

СЛУЧАЈЕВИ ЧУРГ-ШТРАУСОВОГ СИНДРОМА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕ МОНТЕЛУКАСТА

Јелена Петровић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

CASES OF CHURG-STRAUSS SYNDROME IN PATIENTS RECEIVING MONTELUKAST

Jelena Petrović

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 8.5.2012.

Прихваћен/Accepted: 9.6.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ

ЦНС - централни нервни систем

КВС - кардиоваскуларни систем

ГИТ - гастроинтестинални систем

САЖЕТАК

Чург-Штраусов синдром се ретко јавља, али код пацијената са астмом може бити узрокован примењеном терапијом. Циљ овог рада је да се утврди узрочно-последична веза између монтелукаста и појаве Чург-Штраусовог синдрома. Преглед медицинске литературе извршен је претраживањем база "Medline" и "Googlescholar", ради откривања објављених случајева Чург-Штраусовог синдрома услед употребе монтелукаста. На овај начин, у рад је укључено 13 публикација, у којима се појављују кључне речи: montelukast, side effects, Churg-Strauss syndrome.

Повезаност употребе монтелукаста и појаве Чург-Штраусовог синдрома нема јасну каузалност, мада је монтелукаст повезан са развојем и релапсом овог синдрома. Ова чињеница иде у прилог хипотези да су антагонисти леукотриена укључени у настанак овог озбиљног обољења. Зато треба посебно обратити пажњу на појаву нових симптома

код астматичара лечених кортикостероидима, код којих се уводе антагонисти леукотриена, посебно ако се смањује доза кортикостероида. Дефинитивна потврда или одбацивање хипотезе да су антагонисти леукотриена директно укључени у развој овог синдрома захтевају даља истраживања.

Кључне речи: монтелукаст, нежељено дејство, Чург-Штраусов синдром.

ABSTRACT

Churg-Strauss syndrome is a rare disorder, but in patients with asthma it may develop as an adverse effect of the administered drugs. The aim of this study was to investigate possible causal relationship between montelukast and the occurrence of Churg-Strauss syndrome. Medical literature was reviewed by searching the databases "Medline" and "Googlescholar", in order to detect published cases of Churg-Strauss syndrome associated with use of montelukast. In this article is included 13 publications which contain the following keywords: montelukast, Churg-Strauss syndrome and side effects. Relationship between use of montelukast and development of Churg-Strauss syndrome was not clearly causal, although montelukast was associated with development and relapse of the syndrome. This fact

supports the hypothesis that leukotriene antagonists are involved in the pathogenesis of this serious disease. Special attention should be paid to appearance of new symptoms in an asthmatic patient, already treated with corticosteroids, who start receiving leukotriene antagonists, especially if the dose of corticosteroids is reduced. Definitive confirmation or rejection of the hypothesis that leukotriene antagonists are directly involved in the development of this syndrome require further investigations.

Key Words: montelukast, side effects, Churg-Strauss syndrome.

УВОД

Монтелукаст је анатагониста рецептора за леукотриене, који се користи за лечење различитих облика астме, посебно астме изазване аспирином и астме изазване напором; у експериментним условима смањује рани и касни одговор бронхијалног стабла на инхалирани алерген¹. Монтелукаст се примењује као додатна терапија за лечење благе и умерене астме, када се она не може контролисати стандардном терапијом (комбинација бета 2 адренергичких агониста кратког дејства и гликокортикоида)².

Честа нежељена дејства монтелукаста су неспецифична, попут главобоље и ГИТ сметњи. Као ретко и озбиљно нежељено дејство у Сажетку карактеристика лека се наводи Чург-Штраусов синдром. Овај синдром се карактерише системским васкулитисом, еозинофилијом, и постојањем астме, синуситиса или ринитиса. Синдром може бити фаталан, и зато је рано препознавање и лечење важно. Критеријуми по којима се идентификује Чург Штраусов синдром су: астма, еозинофилија > 10 %, моно или полинеуропатија, реверзибилни плућни инфилтрати, параназалне синусне абнормалности и екстраваскуларна еозинофилија³. Време од почетка терапије монтелукастом до испољавања Чург-Штраусовог синдрома се креће од 2 дана до 12 месеци⁴.

Компликације Чург-Штраусовог синдрома су бројне, а јављају се: на плућима (97,9%), периферним нервима (77,1%), синусима (61,1%), скелетним мишићима (54,2%), ГИТ-у (31,2%), бубрезима (26%), срцу (12,5%), жучној кеси (1%), и на кожи (49%) пацијената. Промене на кожи су најчешће у виду палпабилне, не-тромбоцитопенијске пурпуре⁵.

Тачан механизам настанка Чург-Штраусовог синдрома после примене монтелукаста још увек није разјашњен, и постоје три хипотезе. Прва хипотеза је да се Чург-Штраусов синдром развија код пацијената који користе лекове за терапију астме, који имају еозинофилни поремећај (маскиран применом кортикостероида)⁶. Друга хипотеза претпоставља временску повезаност примене монтелукаста и развоја Чург-Штраусовог синдрома. Као трећа хипотеза наводи се дисбаланс леукотриена (ЛТ). Наиме, монтелукаст, као антагониста цистеинил-леукотриенских рецептора, блокира синтезу ЛТ-Ц4, ЛТ-Д4, ЛТ-Е4, али не инхибира ЛТ-Б4 (снажан хемотактички агенс за неутрофиле и макрофаге), који игра важну улогу у запаљенском процесу⁷.

У овом раду циљ је да се утврди природа везе између примене монтелукаста и развоја Чург-Штраусовог синдрома.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Претражене су две базе података "Medline" и "Google Scholar", при чему су коришћене следеће кључне речи: "montelukast", "side effects", "side events" и "Churg-Strauss syndrome". Употребом кључних речи "montelukast and side effects" пронађена су 23 рада. Са кључним речима "montelukast and side events" пронађена су у 4 рада. Кључне речи "montelukast and Churg-Strauss syndrome" се појављују у 27 радова. Ограничавањем претраге радова на оне који садрже приказе случајева, број релевантних радова сведен је на 14.

Из анализе су искључене публикације са следећим карактеристикама: нису доступне у целини бесплатно преко Интернета, не садрже приказе случајева и нису извештаји о клиничким студијама. Укупно су искључене три публикације. У обзир су узете публикације које су биле доступне у целини бесплатно, на енглеском или шпанском језику, и које су садржавале описе случајева Чург-Штраусовог синдрома после примене монтелукаста.

Процена квалитета публикованих приказа случајева нежељених дејстава лекова (НДЈ) је спроведена у смислу процене садржаја потребних података и процене веродостојности публикације. Опсежност документације, тј. да ли су описани сви потребни елементи за каузалну процену везе монтелукаста и Чург-Штраусовог синдрома, је процењивана на основу присуства следећих података у публикацији: временски интервал од примене лека

до појаве НДЛ, "Dechallenge", тј. шта се дешава по престанку примене лека, "Rechallenge", тј. шта се дешава после поновне примене лека, да ли је такво нежељено дејство већ описано, да ли постоје алтернативни узроци нежељеног дејства, да ли постоји лабораторијска потврда, и да ли постоји рационално објашњење механизма настанка нежељеног дејства лека. Ако је било присутно 4 или више података, давана је оцена 3, 2-4 присутна податка су носила оцену 2, само један податак је оцењен са оценом 1, а нулу су добиле публикације које нису имале ниједан од наведених података.

Веродостојност је процењивана на основу присуства података о времену и месту догађања нежељеног дејства, као и о здравственом раднику који га је документовао. Ако су била присутна сва три податка, публикација

је оцењена са оценом 3, два податка су носила оцену 2, један податак оцену 1, а ниједан податак оцену нула.

Најзад, број описаних случајева Чург-Штраусовог синдрома после примене монтелукаста је оцењиван на следећи начин: оцена 1 је давана ако је био описан само један случај у публикацији, а оцена 2 ако је било више од једног описаног случаја.

РЕЗУЛТАТИ

Подаци о студијама које су обухваћене овим прегледним чланком се налазе у табелама 1 и 2. Оцене за квалитет приказаних случајева, се крећу у опсегу од 3-6 (средња вредност износи 4,52); док се вредности за Нарањо скор крећу у опсегу од 6-8 (средња вредност износи 6,33).

Табела 1. Приказ случајева Чург-Штраусовог синдрома после примене монтелукаста

Датум екстракције података	Назив студије и аутори	Оцена квалитета студије				Популација	Интервенција	Исход	Дужина праћења
		а	в	ц	у.с.				
13.12.2010.	8	2	2	2	6				12 месеци
		2	1	2	5	Три случаја	Монтелукаст	опоравак	Није познато
		2	2	2	6				Није познато
13.12.2010.	9	2	2	2	6	Два случаја	Монтелукаст	опоравак	6 месеци
		2	1	2	5				3 месеца
16.12.2010.	10	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	9 дана
13.12.2010.	11	2	0	1	3	Један случај	Монтелукаст	опоравак	2 године
13.12.2010.	12	2	2	1	5	Један случај	Монтелукаст	опоравак	9 месеци
13.12.2010.	13	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	15 месеци
13.12.2010.	14	2	2	1	5	Један случај	Монтелукаст	опоравак	12 месеци
16.12.2010.	15	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	12 месеци
13.12.2010.	16	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	Није познато
16.12.2010.	17	2	0	2	4				6 месеци
		2	0	2	4	Три случаја	Монтелукаст	опоравак	6 месеци
		2	0	2	4				12 месеци
13.12.2010.	18	2	1	2	5				Није познато
		2	1	2	5	Чет. случаја	Монтелукаст	опоравак	6 недеља
		2	0	2	4				Није познато
		2	0	2	4				Није познато
13.12.2010.	19	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	2 месеца
13.12.2010.	20	2	1	1	4	Један случај	Монтелукаст	опоравак	Није познато

а – опсежност

ц - број описаних случајева

в – веродостојност

у.с.- укупан скор

Табела 2. Нарањо скор за појединачне приказане случајеве, који одражава степен каузалности везе између примене монтелукаста и Чург-Штраусовог синдрома

Назив студије и аутори	1. Да ли је ова нежељена реакција већ пријављиван?	2. Да ли се нежељени догађај појавио после примене сумњивог лека?	3. Да ли је нежељена реакција почела да се повлачи после прекида примене лека или на примену специфичног антагонисте?	4. Да ли се нежељена реакција поново јавила када је лек поново уведен у терапију?	5. Да ли постоје алтернативни узроци (осим лека) који би самостално могли да изазову описану реакцију?
8	Да(+1)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
9	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
10	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
11	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
12	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
13	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Да(+2)	Не(+2)
14	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
15	Да(+1)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
16	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
17	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
18	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
19	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)
20	Не(0)	Да(+2)	Да(+1)	Не знам(0)	Не(+2)

6. Да ли се реакција јавила и после примене плацеба?	7. Да ли су у крви измерене токсичне концентрације сумњивог лека?	8. Да ли је реакција добила тежи облик са повећањем дозе, или постала блажа после смањења дозе?	9. Да ли је пацијент раније имао сличну реакцију на исти или сличан лек?	10. Да ли је ова нежељена реакција објективно евидентиран?	Укупан скор:
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	7
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	8
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	7
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6
Не знам(0)	Не(0)	Не знам(0)	Не(0)	Да(+1)	6

ДИСКУСИЈА

Узроци развоја Чург-Штраусовог синдрома након терапије азитромицином и другим макролидним антибиотицима, естрогеном и карбамазепином, може бити идиосин-

кратска или хиперсензитивна реакција на антагонисте рецептора за леукотриене²¹. Развој овог стања је често повезан са постепеним смањењем дозе оралних кортикостероида, разоткривајући тако овај синдром који

је био претходно супримиран системском терапијом кортикостероида.

После процене каузалности помоћу Нарањо скорa, сви пронађени прикази случајева имају релативно низак скор (2 случаја имају оцену 7, 1 случај има оцену 8, док 18 случајева има оцену 6). Овим је утврђена само вероватна каузалност, стога се не може тврдити да је монтелукаст дефинитивни узрочник Чург-Штраусовог синдрома.

Клиничке карактеристике самог синдрома код приказа случајева у овом раду су сличне. Најчешће су се јављали осип (код 15 од 21 приказаног случаја) и отежано дисање (јавило се код 11 од 21 приказаног случаја). Висока температура је у овом раду забележена код 9 од 21 приказаног случаја. Пацијенти су били малаксали, а код већине пацијената убрзо су се јављали неуропатија и болови у мишићима. Сматра се да губитак тежине, малаксалост и умор углавном наговештавају почетак васкулитиса²².

У свих приказима случајева обрађеним у оквиру овог прегледног чланка, период од почетка примене лека до испољавања симптома Чург-Штраусовог синдрома кретао се у опсегу од 10 дана до 6 месеци, што се уклапа у горе наведени временски интервал.

Плућа су најчешће захваћен орган у оквиру овог синдрома. Чак 18 од 21 пацијента је имало плућне манифестације, и то у виду отежаног дисања (диспнеја, ортопнеја), тескобе у грудима и визинга ("звиждање" у грудима).

Алергијски ринитис је био присутан код 75% пацијената са Чург Штраусовим синдромом и сматра се типичним почетним симптомом¹⁻⁸. Могу се јавити и рекурентни синуситис, назални полипи, као и назална опструкција¹⁻⁸.

Периферна неуропатија је честа код ових пацијената (65-75%), а најчешће се јавља мононеуритис мултиплекс¹⁻⁷. У овом раду неуролошке манифестације су се испољиле у виду неуропатије и то код 12 пацијената.

Гастроинтестинални симптоми се јављају у виду бола у стомаку и дијареје, и они су се јавили код 4 пацијента.

Захваћеност кардиоваскуларног система се огледа у виду појаве перикардитиса, миокардитиса и исхемијске болести срца и главни је узрок повећаног морталитета¹⁴. Конкретно, у овом прегледном чланку, симптоми од стране КВС-а нису забележени код пацијената.

Код Чург-Штраусовог синдрома као типична кожна промена јавља се нетромбоцитопенијска палпабилна пурпура. Могуће је и настајање еритематозних, макулопапулозних или пустуларних лезија¹⁻⁶. Промене овог типа у овом раду су биле присутне код 15 пацијената, а то најчешће у виду црвенила, макулопапулозног осипа и пурпуричних егзантема.

Учесталост атралгија је већа док се артритис ретко јавља¹⁻⁷. У оквиру обрађених случајева, миалгије и полиатралгије јавиле су се код 10 пацијената. Појава артритиса бележи се код једног пацијента, док се оток зглобова јавио код 2 пацијента. Болови у мишићима јавили су се код 11 пацијената.

Главна група лекова која се користи у третману Чург-Штраусовог синдрома јесу кортикостероиди. Сматрају се првом терапијском линијом у лечењу ових пацијената, без додавања других имуносупресивних агенаса¹⁻⁷.

Код ових пацијената код којих се јави релапс Чург-Штраусовог синдрома, циклофосфамид се може додати у режим лечења, побољшавајући прогнозу код ових са озбиљним некротишућим васкулитисом¹⁻⁷. Овај лек се даје као додатна терапија код пацијената са васкулитисом који нису одговорили на прави начин на терапију кортикостероидима. Примарна ефикасност огледа се у брзини и нивоу ремисије¹⁻⁷.

Лечење Чург-Штраусовог синдрома може имати штетне ефекте, који се јављају услед нежељених дејстава примењених лекова. Честе компликације у лечењу са кортикостероидима су јатрогени Кушингов синдром, остеопороза, лековима изазван дијабетес, миопатија и психозе, аваскуларна некроза, гастроинтестинална крварења и инфекције¹⁻⁷. Као нежељена дејства циклофосфамида јављају се: супресија костне сржи, хеморагични циститис, неоплазме, фиброза бешике.

Код 90% пацијената са Чург-Штраусовим синдромом употреба кортикостероида доводи до адекватног одговора. Свега 20% пацијената захтева додатну терапију¹⁻⁷.

Најчешће секвеле Чург-Штраусовог синдрома су хипосензитивност, атрофија и слабост доњих екстремитета, неуропатски бол и инсуфицијенција срца¹⁻⁷. Неуролошки дефицит се јавио као једина и најчешћа секвела код пацијената обрађених у овом раду, која је била присутна код 5 пацијената.

У поређењу са другим системским васкулитисима Чург-Штраусов синдром бележи низак степен морталитета¹⁻⁷. Уколико су обухваћени КВС, ЦНС или уринарни систем, прогноза болести је лошија него иначе и може доћи до смртног исхода¹⁻⁷.

ЛИТЕРАТУРА

- Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57: 183-5.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. *Farmakologija*. Prvo srpsko izdanje. Beograd 2005.
- Noth I, Streck ME, Left AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587-94.
- Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg-Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2048-55.
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143: 632-40.
- Conron M, Beynon HLC. Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2000; 55: 870-7.
- Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. *Allergy* 1999; 54: 535-51.
- Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57: 183-5.
- Guilpain P, Viillard JF, Lagarde P, Cohen P, Kambouchner M, Pellegrin JL, Guillevin L. Churg Strauss syndrome in two patients receiving montelukast. *Rheumatology Oxford* 2002; 41(5): 535-9.
- Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54: 558-60.
- Atef BM, Murphy D. Montelukast-associated Churg-Strauss syndrome. *Age and ageing* 2003; 32: 551-2.
- Villena V, Hidalgo R, Sotelo MT, Escribano M. Montelukast and Churg Strauss syndrome. *Eur Respir J* 2000; 15: 626.
- Conen D, Leuppi J, Bubendorf L, Ronsdorf A, Tamm M, Hauser T. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Swiss Med* 2004; 134: 377-80.
- Mukhopadhyay A, Stanley NN, Churg Strauss syndrome associated with montelukast. *Postgrad Med J* 2001; 77: 390-1.
- Félix JS, Pereiro A, Salas A. Tratamiento del asma con antileucotrienos y síndrome de Churg Strauss. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 48-50.
- Perez de Llano LA, Veres Racamande A, Pana Arrondo A. Churg Strauss syndrome in an asthmatic man treated with montelukast: continued controversy. *Arch Broncopneumol* 2002; 38: 251-2.
- R.Cuchacovich, M.Justniano, L.R.Espinoza, Churg Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1769-71.
- Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D et al. Churg Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708.
- Tuggey JM, Hoskar HSR, Churg Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55: 805-6.
- Girszyn N, Amiot N, Luverier A, Courville P, Marie I. Churg Strauss associated with montelukast therapy. *QJM* 2008; 101: 669-71..
- Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C et al. Churg Strauss syndrome: outcome and long-term follow up of 32 patients. *Rheumatology Oxford* 2011; 40: 763-71.
- Alfaro TM, Duarte C, Monteiro R, Simão A, Nascimento Costa JM. Churg-Strauss syndrome: Case Series. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 86-92.