

c-ANCA Negatif Wegener Granülomatozu - İki Vaka Sunumu

c-ANCA Negative Wegener Granulomatosis - Two Case Reports

Erdoğan Çetinkaya¹, Sinem Nedime Sökücü¹, Figen Kadakal¹, Sedat Altın¹, Gülşah Günlüoğlu¹, Nur Ürer²

¹ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

ÖZET

Wegener granülomatozu (WG) özellikle üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri tutan nekrotizan granülomatöz vaskülitik bir hastalıktır. Nekrotizan bir doğası vardır ve kaviter akciğer lezyonu yapar. İlk vaka sağ akciğerinde, içinde 1x1.5 cm kaviter lezyon içeren irregüler sınırlı nonhomojen kitle lezyonu olan 47 yaşında bayan hastayken, diğeri kaviter kitle lezyonu olan 43 yaşında erkek hastaydı. İlk vaka sınırlı form WG, diğeri ise yaygın formdaydı. Her iki vakamızda da ilk başta c-ANCA negatif iken ilk vakanın takiplerinde pozitifleşme gözlemlendi. Tanı her iki vaka da histopatolojik olarak kondu. İlk vaka kontrolümüzden çıktı ama ikinci vaka günümüze kadar remisyonunda takip edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Wegener granülomatozu, c-ANCA, kaviter

ABSTRACT

Wegener granulomatosis (WG) is a necrotising granulomatous vasculitic disease that especially involves upper and lower respiratory tract and kidney. It has a necrotizing nature and causes cavitory lung lesions. First case was a 47 years old female patient with a non-homogenous mass lesion with irregular contours and a 1x1.5 cm cavitory lesion in her right lung. The other one was a 43 years old male patient with cavitory mass lesion. While the first case was a limited form the second case was a disseminated form. In both of our cases c-ANCA is negative in the beginning but became positive in the follow up of the first case. The diagnosis is made histopathologically in both of our cases. The first case was out of control and the second case is in remission and being followed up to present day.

Keywords: Wegener granulomatosis, c-ANCA, cavitory

GİRİŞ

Wegener granülomatozu, yaygın hastalık ya da solunum sisteminde sınırlı hastalık olarak nekrotizan granülomlar, yaygın fokal nekrotizan vaskülit ve fokal nekrotizan glomerulonefrit ile karakterizedir. Solunumsal semptomlar genellikle anormal göğüs filmine neden olur. En sık görülen bulgu infiltrasyon ya da hastalığın kavitasyon yapan doğasından ötürü kavitasyon gösteren soliter veya multipl nodüllerdir. Değişken klinik prezantasyonlarla karşımıza çıkabilen bu hastalığı, tanısı geciken iki vaka sunumuyla, literatür eşliğinde sunduk.

VAKA-1

Kırk yedi yaşında bayan hasta 1.5 ay önce başlayan balgamlı öksürük ve titremeler nedeniyle başvurdu. Postero-anterior akciğer grafisinde sağ akciğerde, içinde 1x1.5 cm kaviter lezyon içeren, düzensiz kontürlü, homogen olmayan 5x6 cm'lik kitlesel lezyon izlendi (RESİM 1). Toraks BT'sinde sağ orta lob mediyal segmentte periferde plevraya yaslanan içinde seviye veren sıvı koleksiyonu içeren yaklaşık 40x30 mm çaplarında

kaviter lezyon, perifokal kabaca üçgen tarzında konsolidasyon izlenmekteydi (RESİM 2). Özgeçmişinde appendektomi ve histerektomi operasyonları ve 20 paket/yıl sigara anamnezi dışında özellik yoktu. Fizik muayenesinde ve tam kan tahlillerinde herhangi bir patoloji yoktu. ANA (-), RF (-), LE hücreleri (-), c-ANCA (-), paranasal sinüs grafisi normaldi. İki kez tekrarlanan TTİA sonucu, birincisinde kronik enflamatuvar hücreler ve ikincisinde guddesel görünümde atipik epitelyum hücreler saptandı. İki kez uygulanan bronkoskopi sonucunda endobronşiyal patoloji saptanmadı. Bronş lavajı ve postbronkoskopik balgamda (PBB) aside dirençli basil (ADB) direkt ve teksif ile negatif, kültürlerinde üreme olmadı. Malignite açısından da negatifti. Bir ay kadar antibiyotik tedavisi alan hastada klinik ve radyolojik düzelme olmayınca, tetkiklerinin yapıldığı dönemde deneme amacıyla anti-tüberküloz tedavi (RHEZ) başlandı. İkinci TTİA'da atipik epitelyum hücrelerinin saptanması ve tüberküloz açısından da tetkiklerinin negatif bulunması üzerine eksploratris torakotomi yapıldı. Sonucunda eozinofillerden zengin zeminde nekrotizan granülomatöz iltihap saptandı. Anti-tüberküloz tedavi kesilerek steroid ve sulfometakzazol+trimetoprim tedavisine başlandı. Radyo-

Alındığı tarih: 13 Nisan 2007; **Revizyon sonrası alınma:** 16 Şubat 2008; **Kabul tarihi:** 8 Mart 2008

Yazışma adresi (Address for correspondence): Uzm. Dr. Sinem Nedime Sökücü, İhlamur Sitesi C Blok Daire 5 Teşvikiye 80200 İstanbul, Tel: 0 (212) 664 17 00-1330; *E-posta:* sinemtimur@yahoo.com

© 2009 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2009;11(1):32-35

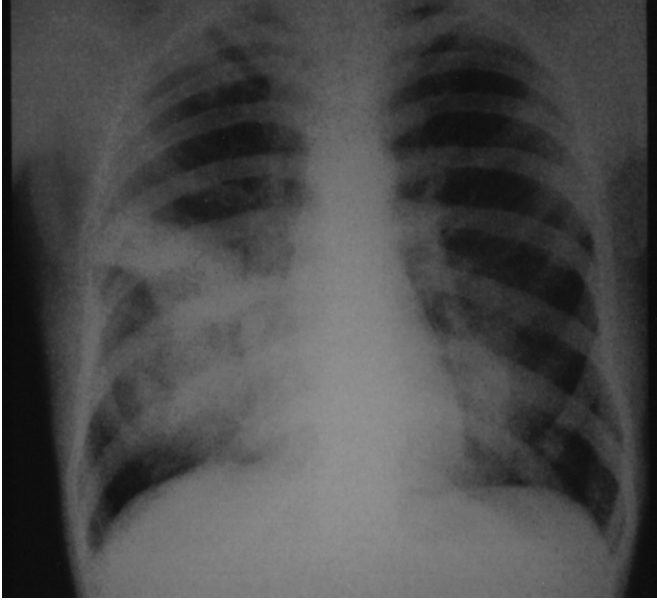
Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

lojik bulgularda tedavi ile gerileme gözlemlendi (RESİM 3). Takiplerinde c-ANCA negatifliği pozitifleşti.

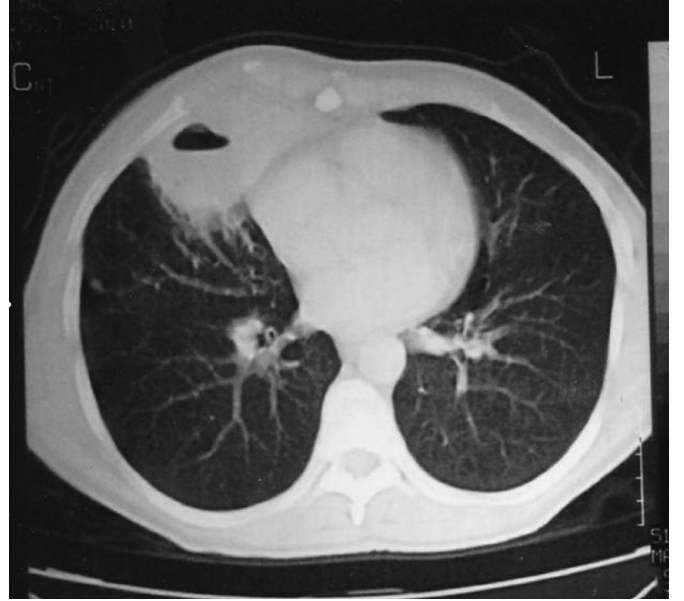
VAKA-2

Sivas doğumlu, noterde kâtip olarak çalışan 43 yaşında erkek hasta, iki ay önce hiçbir yakınması yokken, her iki bacakta toplam üç tane, deriden kabarık misket büyüklüğünde sert nodüllerin oluşması, bununla birlikte hafif öksürük ve burun tıkanıklığı ile bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Farklı merkezde cilt lezyonlarından alınan eksizyonel subkutan doku biyopsisi kazeifiye granüloatoz iltihap saptanarak tüberküloz ile uyumlu bulunmuş. Tüm bakteriyolojik testleri negatifti. Klinikimize başvuran hastaya anti-tüberküloz tedavi başlandı. İkinci haftanın sonunda ilaca bağlı toksik hepatit geliştiği için anti-tüberküloz tedavi kesildi. P-A akciğer grafisinde üst ve orta alanda homojen opasite izlenmekteydi (RESİM 4). Toraks

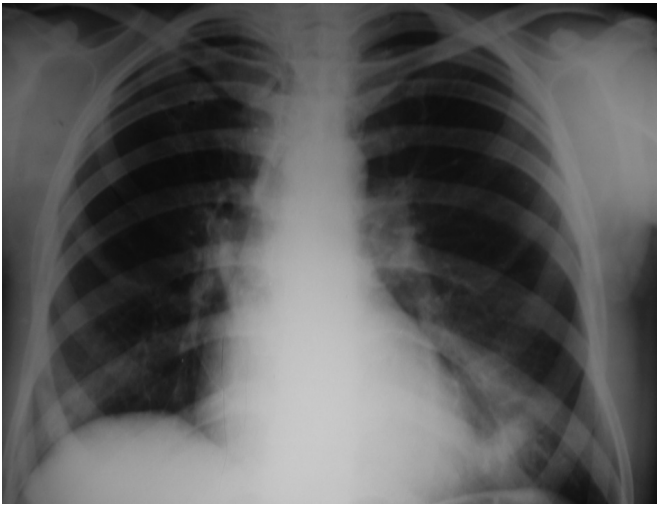
BT'sinde 2R, 4R, 5 istasyonlarında 10 mm'yi geçmeyen lenf nodülleri, 8R istasyonunda 20 mm büyüklükte santralize hipodens lenf nodülü, sağ akciğer üst lobda mediasten toraks ön duvarı ve vertebra korpusuna yaslanan, heterojen görünümde, kısmen düzensiz sınırlı, içerisinde nekroz ve hava imajları bulunan hiperdens lezyon mevcuttu. Ayrıca sağ alt lob superior segmentte benzer özellikte nodül görünümü dikkati çekmekteydi. Bunun dışında sağ üst lob anteriorda, orta lob medialde ve sol üst lob apikoposterior ve alt lob anteromedial bazal segmentte yaklaşık 15 mm büyüklükte hiperdens nodüller görüldü (RESİM 5). Merkezimizde TTİA'da alınan materyallerde tüberküloz veya malignite lehine bir bulgu saptanmadı. İlk bronkoskopisinde endobronşiyal lezyon yokken ikinci bronkoskopisinde sağ üst lobun girişinde ve segmentlerinde mukozal ülserasyonlar ve mukozal ödem gözlemlendi. Mukozal biyopsi nekrotizan granüloatoz enflamasyon olarak raporlandı. Takiplerinde, yükselen ateş, iştah ve kilo kaybı ve sinüzit semptomla-



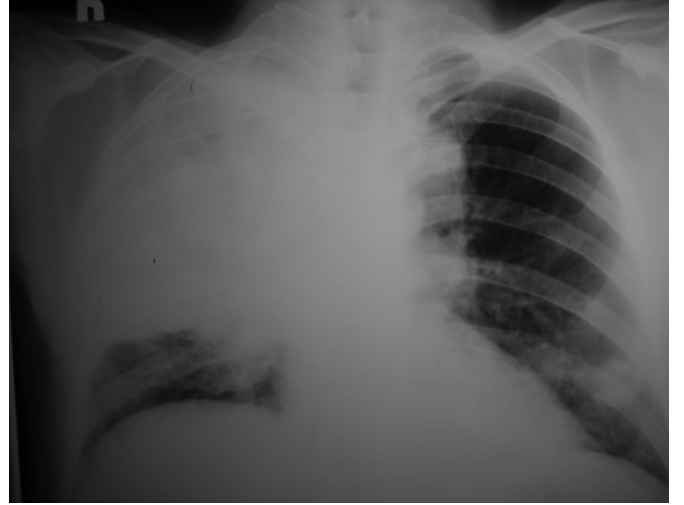
Resim 1. İlk vakanın P-A akciğer grafisi



Resim 2. İlk vakanın toraks BT'sinde sağ akciğerde kavitasyon içeren kitlesel lezyon



Resim 3. İlk vakanın kontrol P-A akciğer grafisi



Resim 4. İkinci vakanın P-A akciğer grafisinde üst ve orta alanda homojen opasite



Resim 5. İkinci vakanın BT kesitinde sağ akciğerde içinde yer yer nekroz içeren nonhomojen lezyon ve beraberinde sol akciğerde nodüler görünüm

rı gelişti (RESİM 6). Anemisi (Hb: 10 gr/dL, Hct: %30.8) dışında diğer anormal laboratuvar değerleri; WBC: 21.700/mm³, ESR: 104 mm/saat, CRP: 377 mg/dl alkalin fosfataz: 499 u/L idi. Tam idrar tahlilinde albumin 1 g/L, urobilinojen 4 pozitif, dansite 1010, sediment 10-12 eritrosit, 1-2 amonyum-magnezyum fosfat kristalleri mevcuttu. Farklı bir merkezde patolojik preparatlarının konsültasyonu sonucu deri biyopsisi sonucu erime nekrozları içeren eozinofillerden zengin kısmen granümatöz lobüller ve septal pannikülit; vaskülit bulguları gözlenmişti. Sonuçlar, epidermal nekroz ve vaskülit düşündürülen erime nekrozları içeren, eozinofillerden zengin kısmen granümatöz iltihap olarak geldi. Nonspesifik tedaviye yanıt alınmaması, klinik bulguları, laboratuvar ve patolojik bulgularıyla Wegener granümatozu tanısı konuldu ve hastaya metilprednizolon ve siklofosamid tedavisi başlandı. Takiplerinde iki kez bakılan c-ANCA ve p-ANCA negatif olarak bulundu. Tedavi ile klinik ve radyolojik gerileme gözlemlendi (RESİM 7). Hastanın kontrol toraks BT'sinde, sağ üst lobunda bül dışında bir bulgusu kalmadı.

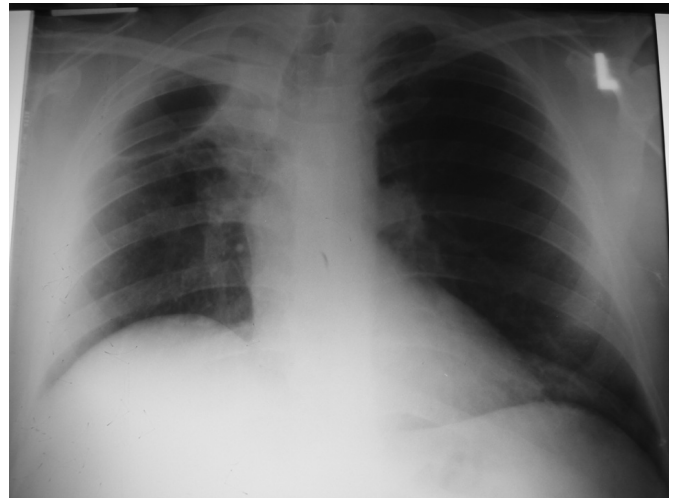
TARTIŞMA

WG, özellikle 40-55 yaş arasında sık olmakla birlikte her yaş grubunda rastlanabilen ve cinsiyet ayrımı görülmeyen bir hastalıktır. Seyri sırasında birçok organda granülom veya vaskülit görülebilmektedir. Nazofarenks, paranasal sinüsler ve akciğer en sık tutulan organlardır ve hastalık, tuttuğu organa özgü semptomlarla seyreder.[1]

Amerikan Romatoloji Derneği'nin Wegener Granümatozu tanısı için belirlediği kriterler şunlardır. 1) anormal idrar sedimenti (eritrosit silendirleri ya da her büyük büyütme alanında 5'den fazla eritrosit varlığı, 2) anormal akciğer grafisi (nodül, kavite ya da sabit infiltrasyonlar), 3) oral ya da nazal enflamasyon olması ve 4) biyopside granümatöz enflamasyonun gösterilmesi. Bu kriterlerin iki veya daha fazlasının bulunması, %88 duyarlılık %99 özgüllükle WG tanısı konmasını sağlar.[2] Bizim vakalarımızdan birincisi sınırlı WG iken ikincisi yaygın WG idi.



Resim 6. İkinci vakanın paranasal sinüs BT si



Resim 7. İkinci vakanın kontrol grafisinde sağ üst alandaki open negatif kavite

Pulmoner tutulum WG'nin kardinal özelliklerindedir. Hastaların %45'inde başvuru sırasında, %87'sinde ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar.[3] Öksürük, hemoptizi, plörit en sık görülen pulmoner semptomlardır.

WG'de %34 vakada radyolojik anormalliğe rastlanır ve en sık rastlanan lezyonlar bilateral nodüler infiltrasyonlar, tek nodül veya infiltratlar, kaviter hastalık ile alveolar hemorajidir.[1] Bunların içinde pulmoner infiltratlar %67 ile en sık rastlanan anormalliği oluşturur ve %58'lik bir oran ile nodüller bunu izler.[3] Başka bir çalışmada ise, soliter veya multipl mediastinal nodüller %62 oranıyla ilk sırada saptanmış ve bunların %38'inde kavite bulunmuştur.[4] Bizim iki vakamızda da kavite gösteren lezyonlar mevcuttu.

Renal hastalık da pulmoner tutulumu benzer biçimde hastalığın ilk prezentasyonunda bulunabileceği gibi, hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilir. Ortaya çıktığında asemptomatik veya hafif formdan fulminan glomerilonefrite kadar geniş bir spektrumda seyredebilir.[4,5,6] Bizim de ikinci vakamızda tanı sırasında, asemptomatik seyreden renal tutulum vardı.

Son zamanlarda hastalığın tanısında ve aktivitesinin takibinde sitoplazmik antinötrofilik sitoplazmik antikorları (c-ANCA) kullanılmaya başlanmıştır. Duyarlılığı %91, özgüllüğü %99 olan bu test, klasik WG'de %80-90, sınırlı WG'de %55-60 pozitifdir.[2] Pozitiflik oranları kaynağa göre değişmekle birlikte klasik WG'de %96'ya, sınırlı WG'de %67'ye kadar çıkar.[7] Türkiye'den dokuz vakalık bir seride ise c-ANCA pozitifliği %88.8 olarak bildirilirken [8] yedi vakalık başka bir seride oran %85.7 olarak bulunmuştur.[9] Bizim iki vakamızda da başlangıçta c-ANCA negatif bulunmuştu. Takiplerde, ilk vakamızda c-ANCA pozitifleşirken ikinci vakada negatiflik devam etmişti. Ama bilindiği gibi, WG tanısının konmasında ANCA pozitifliği, ne Amerikan Romatoloji Derneği'nin ne de Chaphel Hill Konsensus Konferansı'nın tanımlarında gerekli görülmemiştir.[10] Enfeksiyonlarda, malignitelerde, enflamatuvar barsak hastalıklarında, sklerozan kolanjitte ve bazı romatolojik hastalıklarda da ANCA yüksekliktedir.[11] c-ANCA pozitifliği WG'den şüphe ettirse de tanının konulması için patolojik verifikasyon gereklidir.

Patolojik bulgular hastalığın aktivitesine göre farklılık gösterebilir. Doku örneklerinde dev hücrelerin temel olduğu granülomatöz bir enflamasyon ve histiyositlerin eşlik ettiği bazofilik nekroz görülür. Küçük arter ve venlerde kapillerlerin tutulduğu vaskülit tablosunda da dev hücrelerin yer aldığı granülomatöz iltihap ön plandadır.[12]

Farklı tedavi yaklaşımları bulunmakla birlikte, geleneksel steroid ve siklofosamid içeren immunosupresif tedaviye en kısa sürede başlanması, hastaların %90'ından fazlasında remisyona girmeyi sağlamaktadır.[13] Remisyonu tamamlamak için ortalama zaman 12 ay olsa da bazı hastalarda tüm semptomların geçmesi için 2 yıla kadar uzayan tedaviler gerekli olabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedaviye verdikleri cevabın değerlendirilmesinde, tedavi altında en az birkaç ay hasta monitörize edilmelidirler. Tedaviye cevap enflamatuvar göstergelerin azalması veya rezolüsyonu olarak tanımlanmıştır.[14] Farklı kaynaklara göre değişmekle birlikte tedavi ile

sağkalım, birinci yılın sonunda %90, ikinci yılın sonunda %87, beşinci yılın sonunda %76'dır.[15] Bu hastalarda tanının erken konması ve tedaviye erkenden başlanması önemlidir. Bizim tedavi ile takibimizde olan iki vakamızdan ilki 5 yıldır remisyonda iken takibimizden çıkmıştır; ikincisi 2 yıldır remisyonda seyretmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Saunder Company. USA; 1999:1489-1532.
2. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases; London (Fifth Ed.) Blackwell Science Publication 2000;2:1063-1067.
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-498.
4. Farrelly CA. Wegener's granulomatosis: a radiological review of the pulmonary manifestations at initial presentation and during relapse. *Clin Radiol* 1982;33:545-551.
5. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
6. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973;52:535-561.
7. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989;111:28-40.
8. Özşeker F, Güneşlioğlu D, Bilgin S, Bayram Ü. Wegener granülomatozu: iki olgu nedeniyle Türkiye'den bildirilen olguların incelenmesi. *Toraks Dergisi*, 2002;3:109-112.
9. Ergün P, Biber Ç, Erdoğan Y, et al. The evaluation of eight cases with Wegener granulomatosis. *Tuberk Toraks* 2001;49: 477-482.
10. Watts RA. Wegener's granulomatosis: unusual presentations. *Hosp Med* 2000;61:250-253.
11. Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:987-1011.
12. DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: Mac-Graw-Hill Company, 1998:1357-1374.
13. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. Wegener's granulomatosis : Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
14. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89: 403-410.
15. Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: distinctive pathological findings in the lungs of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Hum Pathol* 1997;28:450-458.