

Utvikling av Churg-Strauss' syndrom etter bruk av Singulair (montelukast)

Singulair (montelukast) er en leukotrienantagonist som kom på markedet for få år siden. Den virker antiastmatisk ved å hemme inflammasjon, konstriksjon og ødem i bronkiene. I litteraturen finnes enkelte kasuistikker som antyder en sammenheng mellom bruken av leukotrienantagonister og utvikling av Churg-Strauss' syndrom. Dette er en sjelden vaskulittsykdom med nekrotiserende vaskulitt i små blodkar og nekrotiserende granulocytter. Hyppige manifestasjoner er typisk asthma bronchiale, allergisk rhinitt, mononevritt og kardiovaskulær affeksjon.

Vi refererer her en 20-årig kvinne med asthma bronchiale uten nylig prednisolonbehandling som etter få ukers behandling med montelukast utviklet Churg-Strauss' syndrom.

Pasienten hadde på forhånd ingen vaskulittsykdom, og det er mulig at montelukast hos denne pasienten utløste syndromet. Montelukast er i utgangspunktet et trygt preparat, men klinikere bør ha denne mulige assosiasjonen i mente under behandling av astmatikere med en leukotrienantagonist.

I 1998 kom en ny type antiastmatisk medikasjon, leukotrienantagonisten Singulair med det generiske navnet montelukast, på markedet i Norge. Internasjonalt finnes også leukotrienantagonistene zafirlukast og pranlukast. De tre preparatene virker alle ved å blokkere cysteinylleukotrienreseptor 1 (fig 1), og hemmer dermed effekten av cysteinylleukotrienene C4, D4 og E4. Cysteinylleukotrienene er svært potente substanser (tidligere kalt «slow reacting substance A»), som bl.a. gir økt kapillær permeabilitet i bronkier og stimulerer til mucusekresjon. De er de mest potente bronkokonstriktorer som til nå er kjent, ca. tusen ganger mer potente enn histamin (1, 2). Rent teoretisk ville man forvente en sterk antiastmatisk effekt ved blokkering av disse cysteinylleukotrienene, men den kliniske erfaringen er at effekten av montelukast er mer moderat og individuelt varierende.

Churg-Strauss' syndrom er en sjelden sykdom med systemisk vaskulitt i små arte-

Hilde Berner Hammer*

Pål Aukrust

Stig S. Frøland

Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

*Nåværende adresse:

Revmatologisk avdeling
Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo

Hammer HB, Aukrust P, Frøland SS.

Churg-Strauss syndrome after treatment with montelukast.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 484–6.

Background. Montelukast is the only available antileukotriene drug in Norway. It works against the inflammation, bronchospasm and airway oedema caused by leukotrienes. In the literature there are some reports on an association between the use of the leukotriene antagonists zafirlukast, pranlukast, montelukast and the appearance of Churg-Strauss syndrome. This rare syndrome is a systemic vasculitis characterized by allergic rhinitis, asthma and prominent peripheral blood eosinophilia.

Material and methods. This is a case report of the appearance of Churg-Strauss syndrome in a 20-year-old asthmatic woman treated with montelukast and with no recent oral corticosteroid use.

Interpretation. To our knowledge, this is the first report in a Nordic country of an association between montelukast and Churg-Strauss syndrome. Although this is a rare association, the clinicians need to be vigilant in all patients who develop systemic symptoms when starting treatment with leukotriene antagonists.

rier, arterioler, kapillærer og venoler, karakterisert av små nekrotiserende granulomer. Granulomene finnes både i karveggen og ekstravaskulært, og består ofte av en sentral eosinofil masse omgitt av granulocytter, med overvekt av eosinofile celler, makrofager og kjempeceller. American College of Rheumatology (ACR) har ut fra en pasientgruppe med definert vaskulittsykdom angitt kriterier for klassifikasjon av Churg-Strauss' syndrom (3) (tab 1). Ved denne sykdommen er det manifestasjoner fra en rekke organsystemer. Asthma bronchiale finnes hos > 95 %. Allergisk rhinitt er hyppig, og man ser residiverende sinusitter og nasale

polypper. Hos to tredeler av pasientene er det forskjellige former for hudaffeksjon. Kardiovaskulær affeksjon, som akutt perikarditt, sees hos ca. en tredel. Nerveaffeksjon i form av mononeuritis multiplex finnes hos opptil tre av fire, og hvis denne forblir ubehandlet, kan den progrediere til polyneuropati. En del pasienter har nyreaffeksjon, men nyresvikt er sjelden. Gastrointestinaltractus er ofte affisert, med abdominalsmerter, diaré og av og til blødning. Muskel- og skjelettapparatet er også ofte involvert, i form av myalgi og migrerende polyartralg. I blodprøver er det i tillegg til uttalt eosinofili oftest forhøyet SR og CRP, leukocytose samt polyklonal hypergammaglobulinemi, forhøyet IgE, positiv revmatoid faktor i lavt titer og positiv p-ANCA (antistoff mot myeloperoksidase i nøytrofile granulocytters cytoplasma).

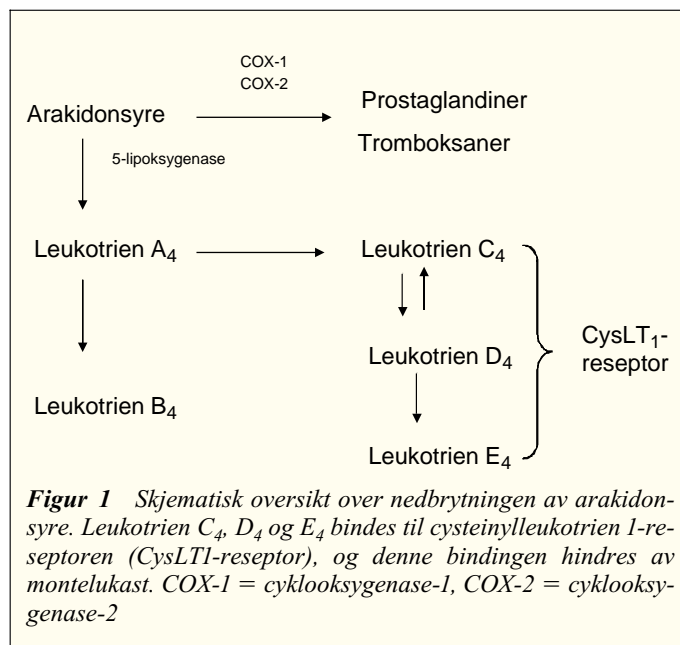
Det er velkjent at enkelte medikamenter kan utløse vaskulitter og andre autoimmune sykdommer. I det siste er det kommet enkelte rapporter som har satt bruk av leukotrienantagonisten montelukast i sammenheng med utvikling av Churg-Strauss' syndrom. Vi presenterer i denne artikkelen et slikt tilfelle og diskuterer mulige patogenetiske mekanismer.

Pasienten. Kvinne, født i 1979. Hun hadde atopisk dermatitt i barndommen og asthma bronchiale fra ti års alder, og ble behandlet med inhalasjonssteroider fra 1993 (Pulmicort 400 µg × 1 initialt, etter et par år økt til to ganger daglig). Høsten 1998 var hun innlagt ved Voksentoppen. Der ble hennes astma vurdert til å være under kontroll, men hun hadde behov for fast behandling med inhalasjonssteroider. Den samme høsten fikk hun fjernet nesepolypper. I august og november 1998 samt i januar 1999 hadde hun kortvarige eksaserbasjoner av asthma bronchiale, med behov for kortvarige prednisolonkurer (men ikke sykehusinnleggelse). Etter den siste kuren angav hun at hun fikk raskt innsettende depresjon og vektøkning av prednisolon, og vegret seg senere for denne behandlingen. På grunn av noe økte astmaplager ble det startet behandling med montelukast 10 mg × 1 i mars 1999. Etter en måned ble hun vurdert av lungelege, som angav at hennes astma var optimalt behandlet med inhalasjonssteroider og montelukast, og pasienten selv gav uttrykk for at montelukast hadde effekt. Men etter ytterligere fire uker utviklet hun abdominalsmerter med oppkast, diaré (til dels blodig) og betydelig vekttap, samt polyartralg og myalgi. Montelukast ble da seponert, og få dager senere ble hun innlagt ved det lokale sykehuset med redusert allmenntilstand, med vaskulittliknende petekkier på føtter, palpasjonsømheter i abdomen og positiv hemofec, samt flere palpasjonsømme ledd. Blodprøver viste CRP 44 mg/l, SR 30 mm/t og hvite blodceller $27,3 \cdot 10^9/l$ med 60 % eosinofile. Røntgen thorax viste klare lunger, men økt hjerteskygge. Ved ekkokardiografi ble det påvist en væske-

brems i perikardhulen på 2,5 cm. Pasienten ble raskt overflyttet vår avdeling, med mistanke om Churg-Strauss' vaskulitt. Det ble da videre påvist IgE 4586 U/l (normalt < 120), positiv revmatoid faktor, med Waalers titer 256, ANCA negativ og lett polyklonal hypergammaglobulinemi på 22,5 g/l. Videre utredning viste bl.a. slimhinnefortykkelse i høyre sinus maxillaris, perifer motorisk nevrogen affeksjon av nyere dato ved EMG/nevrografi, negativ hudbiopsi fra håndflate (tatt to uker etter sykehusinnleggelse) og upåfallende øvre og nedre endoskopi. Urinen var mikroskopisk upåfallende, det var ingen proteinuri og hun hadde normal kreatininclearance. Alleerede ved lokalsykehuset ble det startet behandling med kortikosteroider, og ved vår avdeling fikk hun Solu-Medrol 0,5 g intravenøst daglig i fem dager, med overgang til prednisolon 20 mg × 3 per os, med gradvis nedtrapping av dosen. Det var rask klinisk og laboratoriemessig effekt av behandlingen. På grunn av steroidinduserte bivirkninger (adipositas og Cushing-liknende forandringer) ble det fra november 1999 lagt til azatioprin 150 mg som steroidsparende medikasjon. Sykdomsaktiviteten var da under kontroll, slik at sterkere immunsuppressiv behandling ikke var nødvendig. Vi har under den videre oppfølgingen forsøkt å seponere prednisolon, men dette har gitt artralgi og redusert allmenntilstand sammen med stigende perifer eosinofili. Pasienten står fremdeles på uendret dose azatioprin og en liten dose prednisolon, og det er ved nylig kontroll ikke funnet kliniske eller laboratoriemessige holdepunkter for inflammatorisk aktivitet i hennes vaskulittsykdom.

Diskusjon

Vår pasient utviklet et klinisk bilde som er vel forenlig med Churg-Strauss' syndrom. Hun hadde vaskulittforandringer på føttene, og hun tilfredsstilte følgende fire av ACR-kriteriene (tab 1): astma, signifikant eosinofili, mononevropati og bihulepatologi. Hudbiopsien ble tatt to uker etter at terapi med høye doser kortikosteroider ble påbegynt, og det negative funnet utelukker ikke tidligere vaskulitt i det aktuelle området. Pasienten hadde i tillegg en rekke andre typiske symptomer og funn forenlig med Churg-Strauss' syndrom, slik som perikarditt, artralgi, myalgier, gastrointestinal affeksjon med blodig diaré, forhøyede akutfasereaktanter, leukocytose, forhøyet IgE, polyklonal hypergammaglobulinemi og positiv test for revmatoid faktor. Hun hadde rask klinisk og laboratoriemessig respons på høydose kortikosteroider, noe som er typisk ved Churg-Strauss' syndrom. Den aktuelle sykehistorien gav ikke holdepunkter for annen form for vaskulitt eller andre sykdommer med eosinofili. Man kan ikke utelukke at forverringen av pasientens astma bronchiale i mars 1999 kunne være et tidlig tegn på Churg-Strauss' syndrom. Imidlertid var det ikke noen symptomer på dette ved konsultasjonen hos lungelege etter en måneds bruk av montelukast, og den kliniske tilstanden ble da oppfattet å være fredelig.



Figur 1 Skjematisk oversikt over nedbrytningen av arakidonsyre. Leukotrien C₄, D₄ og E₄ bindes til cysteinylleukotrien 1-reseptoren (CysLT₁-reseptoren), og denne bindingen hindres av montelukast. COX-1 = cyklooksygenase-1, COX-2 = cyklooksygenase-2

I den generelle befolkningen er det anslått en insidens av Churg-Strauss' syndrom på 2,4 tilfeller per million innbyggere (4), mens i en astmapopulasjon er den anslått å være 6–18 tilfeller per million astmatikere per år (5). Insidensen av Churg-Strauss' syndrom ved eksponering for montelukast er anslått til 60 per million per år, og en liknende insidens er anslått for zafirlukast (5). Da insidensen av Churg-Strauss' syndrom er høyere enn forventet hos de pasientene som er behandlet med en leukotrienantagonist, kan det tenkes at denne medikasjonen spiller en kausal rolle.

I litteraturen finnes et titall kasuistikker som setter bruk av en leukotrienantagonist (montelukast, zafirlukast eller pranlukast) i sammenheng med utvikling av Churg-Strauss' syndrom (5–14). I alle tilfellene er det snakk om pasienter med astma bronchiale som i utgangspunktet bruker inhalasjonssteroider eller perorale steroider intermitterende, og hvor man ønsker en bedre kontroll av tilstanden ved hjelp av en leukotrienantagonist. For en del av pasientene er

Tabell 1 American College of Rheumatology (ACR)-kriteriene for Churg-Strauss' syndrom (4). Tilstedeværelse av minst fire av disse kriteriene gir en sensitivitet på 85% og en spesifisitet på 99,7%

Asthma bronchiale
Perifer eosinofili i blod (> 10%)
Nevropati (mono- eller poly-)
Fluktuerende lungeinfiltrater (ved røntgen thorax)
Bihuleabnormiteter
Biopsi inneholdende blodkar som viser ekstravaskulær eosinofili

den perorale steroidal-dosen blitt redusert på grunn av god behandlingseffekt av leukotrienantagonisten. I disse tilfellene konkluderer man med at pasientene sannsynligvis har hatt et latent Churg-Strauss' syndrom som er blitt holdt i sjakk under steroidbehandling og demaskert ved reduksjon eller seponering av steroider. Det finnes derimot en del kasuistikker (6–9, 11) som beskriver astmapasienter som ikke brukte perorale kortikosteroider før montelukastbehandling og likevel etter få uker utviklet et Churg-Strauss' syndrom. Enkelte av disse artiklene konkluderer med at montelukast var den utløsende årsaken til sykdommen.

Det kan være flere forklaringer på at en leukotrienantagonist kan utløse Churg-Strauss' syndrom.

Det kan tenkes at medikamentet hos disse astmapasientene som er allergisk disponerte, kan utløse immunologisk betingede hypersensitivitetsreaksjoner med vaskulittsykdom til følge. En annen mulig forklaring er at blokade av cysteinylleukotrien 1-reseptorene kan forårsake vaskulitt på grunn av endret balanse i leukotrien-nettverket. Blant annet kan den relative økningen av leukotrien B₄ være av betydning. Leukotrien B₄ (som ikke blir påvirket av cysteinylleukotrien 1-antagonistene, se fig 1) virker blant annet tiltrekkende på eosinofile granulocytter. En dreining mot økt leukotrien B₄-konsentrasjon kan derfor muligens forklare utviklingen av Churg-Strauss' syndrom. Men syndromet er også beskrevet ved bruk av zileuton, som er en 5-lipoksygenasehemmer og dermed blokkerer alle leukotrienerne (5). Man kan imidlertid også tenke seg at en generell hemming av leukotriensyntesen vil kunne gi en ubalanse mellom de forskjellige arakidonsyremetabolittene, med mulige patogenetiske følger hos disponerte individer.

Vår pasient var en ung kvinne med allergi og astma som kort tid etter påbegynt montelukastbehandling utviklet et sikkert Churg-Strauss' syndrom. Hun brukte uendret dose av inhalasjonssteroider og hadde ikke brukt perorale kortikosteroider på flere måneder før den aktuelle episoden, slik at en demaskering av et latent Churg-Strauss' syndrom virker lite sannsynlig. Dette, sammen med den klare sammenhengen i tid, gjør det sannsynlig at det hos denne pasienten dreide seg om et montelukastutløst Churg-Strauss' syndrom. Montelukast brukes av mange astmapasienter her i landet, og er i utgangspunktet et trygt preparat for disse. Vi kjenner ikke til noen annen publisert kasuistikk i Norden der Churg-Strauss' syndrom synes å være utløst av en leukotrienantagonist. Denne bivirkningen ved behandling med leukotrienantagonister er således svært sjelden,

men viktig å være klar over for klinikere. Man bør spesielt være oppmerksom på denne muligheten hos pasienter som opplever en forverring av tilstanden etter påbegynt montelukastbehandling. Vi vil også anbefale alle kolleger om å melde fra til Statens legemiddelverk om alle tilfeller av symptomer som kan gi mistanke om Churg-Strauss' syndrom hos pasienter som bruker montelukast eller andre legemidler.

Litteratur

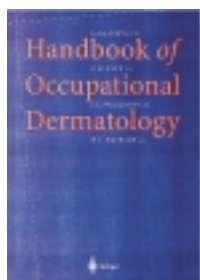
1. Claesson H-E, Dahlen S-E. Asthma and leukotrienes: antileukotrienes as novel anti-asthmatic drugs. *J Intern Med* 1999; 245: 205–27.
2. Thien F. Leukotriene antagonists. Do they offer new hope for asthmatics? *Aust Fam Physician* 2000; 29: 547–51.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss' syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094–100.
4. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 28–34.
5. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP et al. Churg-Strauss' syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708–13.
6. Tuggey JM, Hosker HSR. Churg-Strauss' syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55: 805–6.
7. Villena V, Hidalgo R, Sotelo MT, Martin-Escribano P. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 2000; 15: 626.
8. Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss' syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998; 114: 332–4.
9. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss' syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999; 353: 725–6.
10. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455–7.
11. Holloway J, Ferriss J, Groff J, Craig TJ, Klinik M. Churg-Strauss' syndrome associated with zafirlukast. *J Am Osteopath Assoc* 1998; 98: 275–8.
12. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, Ayabe M, Rikimaru T, Oizumi K. Churg-Strauss' syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 534–5.
13. Churg A, Churg J. Steroids and Churg-Strauss' syndrome. *Lancet* 1998; 352: 32–3.
14. Mukhopadhyay A, Stanley NN. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast. *Postgrad Med J* 2001; 77: 390–1.

Praktbok om yrkesdermatologi



Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, red
Handbook of occupational dermatology
1300 s, tab, ill. Heidelberg: Springer, 2000.
Pris DEM 498
ISBN 3-540-64046-0

Dette er en nyskaping og en omfattende oppslagsbok om yrkesbetingede hudsykdommer. Målgruppen er hudleger og yrkesmedisinere. 143 forfattere fra hele verden har bidratt, og intensjonen er utvilsomt at dette skal bli et referanseverk innen et fagfelt i sterk utvikling.



Boken har fire hovedkapitler. Første del omhandler epidemiologi, basale mekanismer for utvikling av yrkesutløste hudsykdommer og deres kliniske manifestasjoner. Her omtales også undersøkelsesmetoder og diagnostiske hjelpemidler. Del to omhandler enkeltstoffer og grupper av produkter som kan utløse forandringer og sykdommer i huden (som eksempel desinfeksjonsmidler, plaststoffer eller metaller). I del tre er det 90 enkeltkapitler som tar for seg ulike yrker med de spesifikke eksponeringsforhold og dermatologiske problemer som kan forekomme. Her er det nesten bare filosofer og psykologer som ikke er inkludert. Hvert kapittel lister opp alle irritanter og allergener som kan forekomme innen yrket.

Leseren får en omfattende alfabetisk oversikt over alle kjente allergener med kjemiske strukturer, navn og synonymbetegnelser. Det angis konsentrasjoner for epikutantesting og hvilke produsenter som leverer kommersielle testsubstanser.

Bokens enkeltkapitler er generelt korte og konsise, og det er lagt betydelig vekt på komplette referanselister. Det er rikelig med tabeller og relativt mange illustrasjoner. Dessverre er enkelte av illustrasjonene i svart-hvitt, noe som gir dårligere kvalitet enn fargebilder av hudforandringer.

Boken er lett å bruke, den gir svar både på kliniske og utredningsmessige spørsmål og ikke minst hvor de ulike kjemiske stoffer forekommer. Dette er uten tvil den beste og mest omfattende boken som foreligger om yrkesdermatologi og vil i den praktiske hverdag kunne erstatte andre bøker og oppslagsverk. Prisen er relativt høy, men dette vil likevel være en god investering for alle som arbeider med yrkesbetingede hudsykdommer.

Joar Austad
Hudavdelingen
Rikshospitalet

God basisbok i radiologisk anatomi

Fleckenstein P, Tranum-Jensen P
Anatomy in diagnostic imaging
2. utg. 416 s, tab, ill. København: Munksgaard, 2001. Pris GBP 48
ISBN 87-16-12336-0

Første utgave av denne boken kom for åtte år siden. Nåværende utgave er en nødvendig oppdatering som følge av den enorme ekspansjon innen radiologisk diagnostikk, først og fremst betinget i utvikling av forfinet MR- og CT- diagnostikk.

Forfatterne omtaler alle bildedannende muligheter, inklusiv ultralyd og isotopdiagnostikk. Videre er boken utvidet med et eget avsnitt om normal skjelettutvikling med aldersbestemmelse. Den starter med et knapt 40 sider langt avsnitt om radiologiske prinsipper og teknikker. Dette avspeiler at boken ikke bare er beregnet på radiologer, men at siktemålet er bredere, for eksempel fysioterapeuter og medisinstuderenter.

Opplegget for boken fungerer godt; med et radiologisk bilde til venstre og til høyre det samme bilde med de anatomiske strukturer inntegnet og navngitt. På den måte slipper man å kikke «gjennom» skraveringer, piler og streker som ellers kan forstyrre bildediagnostikken.

En bok som skal omfatte hele anatomen med alle radiologiske modaliteter kan naturligvis ikke bli fullstendig nok på alle felter. Den stadig økende subspecialisering stiller av og til krav til finslepen diagnostikk, også med fremstilling av anatomiske detaljer som ikke er omtalt. Jeg tror imidlertid at boken er fullstendig tilstrekkelig i daglig radiologisk praksis. Den er imidlertid for stor til å få plass i en frakkelomme, til det bruk finnes mer transportvennlige og kortfattede alternativer. Hvis man anskaffer boken og setter den på hyllen i diagnostikkrommet, vil den utvilsomt bli flittig brukt. Til det bidrar en logisk struktur og oversiktlig innholdsfortegnelse som lett tilgjengelig er trykt på en lett tilgjengelig brett på baksidens innside. Den er dessverre uinnbundet og veier en del, dette gjør at holdbarheten nok er begrenset.

John Ludvig Larsen
Røntgenavdelingen
Haukeland Sykehus