



# Kronik Hava Yolu Hastalığına Sekonder Gelişen Vaskülit

## Vasculitis Secondary to Chronic Obstructive Airway Disease

Erhan Uğurlu,<sup>1</sup> Neşe Dursunoğlu,<sup>1</sup> Fatma Evyapan,<sup>1</sup> Nagihan Yalçın<sup>2</sup>

### Özet

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) ilişkili vaskülit sendromları klinik olarak heterojen olan otoimmün, nekrotizan ve küçük damarları tutan vaskülitlerdir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Ayrıca kronik havayolu hastalıkları ile vaskülitler sıklıkla birlikte rapor edilmişlerdir. Burada çocukluğundan beri astım ve bronşektazileri olan ve yıllar sonra bu havayolu hastalıklarına sekonder olarak mikroskopik polianjiitis geliştiği düşünülen bir olguyu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Mikroskopik polianjiitis, vaskülit, kronik hava yolu hastalığı.

### Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-related vasculitis syndromes are a heterogeneous group of auto-immune vasculitic disorders that cause necrotizing inflammation in small vessels. Although the underlying causes are not clear, genetic and environmental factors are thought to play a major role. Meanwhile, chronic airway diseases are frequently reported to accompany vasculitic syndromes. Here we present a case with preexisting childhood asthma and bronchiectasis that developed microscopic polyangiitis years after the onset of airway diseases that were assumed to be secondary to his preexisting airway conditions.

**Key words:** Microscopic polyangiitis, vasculitis, chronic airway disease.

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) ilişkili vaskülit sendromları (AVV) klinik olarak heterojen durumlar gösteren otoimmün, nekrotizan ve küçük damarları tutan vaskülitlerdir (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu bilinmektedir (2). AVV'lerin mikroskopik polianjiitis (MPA), granülo-

matozis polianjiitis (GPA, eski adıyla Wegener granülo-matozisi) ve eozinofilik granülo-matozis polianjiitis (EGPA, eski adıyla Churg Strauss sendromu) olmak üzere 3 majör tipi vardır (1). Bunların birçok klinik özellikleri ortaktır ve bu yüzden tedavisinde de benzer tedavi protokolleri uygulanır (3).

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Denizli

<sup>1</sup>Department of Pulmonology, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pathology, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli, Turkey

**Başvuru tarihi (Submitted):** 25.06.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 05.08.2014

**İletişim (Correspondence):** Erhan Uğurlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

**e-mail:** drerhan724@gmail.com

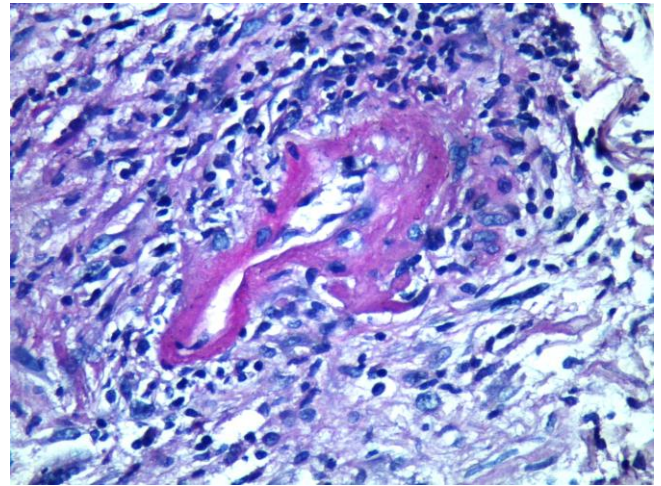


Tipik olarak GPA MPA'dan farklı olarak solunum sisteminde nekrotizan granülamatöz inflamasyon içerir. EGPA ise astım ve periferik eozinofili varlığı ile diğerlerinden ayrılır (4). AVV'ler nadirdir, Avrupa'da 20/1.000.000 sıklıkta olup en sık görüleni GPA'dır. Uzak doğuda ise MPA daha sık görülür (3). MPA'nın klasik poliarteritis nodosadan (PAN) morfolojik olarak farklılıklar gösterdiği ilk defa Davson ve ark (5) tarafından bildirilmiş olup sistemik vaskülit ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ile seyreden segmental nekrotizan glomerulonefritli mikroskobik poliarterit olguları klasik PAN'dan farklılıklar göstermektedir. Chapel Hill Concensus Konferansı sınıflamasında, bu mikroskobik poliarterit tablosu mikroskobik polianjitis (MPA) olarak isimlendirilmiş ve klasik PAN'dan ayrı olarak tanımlanmıştır (6,7). MPA tanı kriterleri; nekrotizan vaskülitin olması, immün depozitlerin olmaması, baskın bir şekilde küçük damarların etkilenmesi (kapiller, venül, arteriol), pulmoner kapillerin genellikle tutulması ve granülamatöz inflamasyonun olmamasıdır (8).

## OLGU

Çocukluğundan beri sık sık akciğer enfeksiyonları ile hastaneye yatış öyküsü bulunan 42 yaşında bayan hasta, öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, ateş yüksekliği, koyu sarı renkli balgam şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde bronşiyal astım, bronşektazi ve tip 2 diyabetes mellitus tanıları mevcut idi. On beş ay önce hastada kreatinin yüksekliği (2,07mg/dL), idrarda proteüri ve mikroalbuminüri olması üzerine nefrotik sendrom ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış ve biyopside arteriol yapılarında damar duvarını da infiltrate eden polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz izlenmiştir. Damar çevresinde mikst tipte yangısal hücre infiltrasyonu görülmüştür. Eozinofilik infiltrasyon görülmemiş ve granülom yapısı da izlenmemiştir. İmmün depozitlerin de olmaması nedeniyle hastada mikroskobik polianjitis düşünülmüştür (Şekil 1). Fizik muayenesinde; hastada cushingoid görünüm, dispne, taşipne (DSS: 30/dk), taşikardi (Nb: 120/dk), hipertansiyon (TA: 160/100mmHg), ekspiriyum uzunluğu ve bilateral ekspiratuar ronküsler mevcuttu. Laboratuvar bulguları olarak WBC: 4.800/mm<sup>3</sup>, Hb: 11,3 gr/dL, eozinofili yok, oda havasındaki AKG'de pH: 7,36, pCO<sub>2</sub>: 42,9 mmHg, pO<sub>2</sub>: 79 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 24,5 meq/L, sO<sub>2</sub>: %95,1, BUN: 60 mg/dL, Kreatinin: 1,26 mg/dL, CRP:9,38 mg/dL, İdrar testinde +++ protein mevcuttu. İmmünolojik testlerinde, ANA profili negatif, Anti nötrofil sitoplazmik antikor profili pozitif ve Myeloperoksidaz antinötrofil sitoplazmik antikor (MPO-ANCA) pozitif idi. Solunum fonksiyon testinde FVC: %72,

FEV1: %56, FEV1/FVC: %69 ve reversibilite testi pozitif (FEV1'deki değişim %28). Hastaya difüzyon testi yapılmamıştır. Hastanın çekilen posteroanterior akciğer grafisinde sağ orta zonda hiler bölgeden başlayıp periferik uzanan non-homojen dansite artışı saptandı (Şekil 2). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide akciğer parankiminde kistik bronşektazik alanlar görüldü (Şekil 3). Göğüs hastalıkları servisine yatırılan olguya seftriakson (İV) 2X1 ve daha çok atipik mikroorganizmalara etkili olan klaritromisin (İV) 2X1 başlandı. Astım atak nedeniyle de Salbutamol sülfat+İpratropium bromür nebülizatörle 10X1, metilprednizolon 60 mg (İV) başlandı. Balgam kültüründe kolistin ve amikasin duyarlı *Acinetobacter baumannii* üredi. Patojen etken olarak kabul edilmediği için tedavi başlanmadı. İki hafta içinde yakınmaları gerileyen olgu romatoloji servisinin başlamış olduğu siklofosfamid tedavisi ve evde kullanacağı bronkodilatatör tedavilerle taburcu edildi.



Şekil 1: Damar lümeninde fibrinoid nekroz ve damar duvarında mikst tip enflamatuvar hücreler (400X;PAS).



Şekil 2: Akciğer grafisinde sağ orta zonda hiler bölgeden başlayıp periferik uzanan non-homojen dansite artışı.



Şekil 3: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide kistik bronşektazik alanlar.

## TARTIŞMA

MPA'da sıklıkla böbrek ve akciğer tutulumu görülür ancak cilt, gastrointestinal sistem, göz, kalp ve sinir sistemi gibi diğer organları da tutabilir (9). Bizim olgumuzda da böbrek tutulumu mevcuttur ve bu tutulumun solunum yolu hastalıklarına sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Başlangıç yaşı sıklıkla 50 olup erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre hafifçe daha fazladır (10). Bizim olgumuz hem daha genç hem de bayan idi. Bunun nedeni de diğer MPA'lardan farklı olarak zeminde kronik bir hava yolu hastalığının olmuş olması olabilir.

AVV'lerin alt tiplerinin (MPA, EGPA, GPA) heterojenite özelliğinden ve klinik özelliklerinin de örtüşmesinden dolayı birbirinden ayırmak zordur (8). Olgumuzda altta astım hastalığı olduğu için EGPA düşünülmüş, ancak periferik eozinofilinin olmaması ve patolojik olarak granümatöz inflamasyonun görülmemesi nedeniyle bu tanıdan uzaklaşmıştır.

MPO-ANCA, MPA ve kresentrik glomerulonefritler için en yaygın olarak kullanılan serolojik bir belirteçdir (11). Bronşektazi, diffüz panbronşiolit ve sinobronşiyal sendrom gibi kronik havayolu hastalıkları ile vaskülitler birlikte rapor edilmişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde toplam 23 olgu bulunmaktadır (11). Bizim olgumuzda da literatürde ki gibi en sık eşlik eden patoloji olarak çocukluk çağından beri yaygın bronşektazileri ve bronşiyal astımı mevcut idi. Uzun süreli kronik hava yolu hastalığı olan hastalara vaskülitin eşlik etmesi "ANCA-cytokine sequence hypothesis" tezini desteklemektedir (12). Bu hipotezi açıklarsak; kronik hava yolu hastalığı nötrofil yıkımına neden olur ve sonuçta ANCA yükselmesiyle sonuçlanır. ANCA yükselmesi, nötrofillerin aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkmasına neden olarak sonuçta vasküler hasara yol açar.

Kronik hava yolu hastalığı ve vaskülit gelişimi ile ilgili diğer bir hipotezde bakteriyel enfeksiyonlardır. Bunun en iyi bilinen örneği GPA ile *Staphylococcus aureus*'dur (13). Literatürde bahsettiğimiz bu 23 olgunun hepsinin de balgamlarında bir mikroorganizma izole edilmiştir (11). Bunlar; *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'dır. Olgumuzda da diğer tüm olgulardan değişik olarak *Acinetobacter baumannii* üremiştir.

Sonuç olarak, kronik hava yolu hastalıkları (bronşektazi, diffüz panbronşiolit ve sinobronşiyal sendrom vb.) olan hastaların takibinde MPA gelişebileceği akılda tutulmalı ve MPA'nın sistemik tutulumu göz önüne alınarak geniş bir fizik muayene yapılmalıdır. Kronik hava yolu hastalığı olanlarda MPA'yı erken tanımak ve atlamamak için rutin laboratuvar testleri belirli aralıklarla yapılmalı ve tam idrar testi de istenmelidir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## YAZAR KATKILARI

Fikir - E.U., N.D., F.E., N.Y.; Tasarım ve Dizayn - E.U., N.D., F.E., N.Y.; Denetleme - E.U., N.D., F.E., N.Y.; Kaynaklar - E.U., F.E., N.D.; Malzemeler - E.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme - E.U.; Analiz ve/veya Yorum - E.U., N.D., N.Y.; Literatür Taraması - E.U., N.D.; Yazıyı Yazan - E.U., N.D.; Eleştirel İnceleme - E.U., N.D., F.E., N.Y.

## KAYNAKLAR

1. Clain JM, Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Experience with rituximab in the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6:58-74. [\[CrossRef\]](#)
2. Savage CO. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(Suppl. 1):23-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Ntatsaki E, Mooney J, Watts RA. ANCA vasculitis: time for a change in treatment paradigm? Not yet. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1019-24. [\[CrossRef\]](#)
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11. [\[CrossRef\]](#)
5. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948; 17:175-202.

6. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349:553-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Yavuz M, Ersoy A, Güllülü M, Karabulut Y, Dalkılıç E, Filiz G ve ark. İki olgu nedeniyle kresentik nekrotizan glomerulonefritli hastalarda ayırt edici tanı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1999; 1:33-5.
8. Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:383. [\[CrossRef\]](#)
9. Kılıç H, Şentürk A, Karaduman F, Karalezli A, Hasanoğlu CH. ANCA-Related Vasculitis: Case report. *Solunum Hastalıkları* 2011; 22:100-3.
10. Şener Cömert S, Kırıl N, Fidan A, Saraç G, Salepçi B, Çağlayan B. Microscopic polyangiitis: case report. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2008; 19:144-7.
11. Kadowaki T, Yano S, Yamadori I, Araki K, Kimura M, Wakabayashi K, et al. A Case of sinobronchial syndrome complicated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: review of the literature. *Intern Med* 2012; 51:763-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Bruce IN, McAteer JA, Gardiner PV, McFarland RJ, Sloan JM, Bell AL. Chronic suppurative lung disease with associated vasculitis. *Postgrad Med J* 1995; 71:24-7. [\[Cross-Ref\]](#)
13. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides-advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:653-64. [\[CrossRef\]](#)