

BİR OLGU NEDENİYLE WEGENER GRANÜLAMATOZİSİ

Özkan KIZKIN*
Gamze TÜRKER*
Hakan GÜNEN*
Hilala AVCI*
Murat Cem MİMAN**
Erdoğan AYDIN*

Wegener granülomatosisi akciğerleri tutan vaskülitler arasında en yaygın olanıdır. Akciğerde oluşturduğu nodüller ve kaviter lezyonlar nedeniyle, başta tüberküloz ve maligniteler olmak üzere pek çok hastalığın ayırıcı tanısına girer.

Kronik sinüzit tanısıyla uzun süre takip edilen, akciğerdeki kaviter lezyonlardan ötürü tüberküloz tedavisi alan hasta; orbita tutulumu olması, tüberkülozu taklit etmesi ve semptomların başlangıcı ile teşhis arasında geçen sürenin 4 yıl olması nedenleriyle sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler : *Wegener granülomatosisi, orbita tutulumu, tüberküloz*

A Case With Wegener's Granulomatosis

Wegener's granulomatosis is the most common vasculitis involving the lungs. Since it causes nodular and cavitary lesions in the lung, the differential diagnosis includes various diseases including primarily tuberculosis and malignancies.

We presented this case because he was followed up for a long time with the diagnosis of chronic sinusitis, presenting with orbital involvement and simulating tuberculosis, and the time from the initiation of symptoms to the diagnosis was four years

Key words: *Wegener's granulomatosis, orbital involvement, tuberculosis*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, MALATYA

Yazışma Adresi:
Dr. Özkan KIZKIN
İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
AD
MALATYA
Tel: 422 341 0660 (1607)
Fax: 422 341 0729

Wegener'in klasik triadı; üst ve/veya alt solunum yollarının nekrotizan granülamatoz inflamasyonu, hem arterleri hem de venleri ilgilendiren jeneralize fokal nekrotizan vaskulit ve fokal glomerulonefrittir. Böbrek tutulumunun olmadığı hastalar "sınırlı form" olarak kabul edilir ve bunlarda prognoz daha iyidir.^{1,2}

Hastalığın tanısı, uygun klinik bulguların varlığında antinötrofilik stoplazmik antikor (cANCA) pozitifliği ve/veya nazal, akciğer yada böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde nekrotizan vaskulitin gösterilmesiyle konur.³

Nazal biyopsisi nekrotizan vaskulit olarak rapor edilmiş, akciğer ve orbita tutulumu da olan bu olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmaktadır.

OLGU

Üç yıldır devam eden burun tıkanıklığı ve burun akıntısı nedeniyle değişik merkezlerde kronik sinüzit tanısıyla takip edilen 40 yaşındaki erkek hastanın öksürük ve hemoptizi yakınmaları olması üzerine çekilen akciğer grafisinde kaviter lezyonlar görülmüş ve balgamda direkt asidorezistan bakteri (ARB) negatif olmasına rağmen izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile antitüberkülo tedavi başlanmış (Resim 1).

Tüberküloz tedavisinin onuncu ayında yapılan kontrolünde akciğer filminde bir iyileşme olmadığı, balgamda ARB'nin iki kez negatif olduğu tespit edilmiş. Bu sırada Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniğinde yapılan endoskopik burun muayenesinde burun ve maksiller sinüs mukozasının krutlarla kaplı olduğu, ancak krutlar temizlendikten sonra mukozanın salim olduğunun görülmesi üzerine biyopsi yapılmadan medikal tedavi önerilmiş.

Hasta, haziran 2000'de ses kısıklığı, bulanık görme, sağ gözde şişlik, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile hastanemize başvurdu. Göz muayenesinde sağ gözde minimal propitozis ve hipertropya, sağ makulada hiperpigmentasyon, temporal pupillada atrofi saptandı. Visual Evoked Potential (VEP) sağda negatif bulundu. Orbita bilgisayarlı tomografisinde orbita medial duvarını destrükte eden kitlenin sağ optik sinire uzandığı tespit

edildi (Resim 2). KBB polikliniğinde yapılan endoskopik burun muayenesinde nasal septumda 3 cm çapında perforasyon, orofarenks, hipofarenks ve vokal kordların mukozasında hiperemi ve sağ vokal kordun paramedian konumda fikse olduğu tespit edildi. Sağ orta konka altından kaynaklanan polipoid lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi, nekrotizan vaskulit (Wegener granülamatozu) olarak rapor edildi.

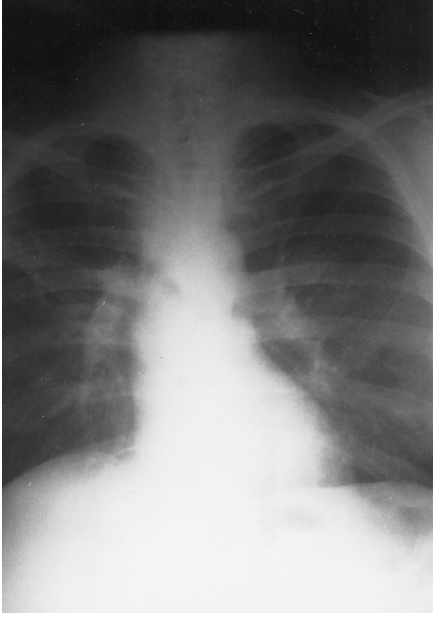
Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı: 15000 mm³, hemoglobin: 12 gr/dl, eritrosit sedimentasyon hızı: 28 mm/saat, ASO: 200 IU/ml, CRP: 48 mg/dl, RF: 64 mg/dl olarak saptandı. Böbrek ultrasonografisi ve rutin idrar incelemesi normaldi. Yirmidört saatlik idrarda kreatinin 77.3 mg/dl, protein 350µg/gün bulundu. Serum cANCA negatif bulundu. Fiber-optik bronkoskopide sağ üst lob ayrım karinası künt olarak değerlendirildi. Toraks BT'de çok sayıda kaviter nodüler lezyon gözlemlendi (Resim 3). Tedavi olarak 1 mg/kg prednizolon ve 100 mg/gün siklofosamid başlandı.

TARTIŞMA

Wegener granülamatozisi (WG) tüm sistemleri tutabilen, etyolojisi bilinmeyen nekrotizan bir vaskulittir. Klinik olarak tanı konan tüm sistemik vaskulitlerin %10'unu oluşturur. Hastalık en sık 40 yaşlarında görülür. İleri yaş kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir. Hastalığın coğrafi, herediter ve mesleki yönü yoktur; ancak silika maruziyetinin WG gelişme riskini 7 kat artırdığı bildirilmiştir. Erkek-kadın oranı 1.5/1'dir.^{1,2}

Olguların çoğunda önce üst ve alt solunum yollarının tutulumuna bağlı bulgular ortaya çıkmaktadır. Hastayı doktora getiren en sık semptom, kronik burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır. Kronik sinüziti takip eden dönemde gelişen nekrotik inflamasyon nedeniyle burun iskeletinde doku ve kemik destrüksiyonu meydana gelir. Gelişen deformite "semer burun" adını alır. Bu zemin üzerinde gelişen bakteriyel enfeksiyonlar da hastalığın burun ve yüzde sınırlı nekrotizan ve ülseratif granülamatöz görünümle giden orta hat granülomları ile karışmasına neden olur.^{1,2,4} Sunulan olgu 3 yıl süresince burun tıkanıklığı ve zaman zaman kanlı burun akıntısı nedeniyle

Bir Olgu Nedeniyle Wegener Granülamatozisi



Resim 1. PA Akciğer grafisinde kaviter lezyonlar

kronik sinüzit tanısıyla izlenmişti. Nazal septumda 3 cm çapında perforasyon, sağ vokal kordda fiksasyon ve orofarenks ile hipofarekste pürülan hiperemik mukozal görünüm vardı.

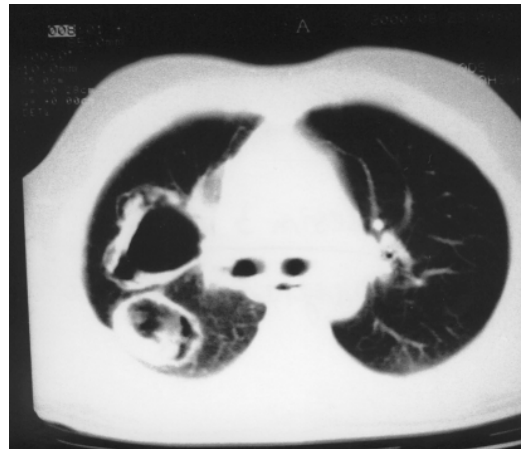
Akciğer tutulumu olguların yaklaşık 3/4'ünde saptanmakta ve %11 olguda izole akciğer tutulumu bulunmaktadır. Akciğer tutulumu asemptomatik olabilir, ancak sıklıkla öksürük, bazen de yaygın alveoler hemorajiye bağlı hemoptizi, hatta ileri olgularda solunum yetmezliği de görülmektedir.^{1,3} Akciğer grafisinde nodüler, kaviter lezyonlar, bazen de interstisyel görünüm olabilir.^{2,5} Olgunun akciğer grafisinde çok sayıda kaviter lezyon ve nodül vardı. Kronik öksürük ve kan tükürme yakınmaları, hastanın genç yaşta olması ve akciğer grafisindeki kaviter lezyonları nedeniyle tüberküloz düşünülerek olgumuza antitüberkülo tedavi başlanmıştı. WG'da değişik klinik tablolar ortaya çıkabildiğinden özellikle maligniteler ve tüberkülozdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.⁶ Akciğerde endobronşial lezyonlara sekonder atelektaziler de ortaya çıkabilir. Buradan alınan biyopsi ile tanı konulabilir.^{3,7} Olguda bronkoskopiye sağ üst lob ayırım karinası küntlüğü dışında, trekea ya da bronşlarda obstruksiyona neden olacak düzeyde inflamatuvar ya da skatrisyel bir lezyonla karşılaşılması. Nazal biyopsi ile tanı konulduğu için invaziv akciğer biyopsisi yapılmadı.



Resim 2. Olgunun orbita bilgisayarlı tomografisi

Akciğerde sınırlı olgularda bronkoskopik bulgular genelde tanı koydurucu olmadığından çoğu kez açık akciğer biyopsisi gerekmektedir.^{1,3}

Hastalığın Carrington ve Liebow tarafından 1966'da tanımlanan Wegener'in morfolojik ve klinik tablosuna uyan fakat glomerulonefriti olmayan "sınırlı WG" denen bir tipi mevcuttur. Bu tip bazı otörlerce hastalığın erken formu olarak kabul edilir ve aynı tedavi önerilir. Genelde ileri yaşlarda sınırlı form daha çok ortaya çıkar. WG'li hastaların %57'sinde görülen böbrek tutulumu, kendisini proteinüri, idrarda eritrosit, eritrosit silindirleri ve ileri olgularda kreatinin ve üre yüksekliğiyle gösterir



Resim 3. Toraks bilgisayarlı tomografisinde kaviter lezyonlar

ve prognozu etkileyen en önemli faktördür. Olguda böbrek tutulumunu gösterecek bir bulgu olmadığı için, sınırlı form olarak kabul edilmiştir. Kesin tutulum böbrek biyopsisi ile gösterilmekle birlikte genelde noninvaziv idrar incelemeleri de böbrek tutulumu olup olmadığı konusunda fikir verir.

cANCA, sitoplazmadaki azurofilik granüllerde bulunan bir serin proteinaz olan Proteinaz III'e karşı gelişen otoantikör yapısında bir moleküldür. Yapılan araştırmalar cANCA'nın WG için yüksek düzeyde (%90) spesifik olduğunu ve klinik aktivasyonla korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. cANCA; aktif klasik WG'li olgularda % 80-90 pozitif iken, aktif sınırlı WG'li olgularda % 55-60 oranında pozitifdir.^{1,3,8} Olguda cANCA negatifliği, sınırlı form olmasına ve remisyona ihtimaline bağlandı.

Konjunktivit, sklerit, üveit gibi göz bulguları %29 olguda ortaya çıkmaktadır. İntraoküler tutulumla bağlı üveit, retinal vaskulit, optik nöropati bulunabilir ve sellülite bağlı retroorbital inflamasyon propitozise yol açabilir.^{1,2,4,7} Orbital patolojiden şüphelenildiği zaman BT ve MRG istenmelidir.⁹ Sağ gözde şiddetli ağrı ve şişlik yakınmasıyla başvuran olgumuzda sağ gözde minimal propitozis ve hipertropya saptandı, BT'de orbita medial duvarını destrükte eden kitlenin sağ optik sinire uzanımı izleniyordu.

Olguların yaklaşık yarısında RF pozitifdir. Bazı olgularda hafif bir eozinofili ve anemi eşlik edebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı, yaygın tutulumu olan olgularda çok yüksek olabilir. Lökosit sayımı nadiren 18000/mm³'ün üzerindedir. Olguda laboratuvar bulguları, öngörülen değerlere paralellik göstermektedir.

Günümüzde üst solunum yollarının tutulumunu E, alt solunum yollarının tutulumunu L ve böbrek tutulumunu K harfleriyle sembolize eden ELK sınıflaması kullanılmaktadır. E, EL, EK, L, LK, ELK tutulumlarından biri; pozitif biyopsi ya da yüksek serum cANCA düzeyi ile birlikte olduğunda tanı konulabilir.¹ Olguda EL tutulumu ve nazal biyopsi örneğinde nekrotizan vaskulitin gösterilmesi tanı için yeterli olmuştur ve Amerikan Romatoloji Koleji'nin önerdiği.¹⁰ dört kritere idrar bulguları dışında anormal

akciğer radyolojisi, nazal akıntı ve biyopsi bulguları da uymaktadır.

WG'nun tedavisinde uzun süreli steroid ve immunosupresan kullanılmaktadır. Standart tedavi prednizolon 1 mg/kg ve siklofosfamid 2 mg/kg'dır. Klinik yanıt 2-8 hafta içinde alınır. Stabilite sağlandıktan sonra tedaviye en az 24 ay devam edilmelidir.^{1,2,3} Son zamanlarda trimetoprim-sülfametaksazol'in (TMP-SMX) de hastalığın erken döneminde kullanılması önerilmektedir. Biz de olguya prednizolon, siklofosfamid ve TMP-SMX'den oluşan 3'lü tedavi başladık. TMP-SMX'un hastaların üst ve alt solunum yollarında sıklıkla kolonize olan ve hastalığı agrave ettiği öne sürülen stafilocok kolonizasyonunu da tedavi ettiği, bu nedenle tedaviye TMP-SMX eklenmesinin başarıyı artırdığı bildirilmektedir.¹¹

WG, nekrotizan ve destrüktif bulgularla karşıımıza çıkan olguların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi hastalığın prognozunu etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill Companies. 1998: 1357-74.
2. Rubin LJ. Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine Philadelphia:WB Saunders Company, 1994: 1683-709.
3. Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. Clin Chest Medicine 1998; 19(4): 759-76
4. Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, et al. MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. Eur Radiol 1997; 7(4): 566-70
5. Carruters DM, Conner S, Howie AJ, et al. Percutaneous image guided biopsy of lung nodules in the assessment of disease activity in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2000; 39: 77682.
6. Ertürk A, Ulukavak T, Demirağ F ve ark. Wegener granülomatozisi (Akciğer tüberkülozunu ve kanserini taklit eden bir olgu nedeniyle). Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 269-73.
7. Ergün P, Biber Ç, Erdoğan Y ve ark. Wegener granülomatozisi sekiz olgunun değerlendirilmesi. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 9-13 Nisan 2000
8. Oymak S, Taşkapan H, Doğukan A ve ark. Wegener granülomatozisi dört olgu sunumu . Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 9-13 Nisan 2000
9. Provenzale JM, Mukherji S, Allen NB, et al. Orbital involvement by Wegener's granulomatosis: imaging findings. AJR Am J Roentgenol 1996; 166(4): 929-43
10. Leavitt RY, Fauci AS, Block DA, et al The American College Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 30: 1101-7.
11. Van Putten JW, van Haren EH, Lammers JW. Association between Wegener's granulomatosis and Staphylococcus aureus infection? European Respiratory Journal 1996; 9:1955-7.