

## FARKLI SEYİRLİ DÖRT WEGENER GRANULOMATOZ OLGUSU

### FOUR CASES OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS WITH DIFFERENT COURSE

\*Mahmut Yavuz, \*Yusuf Karabulut, \*Mustafa Güllüli, \*Alpaslan Ersoy, \*Ediz Dalkılıç,  
\*\*Gülaydan Filiz, \*Kamil Dilek, \*Mustafa Yurtkuran

•Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları  
\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, BURSA

#### ÖZET

*Wegener Granülomatozu (WG) solunum sisteminin nekrotizan granülomatöz lezyonları, glomerulonefrit ve sıklıkla diğer organların vaskülit ile karakterize bir hastalıktır. Bu yazıda nadir görülen bu vaskülit dört olgumuza ait verilerin ışığında tartışılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Wegener granülomatozu, glomerulonefrit

#### SUMMARY

*Wegener's Granulomatosis (WG) is characterized by necrotizing granulomatous lesions of the respiratory tract, glomerulonephritis and frequently vasculitis involving other organs. We reported the different features of WG at our four patients.*

**Key Words:** Wegener's granulomatosis, glomerulonephritis

#### GİRİŞ

Vaskülitler kan damarlarının inflamasyonu ve hasarı sonucu oluşan farklı klinikopatolojik durumlardır. Klinik tablo tutulan damarların çapı, damarların lokalizasyonu ve inflamasyonun genişliğine bağlı olarak farklılık gösterebilir. İlk kez 1930 yılında tanımlanan Wegener Granülomatöz (WG), sınırlı organ tutulumu ile başlayıp, nazal boşluk, akciğer ve böbrek tutulumu ile jeneralize formu oluşturmak üzere progresyon gösterir (1). Dört olgu nedeniyle WG hastalığını gözden geçirdik.

#### OLGU-1

Elli üç yaşında erkek hasta gözde kızarıklık, ateş yüksekliği, burun kanaması, idrarda kan gelmesi ve vücutta yaygın döküntü şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde her iki gözde kızarıklık, akciğerde ince railer ve her iki ayak dorsal yüzde palpabl purpurik lezyonlar dışında patolojik bulguya rastlanılmadı. Laboratuvar testlerinde üre 236 mg/dl, kreatinin 6,6 mg/dl ve sedimentasyon 120 mm/saat olarak bulundu. c-ANCA pozitif. Hastanın göz bulguları granülomatöz keratit olarak değerlendirildi.

Sağ temporal sklerada görülen lobüle kitleden yapılan biyopsi sonucu granülomatöz iltihap olarak raporlandı. Cilt biyopsisi nekrotizan vaskülit, renal biyopsisi kresentik nekrotizan glomerulonefrit ile uyumlu bulundu. Hastaya siklofosamid-prednizolon (3 gün süreyle, 1 gr/gün metil prednisolon iv ve takiben 1 mg/kg/gün oral prednisolon + 100 mg/gün siklofosamid oral) tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü ayında hasta hemoptizi ve solunum sıkıntısı nedeniyle polikliniğe başvurdu. PA Akciğer grafiğinde iki adet kavite görünümü ve iki cm çaplı düzenli nodul izlendi. Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve takiben kitleden biyopsi yapıldı. BAL sonucunda alınan materyalin mikroskopik incelemesinde AARB(+) bulundu. Kültürde de tüberküloz basili üretildi. Akciğer biyopsisi WG ile uyumluydu. Hastada WG ve Akciğer tüberkülozu düşünülerek dörtlü antitüberkülo tedaviye başlandı. Siklofosamid 25 mg/gün olarak tedaviye devam edildi.

#### OLGU-2

Kırk yedi yaşında bayan hasta bulantı, kusma, nefes darlığı, burun akıntısı, burun kanaması, eklem ağrısı yakınmaları ile değerlendirildi. Fizik

muayenesinde burunda yaygın krutlar, akciğerde yaygın ince orta railer dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde üre 269 mg/dl, kreatinin 9.7 mg/dl ve sedimantasyon 58 mm/saat olarak bulundu. Akciğer grafisinde yaygın interstisyel tutulum bulguları, toraks tomografisinde yaygın alveoler örnek izlendi. Hastaya KBB konsültasyonu yapıldı. Krutlu kronik atrofik rinit tespit edilmesi üzerine alınan biyopside granümatöz değişiklikler mevcuttu. Takiben yapılan renal biyopsi sonucu kresentik nekrotizan glomerulonefrit ile uyumlu bulundu, c-ANCA pozitifliği. Bu bulgularla hastaya WG tanısı kondu. Siklofosamid-prednizolon tedavisi (3 gün süreyle, 1 gr/gün metil prednisolon iv ve takiben 1 mg/kg/gün oral prednisolon + 100 mg/gün siklofosamid oral) başlandı. Tedavinin birinci ayında gastrointestinal sistem kanaması ve aynı dönemde nazokomiyal enfeksiyon gelişti. İmmüsupresif tedavisi kesilen ve destek tedavisi uygulanan hastada epileptik ataklar nedeniyle çekilen kraniyal tomografide her iki hemisferde hipodens, düzgün kenarlı, oval lezyonlar (granülom) tespit edildi. Tedaviye yanıt alınamayan hasta solunum arresti ile kaybedildi.

#### OLGU-3

Elli dört yaşında erkek hasta sol dizde şişlik, sağ gözde kızarıklık, alt ekstremitelerde palpabl purpurik döküntüler, ateş yüksekliği ve sedimantasyon yüksekliği (100 mm/saat) nedeniyle tetkik edildi. Göz bulguları episklerit olarak değerlendirildi. Purpurik lezyonlardan biyopsi yapıldı ve nekrotizan vaskülit ile uyumlu olarak raporlandı. Takiben öksürük, balgam yakınmaları ortaya çıkan hastanın akciğer grafisinde infiltratif nodüler ve kaviter görünüm oluştu. Hastaya akciğer biyopsisi önerildi. Ancak hasta kabul etmedi. Bu dönemde çalışılan c-ANCA pozitif olarak bulundu. Üre, kreatinin düzeyleri ve idrar tetkiki normaldi. Hastaya mevcut bulgularla WG tanısı konularak siklofosamid-prednizolon tedavisi başlandı.

#### OLGU-4

Elli yaşında bayan hasta burun akıntısı, burun kanaması, nefes darlığı, öksürük yakınmaları ile tetkik edildi. Fizik muayenede semer burun ve burun mukozasında ileri derecede krutlar tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde anemi (Hemoglobin, 9 gr/dl), sedimantasyon yüksekliği (98 mm/saat) dışında özellik tespit edilmedi. Akciğer grafisinde sağ üst zonda nodüler lezyonlar izlendi. Sağ maksiller sinüsden yapılan biyopsi granümatöz iltihap olarak raporlandı. Hastanın işitmede azalma ve durdurulamayan burun kanamaları nedeniyle radikal mastektomi operasyonu anemnezi bulunuyordu. Operasyon materyalinin

yeniden incelenmesi ile hastaya WG tanısı konuldu. Bu dönemde çalışılan c-ANCA pozitif olarak bulundu. Hastaya siklofosamid-prednizolon tedavisi başlandı.

#### TARTIŞMA

Son yıllarda giderek artan sıklıkla WG tanısı konulmakta ve daha iyi tedavi edilebilmektedir. WG klasik olarak küçük ve orta boy damarları tutan vaskülit olup sıklıkla üst ve alt hava yollarının nekrotizan granümatöz iltihabı ile karakterizedir (1). Sunulan olgularda da izlendiği gibi klinik olarak sinüzit, otit, rinit gibi üst solunum yollarının veya göz, akciğer, cilt ve böbrek gibi organların tutulumuna ait yakınmalarla karşımıza çıkmaktadır (1,2). İlk kez 1982 yılında anti-nötrofil sitoplazmik antikorun tanımlanmasından sonra 1985 yılında WG'li hastaların serumunda proteinaz 3'e karşı oluşan ve c-ANCA olarak isimlendirilen antikorun %90 sıklıkla bulunduğu anlaşılmıştır. Aktif hastalıkta c-ANCA % 98 özgüllük taşımaktadır (3,4). Dört hastamızda da c-ANCA pozitifliğini tespit ettik. Literatürde bildirilen cilt, renal, akciğer ve göz tutulumu açısından tipik olarak tanımlanan pek çok bulgu, hastalarımızdaki bulgular ile uyumluydu. Hofmann ve ark. (4), 158 WG olgusunu analiz ettiklerinde hastalığın çoğunlukla ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi genel semptomlarla başladığını, üst ve alt solunum yollarına ait sinüzit, rinit, nazal ülserasyonlar, hemoptizi, dispne gibi bulguların sıklıkla sıklıkla bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca olguların % 20'sinde glomerülonefritin başlangıç bulgusu olduğunu ve hastalığın seyri sırasında % 85'e varan oranda renal tutulum izlendiğini bildirmişlerdir (4). Bizim dört hastamızın ise ikisinde (%50) tanı anında kresentik formda renal tutulum mevcuttu.

WG'un seyri sırasında cilt tutulumu sık görülmektedir. Üst ve alt ekstremitelere lokalize purpura en sık görülen bulgudur. WG'un değerlendirildiği çeşitli serilerde göz tutulumu ile ilgili olarak değişen rakamlar rapor edilmektedir (5). Hastalığın erken döneminde göz anormallikleri olguların % 15'inde görülürken hastalığın ilerlediği dönemlerde ortalama % 50 oranında göz tutulumunun olduğu bildirilmektedir. Göz tutulumu, sinüslerin tutulumuna sekonder olarak inflamasyonun komşu boşluklara ilerlemesine bağlı orbita infiltrasyonu şeklinde olabileceği gibi, gözün fokal vaskülit, konjunktiva, sklera, uvea, optik sinir veya retinal arterlerin direkt hastalığa katılması sonucu da oluşabilir (5). Dört olguluk serimizin birinde tanı anında diğerinde ise hastalığın seyri sırasında göz tutulumu izlenmiştir.

Literatür incelendiğinde WG'lu hastaların yaklaşık % 90-97'sinde tanı anında veya izlem sırasında sıklıkla tek veya multipl kaviter lezyonlar veya daha az sıklıkla

lezyonların oluşturduğu akciğer tutulumu görülmektedir (3,4). Pulmoner lezyonların ayırıcı tanısında tüberküloza (Tb) dikkat çekilmektedir (6). Literatürde Tb ile WG arasında immunosupresif tedaviye sekonder reaktivasyon şeklinde birlikteliklere nadir olarak rastlanılmaktadır. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında immünitinin baskılandığı veya immunosupresif tedavinin uygulandığı durumlarda Tb reaktivasyonunun olabileceği düşünülebilir. Birinci olgumuzdaki tablo Tb reaktivasyonuna ait olabilir.

WG tedavisinde pek çok immunosupresif ajan denenmiştir. 1960'lı yıllarda ortalama sağ kalım oranı beş ay iken, günümüzde bu oran % 75 olguda yüksek doz siklofosamid-prednizolon kombinasyonu ile beş yıla kadar yükseltilmiştir (1,4). Bizim bir hastamızda tedaviden sonra renal fonksiyonlar düzeldi ve hemodiyaliz tedavisine gerek kalmadı. Bir vakamızın renal fonksiyonları düzelmesine rağmen enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Renal tutulumu olmayan vakalardan biri, akciğer tutulumu ve enfeksiyonu nedeniyle kaybedilirken diğeri remisyonda ve poliklinik izlemindedir.

Sonuç olarak, günümüzde WG hastalığında, tedavide kullanılan ajanların yüksek toksisite taşımaları, hastalığın sık nüksetmesi ve hastalığın tedaviye rağmen morbiditesinin yüksek olması gibi sorunlar devam etmektedir. Bu konularda yeni arayışların devam etmesi gerekmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Savage COS, Harper L, Adı L: Primary systemic vasculitis. Lancet 1997; 349: 552-8.
2. Jennette CJ, Faik RJ. Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997; 337: 1512-23.
3. Sneller M. Wegener Granulomatosis. JAMA 1995; 273(16): 1288-1291.
4. Hofman GS, Kerr GS, Leavit RY et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992;116:488-498.
5. Leavitt RY, Fauci AS. Less common manifestation and presentation of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 1992; 4: 16-22.
6. Bamberty P, Sakhuja V, Bhuşnurmath SR et al. Wegener's Granulomatosis: Clinical experience with eighteen patients (Abstract). J Assoc Physicians India 1992; 40(9): 597-600.