Wegener Granülomatozu: İki Olgu Nedeniyle Türkiye'den Bildirilen Olguların İncelemesi

Ferhan Özşeker, Döndü Güneylioğlu, Sevinç Bilgin, Ümmühan Bayram

SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Wegener granülomatozu, özellikle üst ve alt solunum yolları ile böbrekleri tutabilen nekrotizan granülomatöz vaskülitle tanımlanan, nadir görülen bir hastalıktır. Türkiye'de görülme sıklığı ve Türk ırkındaki seyrini bildiren çok olgulu yayın yoktur. Biz de bu amaçla değişik klinik ve radyolojik bulgularla kliniğimize başvuran yaşları sırasıyla 15 ve 33 olan iki kadın Wegener granülomatozu olgusunu Türkiye'den bildirilen 9 (ulaşılabilen basılı kaynaklara göre) olgunun özellikleriyle birlikte inceledik. Birinci olgumuz sınırlı tip, ikinci olgumuz sistemik tip olup, birinci olgumuza klinik eşliğinde patoloji bulguları ile, ikinci olgumuza klinik, patolojik ve c-ANCA pozitifliği ile tanı konulmuştur. Birinci olgumuz tedavi başlangıcından sonra kontrol dışı kalırken, ikinci olgumuz halen remisyonda izlemdedir.

Anahtar sözcükler: Wegener granülomatozu, vaskülit, c-ANCA

Toraks Dergisi, 2002;3(1):109-112

ABSTRACT

Wegener's Granulomatosis: Two Cases with The Review of the Cases Reported in Turkey

Wegener's granulomotosis is a necrotising granulomatous vasculitic disease that especially involves upper and lower respiratory tract and kidney. Its incidence is rare and there is not any literature with many cases about its incidence and course in Turkey and in Turkish people. For these purpose, we investigated the characteristics of nine Wegener's granulomatosis cases from published data in Turkey with those of our two current cases of 15 and 33 years of age respectively. While the first case was a limited form, the second case was of disseminated form. The first case was diagnosed based on clinical and pathological findings, however the diagnosis for the second case was set following the combination of clinical and pathological findings and also the presence of c-ANCA positivity. The first case was out of control and the second case is in remission and being followed up to present.

Key words: Wegener's granulomotosis, vasculitis, c-ANCA

GİRİŞ

Wegener granülomatozu (WG) özellikle üst solunum yolları (ÜSY), akciğer ve böbrekleri tutan nekrotizan granülomatöz vaskülitle tanımlanan bir hastalıktır. İlk olarak Wegener tarafından klinik ve patolojik spektrumu tanımlanan hastalığın kadınlarda sık rastlanan sınırlı formunda ÜSY ve akciğerler tutulurken, yaygın formunda böbrekler de tutulmuştur ve erkeklerde daha sık görülür [1].

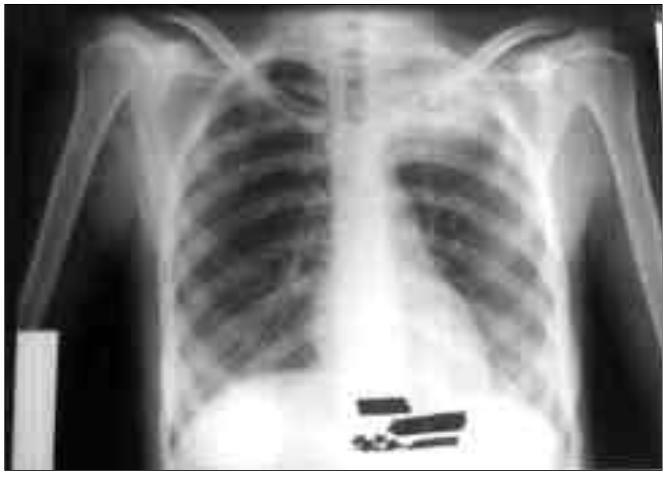
Türkiye'de görülme sıklığı bilinmeyen bu nadir görülen hastalığın adolesan öncesi dönemde daha da nadir görülmesi (olgu 1) ve deri lezyonlarının vulvayı tutması nedeniyle (olgu 2) iki olgumuzu sunarken, Türkiye'de tanı konulan WG olgularının özelliklerini de inceledik.

Yazışma adresi: Dr. Ferhan Özşeker
Altayçeşme mah. Farabi sk Akbulut Apt. No: 2/1, Maltepe, İstanbul
Tel: 0 216 441 23 50 (pbx); Faks: 0216 459 68 59
e-mail: f.ozseker@superonline.com

OLGU 1

On beş yaşındaki kadın hasta D. Ç., Ocak 1991'de, 1 ay önce başlayan baş ağrısı, kulak ağrısı ve kulak akıntısı yakınmasıyla Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniğinde izlenirken, kısa sürede boynun sağ tarafında deride fistülize lezyonlar, jinjivit gelişmesi ve akciğer grafisinde lezyon saptanması üzerine merkezimize sevkle yatırıldı. Genel durum orta düzeyde, koopere, soluk ve halsiz görünümdeydi. Fizik muayenede kan basıncı (KB): 80/60 mmHg, nabız (NA): 96/dk, submandibüler bölgede deride fistülize bir lezyon dışında tüm sistem mu-

ayeneleri normaldi. Rutin laboratuvar incelemelerinde anemi (Hct: %29), lökositoz (15 000 /mm^3), eritrosit sedimantasyon hızı yüksekliği (100 mm/saat) bulundu. Karaciğer enzimleri yüksek (SGOT: 69 IU/L, SGPT: 116 IU/L), Romatoid Faktör (RF) (+++) pozitif, C-Reaktif protein (CRP) (+++) pozitif, C3: 138 mg/100 ml, antinükleer antikor (ANA): negatif, PPD: 20 mm, kanda Lupus Eritamatosus (LE) hücresi: negatif olup, idrar incelemeleri normaldi. Balgam incelemesinde mantar ve aside dirençli basil (ARB) direkt ve kültürde negatifti. P-A akciğer grafisinde; sol üst zonda düzgün kenarlı, ortasında erime odağı gösteren 8x8 cm çapında yuvarlak opasite mevcuttu (Resim 1) ve Waters grafisinde sağ maksiller sinüs saydamlığı kaybolmuştu. KBB muayenesinde; bilateral kronik otitis media, burun sol septum mukozasında kanama odağı, ödem, sol maksiller sinüzit, yaygın jinjivit saptandı. Önce jinjiva biyopsisi ile vaskülit, daha sonra submandibüler bölgedeki fistülize deri lezyonundan alınan biyopsi ile nekrotizan vaskülit saptandı. Klinik ve patolojik bulgularla hastaya WG tanısı konuldu. Steroid + siklofosfamid tedavisine alınan hasta daha sonra kontrollere gelmediği için prognozu öğrenilemedi.



Resim 1 . Birinci olguya ait, sol üst zonda içinde erime odağı içeren düzgün sınırlı yuvarlak homojen opasiteyi gösteren PA akciğer grafisi.

OLGU 2

M.Ö. 33 yaşında, ev kadını, Siirt'te yaşıyor. Mayıs 1996'da ani başlayan ateş, karın ağrısı, iştahsızlık, vücudunda yaygın şişliklerle dahiliye kliniğine başvuran hastaya nefrotik sendrom tanısı konularak tedavi verilmiş, hasta klinik olarak düzelip, proteinürisi ve ödemleri azalınca akciğer grafisindeki lezyonlar nedeniyle merkezimize sevk edilmişti. Hastanın genel durumu orta düzeyde, bilinci açıktı. Fizik muayenede, KB:100/70 mmHg, NA:85 /dk idi, ödem yoktu. Solunum sistemi muayenesinde; sol hemitoraks alt zonda solunum sesleri azalmış, perküsyonla matite mevcuttu. Hastanın yakınması üzerine kadın hastalıkları ve doğum kliniği tarafından yapılan genital bölge muayenesinde vulvada ülsere deri lezyonu görüldü. Rutin laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği (145 mm/saat), anemi (Hct: %33.4), hipoproteinemi (5.5 g/dl), hipoalbüminemi (1.3 g/dl) bulundu. Tam idrar incelemesinde (TİT) 6 gr/24 saat proteinüri, sedimentte 10-12 eritrosit bulundu. Hastanın 4 balgam incelemesinde ARB direkt ve kültürle negatifti. CRP (++), kanda bakılan LE hücresi (-), RF (-), ANA (-), IgG, A, M normal bulundu, antinötrofil sitoplazmik antikorun sitoplazmik patern (c-ANCA) değeri (+) idi. PA akciğer grafisinde sağ akciğer üst zonda ve sol akciğer orta zonda nonhomojen opasite ve sol sinüs kapalılığı saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ akciğer üst lop anterior segmentte kaviteli infiltrasyon, lateral bazal segmentlerde homojen olmayan opasite, alt lopta 2 adet subplevral nodüler lezyon, sol akciğerde hilustan perifere doğru uzanan içinde yer yer erime odakları olan opasite, alt zonda homojen olmayan nodüler opasiteler ve masif plevral efüzyon görüldü (Resim 2). Fiberoptik bronkoskopide normal endobronşiyal sistem gözlendi; bronkoskopi sıvısında ARB direkt ve kültür negatif kalırken, histopatolojik incelemede patoloji saptanmadı. Batın ultrasonografisi dalakta kalsifiye odaklar dışında normaldi. KBB muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastanın vulvadaki ülsere deri lezyonundan alınan biyopsi materyalinde vaskülit ve granülomatoz inflamasyon saptandı. Histopatolojik bulgular



Resim 2 . İkinci olguya ait toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kesitinde, sağ akciğer alt lopta 2 adet subplevral nodüler lezyon, sol akciğerde alt zonda homojen olmayan nodüler opasiteler ve masif plevral efüzyon izlenmekte.

ve c- ANCA pozitifliği ışığında hastaya WG tanısı konularak 26 Temmuz 1996'da oral yolla 1 mg/kg/gün prednizolon+oral yolla 2 mg/kg/gün siklofosfamid ve profilaktik amaçlı 300 mg/gün INH tedavisi başlandı. Eylül 1996'da hastanın genel durumu düzelmiş, toraks BT'sinde lezyonlar kaybolmuştu, proteinürisi yoktu ve kan albümini normal düzeydeydi. Bir yıl prednizolon+siklofosfamid, bir yıl yalnızca siklofosfamid olmak üzere toplam 2 yıl tedavi uygulanan hasta halen kontrolümüz altında olup, Haziran 2001 yılı kontrolünde klinik ve radyolojik olarak remisyondaydı.

TARTIŞMA

WG her yaş grubunda görülmekle birlikte, ortalama görülme yaşı 40-55'tir. Ender rastlanan bu hastalığın adolesan öncesi çağda görülmesi daha da nadirdir. E/K oranı 1/1 olarak bildirilmektedir. WG'nin seyri esnasında birçok organda granülomlar veya vaskülit görülebilir ve tuttuğu organa özgü semptomlar ortaya çıkar. Nazofarinks, paranazal sinüsler ve akciğerler en sık tutulan yerlerdir. Başlangıçta alt solunum yollarından akciğer parenkimi ve bronşlar sıklıkla tutulabilirken, plevra nadiren tutulur (%10) [2]. Birinci olgumuzda hastalık bu bölgeleri tutarken, oral komplikasyonlardan birisi olan hiperplastik jinjivit de görülmüştür. Hastalığın ilk bulgusu olarak böbrek tutulumu olguların %20'sinde görülür ve fokal segmenter gulomerülonefritisle tanımlanır [2]. İkinci olgumuzda bir önceki merkezde nefrotik sendrom tanısı konulmuş, ancak merkezimizde yapılan idrar incelemesi bulguları nefritik sendromla uyumlu bulunmuştur.

WG'de %34 olguda radyolojik anormallik vardır ve en sık görülen lezyonlar bilateral nodüler infiltrasyonlar, tek nodül veya infiltratlar, kaviter hastalık ve alveoler hemorajidir [2]. Birinci olgumuzda ortasında erime odağı olan yuvarlak opasitenin varlığı, II. olgumuzda multipl bilateral nodüler ve kaviter lezyonların olması WG'nin tipik radyolojik bulguları ile uyumluyken, ikinci olgumuzda hastalığın başlangıcında plörezinin olması nadir bulgulardandı.

WG'de tanıya en fazla yardımcı olan histopatolojik bulgulardır. Granülomatöz inflamasyon büyük ölçüde WG tanısını düşündürmekle birlikte, görülmemesi tanıyı kesin olarak dışlamaz. Çünkü Wegener granülomatozu klinikopatolojik olarak tanı alan bir durumdur ve klinik uyum patoloğa büyük oranda yardımcıdır [1]. Ancak patolojik bulgular mikroskopik polianjitis ya da Churg Strauss sendromundakine benzediğinden, tanının patolog ve klinisyenin işbirliği ile klinik uyum eşliğinde konulması en uygunudur [1,3]. Birinci olgumuzda granülomatoz inflamasyon gösterilememiş, nekrotizan vaskülit görüntüsü ve klinik uyumla birlikte WG tanısı konulmuştur. Bu olguyu mikroskopik polianjitisten ayıran en büyük özellik klinik açıdan olup, mikroskopik polianjitiste özellikle böbrek tutulumu olurken, üst solunum yolları tutulumunun nadir görülmesidir [1]. Özellikle deri lezyonları hem klinik bulgu, hem patolojik materyalin elde edilmesi açısından önemli bir tutulum bölgesidir ve hastalığın başlangıcında %13-14 oranında görülür [1,4]. Bizim her iki olgumuzda başlangıçta deri tutulumu vardı ve tanıda büyük ölçüde yardımcı olmuştu. İkinci olgumuzda vulvadaki ülsere lezyonlar ve oral tutulum ayırıcı tanıda Behçet hastalığını düşündürmekle birlikte, Behçet hastalığında ANCA pozitifliğinin olmaması, hastanın klinik açıdan büyük ölçüde WG ile uyumlu olması ve histopatolojik bulgular ışığında bu tanıdan uzaklaşılmıştır.

Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ARD) WG için belirlediği dört tanı ölçütü şunlardır: 1) anormal idrar sedimenti, 2) anormal akciğer grafisi, 3) oral veya nazal inflamasyon olması ve 4) biyopside granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi. Bu ölçütlerden iki veya daha fazlasının bulunması % 88 duyarlı, %99 özgüldür [4]. Olgularımız bu ölçütlere göre değerlendirildiğinde 1. olgumuz bu ölçütlerden ikisine, 2. olgumuz ise üçüne uymaktaydı.

Son zamanlarda hastalığın tanısında ve aktivite değerlendirilmesinde c-ANCA tayini kullanılmaktadır. Duyarlılığı %91, özgüllüğü %99 olan bu test klasik WG'de %80-90, sınırlı WG'de ise %55-66 pozitiftir [4]. Tipik klinik bulgular ve c-ANCA pozitifliği WG'yi düşünmek için yeterli ise de, kesin tanı için biyopsi örneklerinin incelenmesiyle patolojik tanı zorunludur.

WG tedavi edilmezse ölümcüldür ve ortalama yaşam, tedavisiz olgularda 5 aydır [1]. Günümüzde "standart" tedavi siklofosfamid ve prednizolondur [2]. Bizim de standart tedavi uyguladığımız olgularımızdan 1. olgu kontrol dışı kalırken, 2. olgumuz 4 yıldır kontrol altında ve remisyondadır. Bu tedaviye ek olarak *Staphylococcus aureus*kolonizasyonunu ve nüksleri önlemek amacıyla trimetoprim/sülfametoksazol 320/1600 (TMP-SMZ) önerilmektedir [5].

ABD'de prevalansı %0.003 olan WG'nin Türkiye'deki sıklığı halen bilinmemekle birlikte, 1988-2000 yıllarında Türkiye'de tanı konularak bildirilen dokuz olguya ulaşabildik [2]. Türkiye'de yayımlanmış makalelerden elde edilebilenler bizim olgularımızla birlikte incelenerek Tablo I'de özellikleri gösterilmiştir [7–15].

Olguların tümüne bakıldığında; kadın/erkek oranı 0.83, klasik formda yedi olgu (%73.6), sınırlı formda dört (%36.3) olgu saptandı. Dokuz olguda bakılan c-ANCA değeri sekiz olguda pozitifti (%88.8) ve klinik semptomlarla birleştiğinde tanıya yardımcı olmuştu. Hoffman ve arkadaşlarının [6] serisinde aktif hastalığı olanlarda c-ANCA pozitifliği %88 olarak bulunmuştur. ARD ölçütlerinden sadece 2'sine uyan üç olguda c-ANCA pozitifliği mevcuttu. On olguya prednizolon + siklofosfamidden oluşan klasik tedavi, bir olguya prednizo-

Tablo I. Türkiye'den bildirilen Wegener granülomatozu olguları ve sunulan olguların özellikleri

Kaynak No.	C/Y	Tutulan organ	Radyoloji	c-ANCA	Tanı	Tedavi	Prognoz
[7]	E/21	ÜSY, ASY, deri	Bil. kavite ve nodüller	Yok	Biyopsi (burun mukozası)+ Klinik	P+S	15 gün sonra remisyon, tedaviyi terk, nüks, tedavi başlangıcı ile remisyon
[8]	K/60	Eklem, ÜSY, ASY, böbrek	Bil. hetorojen nodüller	Negatif	Biyopsi (böbrek)+ Klinik	P+S	Ölüm
[9]	E/32	Plevra, eklem	Sağ plevral efüzyon Bil. alveoler filling patern	Pozitif	Klinik +c- ANCA	P+S	Ölüm
[10]	E/48	Eklem, ÜSY, ASY	Bil. heterojen infiltrasyon	Pozitif	Biyopsi (maksiller sinüs mukozasından)	P+S	Ölüm
[11]	E/36	ÜSY, ASY	Sol apikal ve 6. segmentte kavite	Pozitif	Klinik + c-ANCA	P+S+ TMP/SMT	1 ay sonra remisyon 3 ay sonra nüks, tedavi dozu artırıldıktan 1 ay sonra remisyon
[12]	K/55	ASY	Sol alt zonda homojen gölge koyuluğu	Pozitif	Biyopsi (akciğer)+ c-ANCA	P+S+ TMP/SMT	5. ayda remisyon
[13]	E/47	ÜSY,ASY, deri, eklem böbrek	Bil. multipl kaviter lezyonlar	Pozitif	Biyopsi (deri)+klinik+ c-ANCA	P+S+ TMP/SMT	3. haftada tedaviyi terk ve ölüm
[14]	E/38	ÜSY, ASY, böbrek, Eklem	Bil. nodüller	Pozitif	Klinik+ c-ANCA	P+S	5. ayda remisyon
[15]	K/35	ÜSY, ASY, böbrek	Bil. kaviter lezyonlar	Pozitif	Biyopsi (burun mukozası)+ klinik+ c- ANCA	P+S+ TMP/SMT	Remisyon
Olgu I	K/ 15	ÜSY, ASY, deri	Sol üst zonda kaviter opasite	Yok	Biyopsi (deri)	P+S	Kontrol dışı
Olgu II	K/33	ASY, deri, böbrek	Bilateral orta ve alt zonda heterojen opasite, solda plevral efüzyon	Pozitif	Biyopsi (vulva)+ c-ANCA	P+S	2. ayda remisyon

C: cinsiyet, **Y:** yaş, **E:** Erkek, **K:** kadın, **ÜSY:** üst solunum yolu, **ASY:** alt solunum yolu, **P:** prednizolon, **S:** siklofosfamid.

lon tedavisi uygulanmış, 11 olgunun altısında remisyon sağlanırken, dört olgu ölümle sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak günümüzde klinik ve radyolojik değerlendirme, serolojik testler ve uygun biyopsi örnekleri ile WG tanısı koymak zor değildir. Tedavi ile sağkalımın birinci yıl sonunda %90, ikinci yıl sonunda %87, beşinci yıl sonunda %76 [1] olduğu düşünüldüğünde erken tanı ve tedavinin hastalar açısından önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New-York: Mac-Graw-Hill Companies, 1998: 1357-74.
2. Carol AL, Gary SH. Wegener's granulomatosis. Thorax 1999; 54: 629-37.
3. Çildağ O,Polatlı M., Karadağ F ve ark. Churg Strauss Sendromu: Kloritromisin tetikleyici faktör mü? Toraks Dergisi 2000;1(3): 56-60
4. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Saunders Company. USA;1999: 1489-532.
5. Stegman CA, Cohen Treavart JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimaxaxole) for the prevention of relapses of Wegener`s granülomatosis. N Engl J Med 1996; 335:16.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granülomatosis: an analysis of 158 patients. Ann of Int Med 1992; 116:488-98.
7. Üskent N, Danacı M, Tor H, ve ark. Wegener'in granülamatöz vaskülitisi: primer mukokutenyal tutulum ve akciğer lezyonları ile seyreden bir olgu bildirimi. Türk Onkoloji Dergisi 1988; 3: 667-72.
8. Sevinç C, Uçan ES, Çamsarı T, ve ark. Bir olgu nedeni ile Wegener granülamatozis. Solunum Kongre Kitabı 1994; 19: 589-96.
9. Fırat H, Aydemir S, Köktürk O, ve ark. Plevral efüzyonla seyreden bir Wegener granülomatozu olgusu. Solunum Hastalıkları 1996; 7: 243-9.
10. Canbakan B, Demirkaya M, Yüksel C, ve ark. Wegener granülomatozisi: vaka takdimi. Solunum Hastalıkları 1997; 8: 115-22.
11. Altuğ E, Hasanoğlu C, Umut S. c- ANCA ile tanı konulan bir Wegener granülomatozis olgusu. Solunum Hastalıkları 1997; 8 (2): 311-8.
12. Ertürk A, Ulukavak T, Demirağ F, ve ark. Wegener granülomatozisi. (akciğer tüberkülozunu ve kanserini taklit eden bir olgu nedeniyle). Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 269-73.
13. Akkalyoncu B, Öztürk A, Gözü A, ve ark. Bir Wegener granülomatozis olgusu. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 100-3.
14. Bayız H, Taci N, Başay N, ve ark. Wegener granülomatozisi: bir olgu nedeniyle. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 426-8.
15. Akkaya A, Turgut E, Şahin Ü, ve ark. Wegener granülomatozisi (olgu sunumu). Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48: 154-61.