. Sacit Şen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

İletişim:
Dr. İbrahim Aydođdu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
35100 Bornova; İZMİR

Tel-Fax: 0.232. 388 09 80
e-mail: iaydog@med.ege.edu.tr

* 34. Ulusal Nöroloji kongresi'nde (1998) sunulmuştur.

Vaskülitik Nöropatinin Nadir Bir Nedeni: Churg-Strauss Sendromu

ÖZET Churg-Strauss sendromu (CSS), astım, sinüzit, pulmoner infiltrasyon, hipereozinofili, periferik nöropati ile karakterize küçük çaplı damarları tutan nadir bir sistemik nekrotizan vaskülitir. Periferik

nöropati veya mononöritis multipleks CSS'nun en sık nörolojik bulgusudur ve bazen altta yatan hastalığın ilk ve tek manifestasyonu olabilir. Bu yazıda sistemik vaskülitin klinik bulguları yanında ana bulgu olarak ilerleyici ağır asimetrik polinöropati kliniği ile başvuran 48 yaşında bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Churg-Strauss sendromu, vaskülit, periferik nöropati, mononöritis multipleks

Vasculitic Neuropathy Caused by Churg-Strauss Syndrome

ABSTRACT Churg-Strauss syndrome (CSS) is a rare systemic necrotising vasculitis affecting small sized vessels characterised by asthma, sinusitis, pulmonary infiltrations, hypereosinophilia, and peripheral neuropathy. Peripheral neuropathy or mononeuritis multiplex is most common neurological feature of

CSS and sometimes may be the only manifestation of the underlying vasculitic disease. In this paper, we report a case of 48 years old patient who presenting progressive severe asymmetrical polyneuropathy as major feature of disease besides other clinical findings of systemic vasculitis.

Key Words: Churg-Strauss syndrome, vasculitis, peripheral neuropathy, mononeuritis multiplex.

GİRİŞ

Periferik nöropati, değişik vaskülitik sendromlarda sıklıkla rastlanır ve kimi zaman altta yatan sistemik vaskülitin başlangıç yada tek bulgusu olabilir. Vaskülitler, ana bulgusu kan damar duvarının inflamasyonu ve buna sekonder doku iskemisi olan bir grup hastalıktır (7,11,12). Churg-Strauss sendromu (CSS), astım, paranasal sinüs anormallikleri, pulmoner infiltrasyonlar, hipereozinofili, periferik nöropati ile karakterize ve vaskülitin değişik sistemik bulgularının eşlik ettiği, küçük çaplı damarları tutan nadir bir nekrotizan vaskülitir (10,13). İlk kez 1951 yılında Churg ve Strauss tarafından "allerjik granulomatozis ve anjitis" adıyla tanımlanmıştır. Sistemik vaskülitlerin yaklaşık % 10'nu oluşturur, genellikle 30-50 yaşları arasında görülür (10,13).

Periferik nöropati, CSS'nun en sık karşılaşılan nörolojik bulgusudur ve tanı kriterleri arasındadır. Nöropati çoğunlukla mononöropati multipleks şeklinde ortaya çıkar (10,11,13). Bu bildiride, ana bulgu olarak ilerleyici ağır periferik nöropati kliniği ile başvuran ve incelemeler sonucunda CSS tanısı alan bir olgu nadir görülmesi, nörolojik tutulumun sık ve başlangıç bulgusu olabilmesi,

erken tanı ve tedavinin önemi yönünden sunulmuştur.

OLGU

48 yaşında erkek olgu. Kol ve bacaklarında şiddetli ağrılar ve 4 yanlı güçsüzlük, ateş, öksürük ve halsizlik yakınması ile başvurdu. Yakınmaları başvuru tarihinden yaklaşık bir ay önce sol kolunda şiddetli ağrı ve elinde uyuşma ardından ortaya çıkan sol elde güçsüzlük (düşük el) ile başlamış. Sol elindeki güçsüzlük yakınması artarken, sağ bacakta ağrı ve ardından güçsüzlük ortaya çıkmış. Bu dönemde öksürük yakınmasına ateş ve halsizlik eklenmiş. Bu yakınmalarla yatırıldığı hastanede yapılan incelemelerde, kranial, torakal ve servikal MRG incelemelerinde anlamlı patoloji saptanmamış. İzlem sırasında sol bacakta da ağrı ile birlikte güçsüzlük ortaya çıkan olgu desteksiz yürüyemez hale gelmiş. Herhangi bir tanı almayan olgunun taburculuk sonrasında sağ elinde de güçsüzlük ortaya çıkmış. Olgunun özgeçmişinde 12 yıllık vitiligo, mevsimsel allerji öyküsü ve 5 ay önce tanı konulmuş sinüzit öyküsü

mevcuttu. Hipertansiyon, diabet, renal hastalık ve astım öyküsü yoktu.

Fizik bakı: Ateş yüksekliği, ağız içinde ve burunda ülsere ağırlı lezyonlar, öksürük ve balgam çıkarma ile ekstremitelerde distalde ödem saptandı.

Nörolojik bakı: Bilinç açık, koopere. Kranial sinir bakışı ve göz dibi olağandı. Distalde belirgin (distalde 0-1/5, proksimalde 2-3/5 düzeyinde) asimetrik kuadriparezi ve distal kaslarda atrofi mevcuttu. Parezi sol üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde daha belirgindi. Olgu ilk bakışında sağ el parmaklarını hareket ettirebilirken bir kaç gün sonra sağ eli plejik hale geldi. Tendon refleksleri alt ekstremitelerde alınamadı, üst ekstremitelerde ise biceps ve triceps azalmış olarak alındı. Duyu bakışında; el ve ayak bileklerine kadar anestezi-analjezi tanımlayan olgunun sol el tenar bölgede yüzeysel duyusunun korunduğu, her iki bacakta bilek üstünde periferik sinir alanına uyan anestezi-hipoestezi alanları yanında normal yüzeysel duyu alanlarının bulunduğu yamalı tarzda duyu kusuru saptandı. Vibrasyon ve pozisyon duyusu alınamadı. Patolojik refleks ve düzey veren duyu kusuru saptanmadı. İdrar ve gaita inkontinansı / retansiyonu yoktu.

Yardımcı incelemeler: Rutin kan incelemesinde; sedimentasyon yüksekliği (105 mm/h), kronik hastalık anemisi (Htc:33), lökositöz (13100/mm³) mevcuttu. Tekrarlanan hemogram ve periferik yaymalarda %26-36 oranında hipereozinofili saptandı. İdrar bakışında proteinüri (2.2 gr / 24 h), eritrositüri ve lökositüri mevcuttu. İdrar, kan ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Protein elektroforezinde albüminde azalma, globulinlerde artış, ılımlı SGPT yüksekliği saptandı. Enfeksiyona yönelik serolojik incelemeler (HIV, Sy testleri, Brucella ve Hepatit B,C), gaita parazit incelemeleri ve PPD testi olumsuzdu. İmmünolojik testlerde ANA (-), Lateks RF ve CRP yüksekti. İki kez tekrarlanan anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) pozitif bulundu. EMG de; bilateral ulnar, median, fibuler ve posterior tibial sinirler distalde uyartılamadı. Ulnar, median ve sural sinir duysal aksiyon potansiyelleri elde edilemedi. İğne EMG de 4 yanlı distal kaslarda ağır denervasyon bulguları ile volunter aktivite ve müp kaybı saptandı. Proksimal kaslarda ise 4 yanlı denervasyon bulguları ve müp azalması ile birlikte nörojenik

müpler saptandı. Sempatik deri yanıtları elde edilemedi, ancak kardiyak parasempatik fonksiyon normal bulundu. Bilateral VEP normal bulundu. Toraks BT'sinde nonhomojen parankimal opasiteler ve minimal plevral effüzyon saptandı. EKG ve ekokardiografik incelemeleri normaldi. Sinüzit öyküsü waters grafisi ile doğrulandı. Böbrek biopsisinde; segmental nekrotizan glomerulonefrit ve kresent oluşumu, tubulo-interstisyel alanlarda ödem ve fokal odaklar halinde bol eozinofil içeren mikst yangısal reaksiyon, arterioller segmental fibrinoid nekroz ve eozinofilik yangısal reaksiyon saptandı. Bu bulgular sistemik küçük damar vaskülitinin böbrek tutulumu ile uyumlu bulundu.

Klinik, laboratuvar ve biopsi bulguları ile CSS düşünülerek olguya yüksek doz İV metilprednizolon tedavisi (1000 mg/gün) 5 gün uygulandı. Ardından 80 mg/gün prednizolon yanında 150 mg/gün (2 mg/kg) siklofosamid ile oral tedaviye geçildi. Puls kortikosteroid (KS) tedavisi sonrasında olgunun sistemik semptomlarında (ekstremitelerde ağrıları, öksürük, ateş) belirgin düzelme oldu. İzlemede lökopeni ve trombositopeni gelişmesi üzerine oral siklofosamid kesildi ve aylık (0,6 gr/m²) puls siklofosamid tedavisine geçildi, oral KS tedavi ise devam edildi. Uygulanan tedavi ile ilk aylarda olgunun sistemik bulgularında (sedimentasyon yüksekliği, proteinüri) anlamlı gerileme ve düzelme saptandı, hipereozinofili, ANCA pozitifliği kayboldu, CRP ve RF yüksekliği normale döndü. Nörolojik açıdan nöropatinin progresyonu durdu ve distallerde flask pleji devam ederken proksimal kas gücünde iyileşme başladı. Yaklaşık 3 ay sonra tekrarlanan EMG de aktif denervasyon bulgularının ortadan kalktığı, distallerde motor sinirlerin halen uyartılamadığı, proksimal kaslarda ise kronik nörojenik müp değişiklikleri yanında normal ve rejenerasyon müplerinin olduğu saptandı. Yaklaşık bir yıllık izlem sonunda olgu önce destekle, sonrasında ise desteksiz yürüyebilir hale geldi.

TARTIŞMA

Olgumuza mevsimsel allerji ve sinüzit öyküsü, paranazal sinüs ve akciğer tutulumu, periferik nöropati, hipereozinofili ve böbrek biopsisi bulguları ile Churg-Strauss sendromu (CSS) tanısı

Tablo-1: Churg-Strauss Sendromu- klinik manifestasyonlar

| |
|--|
| Astım (geç başlangıçlı) * |
| Mevsimsel allerji yada ilaç dışı diğer allerji öyküsü * |
| Paranasal sinüs bulguları (akut-kronik sinüzit)* |
| Pulmoner infiltrasyonlar * |
| Hipereozinofili (> %10 total lökosit sayısı) * |
| Ateş,kilo kaybı, myalji, myozit |
| Nörolojik tutulum (periferik yada santral)* |
| Periferik nöropati (mononöropati multipleks / polinöropati) * |
| Kranial nöropati (en sık optik nöropati) |
| Ansefalopati, stroke, kore, psikoz |
| Deri lezyonları (purpura ve subkütan nodüller) |
| Gastrointestinal hastalık (hemoraji, pankreatit, barsak perforasyonu) |
| Kardiak tutulum (kardiomyopati, perikardiyal effüzyon) |
| Renal tutulum (proteinüri, nefrit) |
| Biopsi: anjiitis ve ekstrasvasküler eozinofilik infiltrasyon * |

* Tanı kriterleri (10)

konulmuştur. CSS'da anahtar bulgular; hipereozinofili, astım ve en sık periferik nöropati olmak üzere sistemik vaskülitin değişken bulgularıdır^(1,7,10,12). CSS' nun klinik manifestasyonları Tablo-1 de verilmiştir.

CSS tanısı için Tablo-1 de verilen tanı kriterlerinden en az 4'ü bulunmalıdır⁽¹⁰⁾. Hipereozinofili (total lökosit sayısının % 10'undan fazla) ile birlikte astım yada allerjinin (mevsimsel allerji veya ilaç dışı allerji öyküsü) bulunuşu CSS için yüksek oranda sensitif ve spesifik olarak kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. Olgumuz belirlenen tanı kriterlerinden 5'ini karşılamaktadır. Tanı kriterleri arasında olmasına karşılık astım saptanmayan olgularda bildirilmiştir⁽⁵⁾.

CSS patolojik ve klinik bulgular açısından en çok periarteritis nodoza (PAN) ve Wegener granülomatosisi (WG) ile benzerlik gösterir. Bununla birlikte PAN'da astım, pulmoner semptomların, ANCA yüksekliğinin ve hipereozinofilinin bulunmaması; WG'inde ise allerji-astım öyküsü ve hipereozinofili olmaması, solunum yolunda karakteristik nekrotizan granülomların varlığı, periferik sinir tutuluşunun daha az görülmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir^(11,12). Histopatolojik bulgular; nekrotizan anjiitis,

ekstrasvasküler eozinofilden zengin yangısal infiltrasyon ve granülom formasyonudur. Ekstrasvasküler eozinofilden zengin yangısal infiltrasyon CSS lehine olmakla birlikte bu bulgular diğer vaskülitik sendromlarda da görülebilir yada bulgular birbirleri ile örtüşebilir^(10,11).

CSS da nörolojik tutulum % 75'e varan oranlarda bildirilmiştir ve solunum sisteminden sonra en sık tutulan sistemdir. Periferik sinir tutulumu % 50-75, santral sinir sistemi tutulumu (hemoraji, infarkt, ansefalopati, kore) ise % 15-25 oranında bildirilmiştir^(11,12,13). En sık periferik nöropati ile karşımıza çıkmaktadır. Kranial sinir tutuluşu sık değildir, bununla birlikte optik sinir en sık tutulmaktadır ve başlangıç bulgusu da olabilmektedir⁽⁹⁾. Son yıllarda Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada 47 hastanın 29'unda (% 62) nörolojik tutulum bildirilmiş, çoğunluğu mononöritis multipleks (MNM) olmak üzere periferik nöropati 25 olguda saptanmıştır⁽¹³⁾. Vaskülitik nöropatinin patogenezinde ANCA'nın rolü belirsiz olmakla birlikte değişik sistemik vaskülitlerde pozitif bulunmuştur, ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir^(4,7). Olgumuzda ANCA pozitifliği tedavi sonrasında kaybolmuştur.

Periferik nöropati nekrotizan vaskülitlerin önemli bir manifestasyonudur. Vaskülitik sürecin dağılımı, genişliği ve şiddeti nöropatinin klinik prezentasyonunu belirler. Akson kaybının yoğunluğu ve dejenere olan liflerin oranı vakadan vakaya ve sinir fasikülleri arasında değişkenlik gösterir (2,4,9). Klasik olarak hastalarda, akut-subakut başlangıçlı değişik periferik sinir alanında ağrılı güçsüzlük ve duyu kaybı ortaya çıkar. % 10-15 olguda mononöropati multipleks (MNM) klinik olarak kolayca ayırt edilecek şekilde büyük bir sinir alanında tutulum ile "pure" olarak görülür. Daha sıklıkla, %25-50 olguda "overlapping" MNM sözkonusudur ve bireysel olarak etkilenen sinirleri ayırdemeyecek kadar yaygın ve şiddetli bir tutulum şeklindedir. Bu hastalarda baki parezinin ve duysal bozukluğun dağılımı yada şiddeti yönünden anlamlı asimetri gösterir. % 20-30 olgu ise distal-simetrik polinöropati kliniği gösterir(4,9). Olgumuzdaki nöropati tablosu, mononöropati multipleks şeklinde başlamış ve 1 ay gibi bir sürede birbiri üzerine eklenerek asimetrinin olduğu yaygın ve şiddetli bir polinöropati şeklinde (overlapping MNM) karşımıza çıkmıştır.

CSS'nun prognozu tedavi edilmeyen olgularda kötüdür. Kortikosteroid kullanımı öncesi 3 aylık mortalite % 50 ve 5 yıllık sürvi % 3 olarak bildirilmiş, tedavi ile 5 yıllık sürvi % 60-75 oranına yükselmiştir (3,6,7,13). CSS'da tedaviye yanıtı izlemede sedimantasyon hızı, ANCA, hipereozinofili ve astım bulguları en yararlı parametrelerdir.

Kollajen vasküler hastalıklarda nörolojik tutulum; hastalığın seyrinde, sistemik bulgularla birlikte hastalığın başlangıç bulgusu olarak veya izole olarak ortaya çıkabilir(4,9). Özellikle periferik nöropati olmak üzere nörolojik tutulum gösteren olgularda astım/allergi öyküsü ve hipereozinofili varlığında CSS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tedavi edilmezse yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve tedavi önemlidir Tanısal yaklaşımda nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik karakteri ile birlikte sistemik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, et al. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1798-1803.
2. Said G: Vasculitic neuropathy. *Bailliere's Clin Neurol* 1995; 4(3):489-504.
3. Calabrese LH, Hoffman GS, Guillevin L: Theraphy of resistant systemic necrotizing vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(1):41-57.
4. Chalk CH, Dyck PJ, Conn DL. Vasculitic Neuropathy. in Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders, 1993: 1424-1436.
5. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, et al. Churg-Strauss syndrome: report of a case without preexisting asthma. *J Dermatol* 1992; 19:40-7.
6. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75 (1):17-28.)
7. Hunder G. Vasculitis: Diagnosis and Theraphy. *Am J Med* 1996; 100 (suppl 2A): 37S-45S.
8. Kattah JC, Chrousos GA, Katz PA, et al. Anterior ischemic optic neuropathy in Churg-Strauss syndrome. *Neurology* 1994; 44:2200-2202.
9. Kissel JT, Mendell JR. Vasculitic neuropathy. *Neurol Clin North Am* 1992; 10 (3):761-781.
- 10.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 anjiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33:1094-1100.
- 11.Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:10-22.
- 12.Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: Update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37 (S1): S131-S141.
- 13.Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA et al: Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:337-341.