

Sınırlı bir Wegener granülomatozis olgusu

Murat Salihoğlu (*), Şahin Öğreden (**), Mehmet İncedayı (***), Zafer Küçükodacı (****)

ÖZET

Wegener granülomatozisi, vücudun herhangi bir organını etkileyebilen, küçük arter ve venleri tutan, granülatöz vaskülit ile karakterize, otoimmün, idiyopatik bir hastalıktır. Sınırlı ve sistemik formları vardır. Kulak ve burun semptomları ile kendini gösterebilir. Tanıda en fazla gecikme baş ve boyun bölgesi ile ilgili semptomlarla başvuran hastalarda olduğu için, kulak burun boğaz hekimlerinin bu konuda büyük bir dikkate ve farkındalığa ihtiyaçları vardır. Yazımızda kulak ve burun tutulumu ön planda olan sınırlı bir Wegener granülomatozis olgusunu ilgili literatürler ışığında sunduk.

Anahtar kelimeler: Ayırıcı tanı, baş ve boyun tutulumu, paranasal sinüs, Wegener granülomatozisi

SUMMARY

A case of Wegener's granulomatosis with limited involvement

Wegener's granulomatosis is an autoimmune, idiopathic disease, characterized by granulomatous vasculitis which involves small arteries and veins in any organ of the body. The disease has limited and systemic forms. It may manifest with symptoms of ear and nose. Otolaryngologists should have a great care and awareness since the diagnostic delay is most often seen in patients presenting with head and neck symptoms. We herein present a case of Wegener's granulomatosis with prominent involvement of ear and nose in the light of related articles.

Key words: Differential diagnosis, head and neck involvement, paranasal sinus, Wegener's granulomatosis

Giriş

Wegener granülomatozisi (WG), temelde vücudun herhangi bir organını etkileyebilen, küçük arter ve venleri tutan, nekrotizan granülatöz vaskülit ile karakterize, otoimmün, idiyopatik, granülatöz bir hastalıktır (1-3). Sınırlı ya da sistemik hastalık olarak kendini gösterebilir; sistemik hastalık tedavi edilmediğinde ölümcül olabilir. Karakteristik olarak baş ve boyun bölgesini, akciğer ve böbrekleri tutmakla beraber, vücudun herhangi bir yerinde de görülebilir (4). Sistemik form her zaman böbrek tutulumu ile birlikte dir. Sınırlı formda ise böbrek tutulumu ve sistemik vaskülit bulguları yoktur, prognoz daha iyidir. Üçüncü bir form da vaskülit olmadan kulak burun boğaz (KBB), göz veya akciğerlerin primer olarak tutulduğu saf granülatöz hastalık tablosudur (5). Hastalık ilk olarak KBB semptomları ile kendini gösterebilir. Bildirilen vaka sayısı azdır ve ülkemizde de gerçek insidansı bilinmemektedir. Biz bu yazımızda kulak ve burun tutulumu ön planda olan, sınırlı bir WG vakasını sunduk.

Olgu Sunumu

Öncesinde herhangi bir şikayeti olmayan 24 yaşındaki erkek hastanın ilk olarak gribal enfeksiyon sonrası ortaya çıkan ve yaklaşık 2 ay devam eden burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı, halsizlik, iştah kaybı, gece terlemesi ve hafif ateş şikayetleri olmuş. Bu şikayetler ile daha önce başvurduğu sağlık kurumlarında birisi yatırılarak olmak üzere, birkaç kez gribal enfeksiyon ve akut sinüzit tanıları ile medikal tedavi verilmesine rağmen, şikayetlerinde düzelme olmamış. Son zamanlarda ise her iki kulağında dolgunluk, işitmede azalma, ağrı ve akıntı şikayeti ile beraber kanlı burun akıntısı, diş fırçalama ile diş eti kanamaları başlamış. Bu şikayetler ile polikliniğimize başvuran hasta kliniğimize yatırıldı. Her iki nazal kavitenin direkt ve endoskopik bakısında nazal mukozada yaygın inflamasyon ve konjesyon gözlemlendi, dokun-

* İzmir Asker Hastanesi Kulak Burun Boğaz Servisi

** Jandarma Genel Komutanlığı İzmir Dispanseri Kulak Burun Boğaz Polikliniği

*** İzmir Asker Hastanesi Radyoloji Servisi

****GATF Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Servisi

Aynı basım isteği: Dr. Murat Salihoğlu, İzmir Asker Hastanesi Kulak Burun Boğaz Servisi, Konak, İzmir

E-mail: drmuratsali@gmail.com

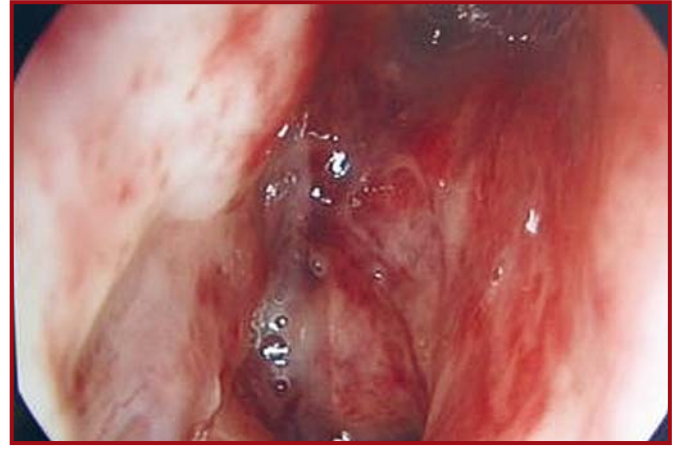
Makalenin geliş tarihi: 04.05.2010 • **Kabul tarihi:** 24.09.2010

ma ile frajil yapıda idi (Şekil 1). Diş etlerinde hipertrofi ve peteşiyal görünüm mevcuttu. Kulak muayenesinde her iki dış kulak yolundan pürülan akıntı aspire edildi. Kulak zarları bombeleşmiş ve massere görünümde idi. Baş ve boyun muayenesinde lenfadenopati tespit edilmedi, yüzde nekrotizan, ülserle cilt lezyonları mevcuttu. Geceleri 38.5 °C'ye kadar yükselen sürekli bir ateşi vardı. Rutin laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği (49 mm/saat), lökositoz (18600 mm³, %78 nötrofil hakimiyeti), normal C-reactive protein (CRP) değerleri saptanırken, AST: 90 IU/L (20-65), fibrinojen aktivitesi 925 mg/dl (200-400), alkalen fosfataz 212 IU/L(50-136) olarak bulundu. HBsAg, HCV ve HIV negatifti. Kan kültürü ile kulak ve burun sürüntü kültürlerinde patojen bakteri tespit edilmedi. Kanda kreatinin ve üre seviyeleri normal olup, renal fonksiyonları normaldi. Tam idrar tahlilinde hematüri ve proteinüri yoktu. Saf ses odyogramında bilateral orta derecede iletim tipi işitme kaybı (sağ HY: 42 dB, KY: 8 dB; sol: HY: 47 dB, KY: 12 dB) mevcuttu. Üst ve alt batin ultrasonografisi ile direkt akciğer grafisi normaldi. Göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda akciğer patolojisi saptanmadı. Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde nazal kavite ile sinüs boşluklarında mukozal kalınlaşma görünümü mevcuttu (Şekil 2). Temporal kemik BT'de her iki orta kulak boşluğunu dolduran, mastoid hücreleri oblitere eden yumuşak doku dansitesi görünümü mevcuttu. Patolojik incelemede nazal mukozada (Şekil 3) ve dış kulak yolu cildi biyopsilerinde histolojik olarak granümatöz vaskülit tespit edildi. Antinötrofil sitoplazma antikoru (c-ANCA) pozitif. Patolojik inceleme ve klinik bulgularla beraber WG tanısı kondu. Hasta daha ileri bir merkeze sevk edildi. Kortikosteroid ve immünoşüpresif tedavi (oral yolla 1 mg/kg/gün prednizolon ve 2 mg/kg/gün siklofosamid) gören hastanın 2 ay sonraki kontrolünde klinik ve radyolojik olarak remisyonda olduğu görüldü.

Tartışma

WG sıklıkla 20-40 yaş aralığında görülür. Erkek kadının oranı 1.5/1'dir. Siyah ırkta beyaz ırka nazaran çok az görülür. Baş ve boyun tutulumu sıktır (6,7). Hastaların %63'ü ilk olarak KBB ile ilgili semptomlarla karşımıza çıkar. Altmış yaş üzerinde renal, pulmoner ve diğer sistem tutulumlarının görülme sıklığı artar (8). Bizim olgumuz 24 yaşında erkek hasta idi ve ilk klinik bulguları baş ve boyun bölgesinde idi.

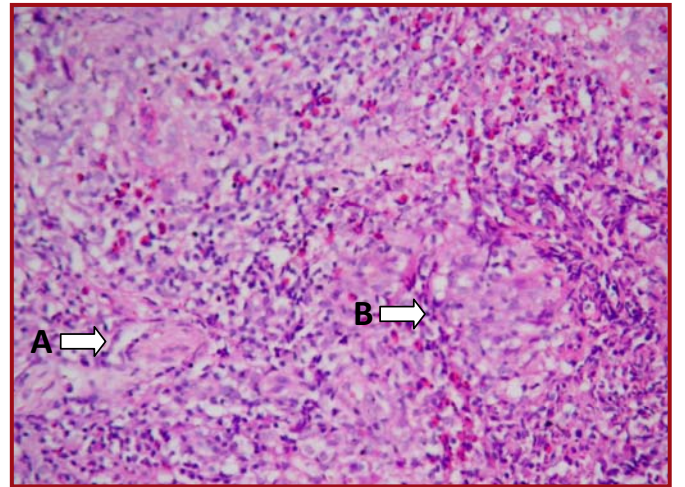
Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Otoimmün kökenli bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ailesel geçiş bildirilmekle beraber, kesin değildir. Burunda staphylococcus aureus taşıyıcılığı normal popülasyon



Şekil 1. Sağ nazal kavitede mukozal inflamasyon ve konjesyon



Şekil 2. Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (koronal): nazal kavite ile sinüs boşluklarında mukozal kalınlaşma



Şekil 3. H&E (x10) boyalı preparat, nazal mukozada (A) vaskülit ve (B) granümatöz inflamasyon

na göre daha sık bulunmuş ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (7). Olgumuzda aile hikayesi yoktu ve burun sürüntü kültür sonucu normaldi, daha önce antibiyotik kullanmıştı.

Hastaların büyük çoğunluğunda nazal ve paranasal sinüs tutulumu vardır. Semptomlar sıklıkla burun tıkanıklığı, kabuklanma, burun akıntısı ve kanamadır. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, güçsüzlük, eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar da görülebilir (8). Kulak tutulumu %19'dan % 61'e kadar değişebilir, başlangıç semptomları olarak karşımıza çıkabilir (9). Takagi ve ark. retrospektif çalışmalarında %60 oranında kulak tutulumu tespit etmişlerdir, bunların %60'ı kronik otitis mediya, % 27'si effüzyonlu otitis mediya, %13'ü ise işitme kaybı idi. Aynı zamanda kulak tutulumlu bu hastaların %93'ünde nazal ve paranasal sinüs tutulumu da tespit edilmiştir (10). Olgumuzda süperatif otitis mediya ve iletim tipi işitme kaybı tespit edildi. Erken tanı ve tedavi orta kulak ve iç kulaktaki irreversibl değişiklikleri önlemede ve işitme kaybının prognozunda önemlidir. Tanıdan önce %56 oranında KBB hekimlerine başvurma oranı ile hastalığın tanısı ve tedavisinde KBB hekimleri önemli bir role sahiptir (8). WG vücudun herhangi bir organını etkileyebileceği için, üzerinde multidisipliner bir çalışma gerektirir ve baş-boyun tutulumundan dolayı KBB hekimleri, bu çalışmanın özellikle tanıda önemli bir üyesidir.

Ağız içi tutulumu nadirdir, mukozada derin ülser lezyonlar %2-6 oranında görülür. Gingival tutulum daha az sıklıkta olup, çilek görünümlü gingival hiperplazi patognomonik bir görünümdür (11). Gingival tutulum olgumuzda vardı. Deri tutulumları %14-50 arasında görülür, güç fark edilir ve hafif klinik seyirleri vardır. Fotosensitivite, vezikül ve papül'den purpura, derin ülserasyon ve subkütanöz nodüle kadar değişik tarzda lezyonlar görülebilir. Ciltte daha spesifik bulgular için komşuluktaki normal dokuları da içine alan derin biyopsiler tercih edilmelidir (7). Olgumuzda yüzde ülser, nekrotizan cilt lezyonları tespit edildi. Ayrıcı tanıda sarkoidoz, Churg-Strauss hastalığı, poliarteritis nodosa, mikroskopik polianjitis gibi çok sayıda granüloamatöz ve otoimmün hastalıklar vardır (7).

Klinik bulgulara ek olarak WG'de karakteristik BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görünimleri de vardır. Burun ve sinüs cerrahisi geçirmemiş hastalarda özellikle MRG'deki sklerotik sinüs duvarı görünümü ile birlikte BT'de kemik destrüksiyonu ve yeni kemik oluşumu varlığı neredeyse tanı koydurucudur. Bu değişiklikler klinik bulguların kesin olmadığı ve c-ANCA'nın negatif sonuç verdiği olgularda tanı koymada yardımcıdır (12). Hastalığın geç döneminde ortaya çıkan bu radyolojik bulguların hiçbirisi bizim vakamızda tespit edilmedi, MRG tetkikine gerek görülmedi.

WG'de tanı şüpheli bölgelerden biyopsi ve laboratuvar tetkikleri ile konur (7). Amerikan Romatoloji

Derneği'nin WG için belirlediği dört tanı ölçütü şunlardır: 1. nazal ve oral inflamasyon olması, 2. anormal akciğer grafisi (nodül, infiltrasyon ya da kavite görünümü), 3. anormal idrar sedimenti, mikrohematüri, 4. arter duvarlarında, perivasküler ya da ekstrasvasküler alanlarda granüloamatöz inflamasyonun gösterilmesi. WG tanısı için yukarıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının varlığı gerekmektedir (13). Yine 1992'de kanda ANCA varlığı ek bir kriter olarak kabul edilmiştir (1). c-ANCA serolojik testinin erken tanıda yararlı olduğu bildirilmiştir (10,14). Sistemik tutulumda %96, sınırlı formda ise %67 pozitiflik bildirilmiştir. Başlangıçta olmasa da çoğu tedavisiz vaka da hastalığın ilerlemesi ile pozitifleşecektir, tedaviye cevap, remisyon ve yeniden aktifleşmenin takibinde önemlidir (15). Bizim hastamızda da renal ve akciğer tutulumu olmaksızın 1. ve 4. kriterlerin varlığı ile sınırlı bir WG tanısı konuldu. Lokalize tutulumlarda biyopsi materyali oldukça küçüktür ve özellikle orta kulaktan alınan biyopsilerde histolojik tanıyı koymak zordur (2,10). WG'de karakteristik olan nekroz, vaskülit ve granüloamatöz inflamasyon baş ve boyun biyopsilerinde %16 oranında gösterilebilmiştir (16). Bu yüzden patolojik sonucun atipik inflamatuvar hastalık olduğu durumlarda da WG ayırıcı tanıda kalmalıdır (10). İyi sonuç vermesi sebebiyle paranasal sinüs veya burun mukozasından biyopsi alınması tavsiye edilmektedir (17,18). Olgumuzda deri ve nazal mukozadan biyopsi örnekleri alındı, vaskülit ve granüloamatöz inflamasyon WG ile uyumluydu.

Tanı konulmadan semptomların tedavisi ile uğraşılırken uzun süreli gecikmeler oluşabilmektedir. Medikal tedaviye cevap vermeme klinik şüpheyi artırmalıdır. Tedavide immünoşüpresif ve kortikosteroid içeren tedavi esastır, klinik iyileşme oranı yüksektir (3,7,8). Hastanın şikayetleri ile bir hekime başvurusu ve tanı konulması arasında %92 oranında 1 aydan daha fazla gecikme (%49 1-6 ay, %20 6-12 ay, %23 12 aydan fazla) olmaktadır (8). Erken tanı ve uygun tedavi hastalığın ilerleyerek akciğer ve böbrek tutulumunun olduğu sistemik, irreversibl forma dönüşmesini önleyecektir (3,10). Şayet tedavi edilmezse hastalık hızla fatal seyirlidir, bir yıl içinde hastaların %82'si kaybedilebilir (10). Bizim olgumuzda da tanı 2. aydan sonra konmuştur. En fazla gecikme baş ve boyun bölgesi ile ilgili semptomlarla başvuran hastalarda olduğu için KBB hekimlerinin tanı için bu konuda büyük bir dikkate ve farkındalığa ihtiyaçları vardır (8). WG vücudun herhangi bir organını etkileyebilir. Sınırlı formlarında ve atipik yerleşimlerinde sadece yüksek oranda şüphe erken tanıyı sağlayacaktır (2). Tanı zorluklarının üstesinden gelmek için biyopsilerin tekrarlanması ve ANCA testinin kullanılması gerekebilir.

lir (3,7). WG etiyojisi bilinmeyen, multisistemik tutulumlu, sık görülmeyen bir hastalık olup, KBB tutulumları ayırıcı tanıda göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
2. Banerjee A, Armas JM, Dempster JH. Wegener's granulomatosis: diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 46-47.
3. Chegar BE, Kelley RT. Wegener's granulomatosis presenting as unilateral parotid enlargement. *Laryngoscope* 2004; 114: 1730-1733.
4. Macias JD, Wackym PA, McCabe BF. Early diagnosis of otologic Wegener's granulomatosis using the serologic marker C-ANCA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 337-341.
5. Boudes P. Purely granulomatous Wegener's granulomatosis: a new concept for an old disease. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 365-370.
6. Rinaldo A, Sacilotto C, Mannara GM, Florio F, Ferlito A. Wegener's granulomatosis presenting with otologic manifestations. *J Otolaryngol* 1999; 28: 347-350.
7. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 685-705.
8. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lung WJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *J Laryngol Otol* 2007; 121: 653-658.
9. McDonalds TJ, DeRemee RA. Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1983; 93: 220-231.
10. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Futura Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002; 112: 1684-1690.
11. Knight JM, Hayduk MJ, Summerlin DJ, Mirowski GW. Strawberry gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener granulomatosis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 171-173.
12. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 565-569.
13. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
14. Macias JD, Wackym PA, McCabe BF. Early diagnosis of otologic Wegener's granulomatosis using the serologic marker C-ANCA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 337-341.
15. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmatic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
16. Denavey KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 555-564.
17. Fenton JE, O'Sullivan TJ. The otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 144-146.
18. Moussa AE, Abou-Elhmd KA. Wegener's granulomatosis presenting as mastoiditis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 560-563.