

PULMONER VASKÜLİTLER

Baykal TÜLEK

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Sistemik vaskülitler, ortak özellikleri destrüktif damar inflamasyonu olan ve birbirlerinden farklı seyir gösteren bir hastalık grubudur. Oldukça düşük insidans (20-100/1 000 000) ve prevalansa (150-450/1 000 000) sahiptirler⁽¹⁻³⁾. Vaskülit terimi patolojik olarak hücrel inflamasyon, damar duvarı yıkımı ve doku nekrozu ile tanımlanabilir.

Bu hastalıkların seyri sırasında karşılaşılan yakınma ve bulgular; infeksiyonlar, konnektif doku hastalıkları ve malignitelerle benzerlikler gösterebilir. Bunun yanı sıra vaskülitler nadiren klasik bulgularla ortaya çıkarlar ve hastaların kliniği oldukça değişken olabilir. Bu durum sıklıkla vaskülit tanısının geç konulmasına dolayısıyla tedavinin gecikmesine neden olmaktadır.

Geçtiğimiz yarım yüzyılda vaskülitlerin sınıflandırılmasına yönelik olarak çeşitli şemalar oluşturulmuştur. Ancak tam anlamıyla tatmin edici bir sınıflandırma mevcut değildir ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir. En yaygın kabul gören sınıflama 1994 yılında yapılan uluslararası konferans sonrası yayınlanan uzlaşma raporu çerçevesinde tanımlanan "Chapel Hill" sınıflamasıdır⁽⁴⁾.

Akciğerler sistemik vaskülitlerin seyri sırasında sıklıkla tutulan organlardandır ve bu tutulum farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Akciğer tutulumu en sık primer, idyopatik, küçük damar veya antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili Wegener granüloatozu (WG), Churg-Strauss sendromu (CSS) ve mikroskopik polianjit (MPA)de görülse de, orta büyüklükte damar vaskülit (klasik poliarteritis nodosa), büyük damar vaskülit (Takayasu arteriti), primer immün-kompleks ilişkili vaskülit (Goodpasture sendromu) ve sekonder vaskülit (sistemik lupus eritematozis) de akciğerleri etkileyebilir. Bu derlemede temel olarak ANCA ilişkili vaskülitlere yoğunlaşılacaktır.

KLİNİK BELİRTİLER

Vaskülit şüphesi bulunan hastalarda ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Vaskülitlerin birçok farklı sistemle ilgili belirtilerle ortaya çıkabilmeleri nedeniyle tüm yakınma ve bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bu

hastalıklardaki klinik görünüm oldukça farklı olabilmekle beraber bazı bulguların birlikteliğinin saptanması vaskülit tanısını düşündürebilecektir. Pulmoner vaskülitlerde tutulan sistemler ve klinik karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir⁽⁵⁾.

PULMONER BELİRTİLER

Pulmoner tutulum özellikle WG ve CSS'nin daha az sıklıkla olmak üzere MPA'nın karakteristik özelliğidir. Akciğerler WG'de en sık tutulan organlardır, hastaların %90'ında akciğer tutulumu mevcuttur ve %9'unda ise sadece akciğer tutulumuyla seyreder⁽⁶⁾. Pulmoner vaskülitlerde solunum yollarının tüm kısımları tutulabilir ve buna bağlı olarak çok farklı klinik yakınlamalar gözlenebilir (Tablo II).

Pulmoner Hemoraji

Difüz alveoler hemoraji (DAH), pulmoner kapillerin bir sonucudur ve pulmoner vaskülitlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Pulmoner vaskülitli hastalarda ortaya çıkan DAH'a bağlı mortalite yaklaşık %60'tır ki bu rakam pulmoner hemorajisi olmayan vaskülitli hastalardan 6 kat daha fazladır^(7,8). DAH'da klasik olarak; bilateral (nadiren unilateral) alveoler infiltratlar, hemoptizi ve hematokrit ve/veya hemoglobin düzeylerinde düşme triadı mevcuttur. DAH insidansı WG'de %7-45^(7,9,10), MPA'da %10-30⁽¹¹⁾ olarak bildirilmiştir. CSS'de ise oldukça nadir görülür.

Hemoptizi ve dispne en çok görülen yakınmalardır ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde ciddi alveoler hemorajiye rağmen hemoptizi yakınması olmayabilir⁽¹²⁾.

Karbonmonoksit difüzyon testinde artan hemoglobin-karbon monoksit bağlanması nedeniyle başlangıca göre %30 ve daha fazla yükselme olması DAH lehinedir⁽⁷⁾. Bronkoskopi de tanıya yardımcı araçlardandır. Trakeobronşial ağaçta kanlı sekresyonların gösterilmesi yanı sıra bronkoalveoler lavajda kanlı boyanma veya hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi tanı açısından önemlidir⁽¹³⁾.

Tablo I: Pulmoner Vaskülitlerin Klinik Karakteristikleri

Değişkenler	WG	MPA	CSS
Pulmoner	Çok sık (%70-95); Öksürük, göğüs ağrısı, dispne veya hemoptizi gibi semptomlar olabilir; trakeobronşiyal ya da endobronşiyal hastalık rölatif olarak sık (%10-50)	Orta derecede sık (%10-30), çoğunlukla alveoler hemoraji şeklinde	Astım mevcuttur; infiltrasyonlar veya eozinofilik pnömoni bulunabilir.
Renal	HPGN hastalarının %50-90'ında mevcut.	HPGN hastaların tamamında mevcuttur.	HPGN hastalarının %10-50'sinde ortaya çıkar.
Üst hava yolu	Çok sık (%70-95); ülser ve dejeneratif lezyonlar akla getirmelidir.	Değişken	Sinüzit hastalarının %20-70'inde ancak WG'li hastalardaki destrüktif yapıda değildir.
Yapısal	Yorgunluk kırıklık, ateş ve kilo kaybı gibi semptomlar siktir.	Çok siktir ve HPGN öncesinde görülür.	Sık
Kas-iskelet	Artralji, artrit ve myalji hastaların ortalama yarısında görülür.	Artralji ve myalji hastaların en az yarısında mevcuttur.	Artralji ve myalji hastaların yarıya yakınında bildirilmiştir.
Göz	Siktir (%25-50). Üveit, oküler lezyonlar gibi görmeyi tehdit eden sorunlar oluşabilir.	Çok sık değildir (%0-30)	Nadir
Kardiyak	%5-15	%10-20	Siktir (%30-50) ve CSS'de mortalitenin en önemli sebebidir. İleti gecikmesi, EKG anormallikleri, sistolik/diyastolik disfonksiyon veya koroner arter tutulumu görülebilir.
Gastrointestinal	Nadir	Sık (%35-45)	Sık (%30-60) mortalite ve morbiditenin bir diğer majör nedenidir. Kanama, karın ağrısı, infarkt veya organ perforasyonu şeklinde ortaya çıkabilir.
Dermatolojik	Siktir; palpabl purpura, ülser, nodül veya vezikül görülebilir.	Sık	Sık
Nörolojik	SSS hastalığı veya periferik sinir tutulumu şeklinde ortaya çıkabilir.	Mononöritis multipleks (%10-50)	Mononöritis multipleks >%50
Toraks Görüntüleme	Anormal bulgular çok siktir (>%80). Alveoler, interstiyel ya da mik infiltrasyonlar, veya nodüler/kaviter lezyonlar görülebilir.	Pulmoner infiltratlar %10-30 görülür.	Pulmoner infiltratlar siktir (%40-75), astımla uyumlu bronş duvar kalınlaşması veya hiperinflasyon görülebilir.
ANCA	Generalize aktif hastalıkta; ANCA pozitifliği >%90 c-ANCA/anti-PR3 ELISA pozitifliği >%85	ANCA pozitifliği %50-75 (çoğunluğu p-ANCA/anti-MPO)	ANCA pozitifliği %45-70 (çoğunluğu p-ANCA/anti-MPO)

HPGN: Hızlı progresif glomerulonefrit, WG: Wegener Granülomatoz, CSS: Churg-Strauss sendromu, MPA: Mikroskopik polianjit, SSS: Santral sinir sistemi

Tablo II: Pulmoner vaskülitlerde solunum sistemine ait yakınmalar ve tutulum bölgeleri

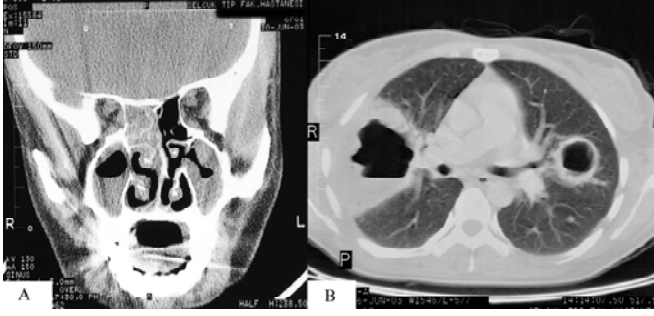
Burun	Konjesyon Epistaksis Septum perforasyonu Saddle nose deformitesi
Subglottik stenoz	Dispne Öksürük Ses değişikliği
Endobronşiyal hastalık	Öksürük Hemoptizi
Parankim hastalığı	Balgam Dispne Hemoptizi
Plevral hastalık	Plörezi
Pulmoner arterler	Efüzyona bağlı dispne Dispne Senkop

Subglottik Stenoz

Subglottik stenoz hastaların ortalama %10-20'sinde ortaya çıkar ve hastalığın tek bulgusu olabilir⁽¹⁰⁾. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Klinik olarak astımla karıştırılabilecek öksürük, nefes darlığı gibi yakınmaların yanı sıra hayatı tehdit eden solunum sıkıntısıyla birlikte stridor da görülebilir. Subglottik stenoz tanısı bronkoskopi, laringoskopi veya radyolojik görüntüleme yöntemleri ile konulur. Stenoz bölgesinde biyopsi alınmasının tanıya yardımcı olmadığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

WEGENER GRANÜLOMATOZU

WG klinik olarak, üst ve alt solunum yolları ve böbreklerin tutulumuyla karakterize bir küçük damar vaskülitidir. Patolojik olarak üç majör belirti izlenmektedir: a) parankim nekrozu, (b) vaskülit ve (c) granülomatöz inflamasyon ve eşlik eden nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve eozinofillerden oluşan iltihabi infiltrasyon⁽⁹⁾. WG pulmoner vaskülitler içinde en sık görülenidir. Birleşik Devletler'deki prevalansı 3/100000 ve kadın erkek oranı eşit olarak bildirilmiştir. Tanı konduğu dönemdeki ortalama yaş 40-55 arasındadır. Hastaların %30'unda asemptomatik pulmoner tutulum görülürken %5'lik kısmında mekanik ventilasyon desteği gerektirecek ölçüde ağır tutulum görülebilir⁽¹⁵⁾. Üst hava yolu tutulumu sinüzit, epistaksis, septum perforasyonu, saddle nose deformitesi ve subglottik stenozla bağlı dispne/stridoru içerebilir. Radyolojik anormallikler (alveoler veya interstiyel infiltrasyonlar, nodüler veya kaviter lezyonlar) diğer pulmoner vaskülitlere göre çok daha fazladır^(16, 17) (Resim I).



Resim 1: Paranasal sinüs biyopsisi ile tanı konmuş Wegener granülomatozu olgusu. A-Paranasal sinüs BT'de sinüzit B-Toraks BT'de sağda kalın duvarlı hava-sıvı seviyesi bulunan ve solda küçük boyutta kaviter lezyonlar. (Prof Dr Kemal Ödev'in arşivinden alınmıştır).

CHURG STRAUSS SENDROMU

Astım, hipereozinofili ve sistemik vaskülit triadıyla tanımlanan bir sendromdur. Patolojik olarak nekrotizan vaskülit, eozinofilik doku infiltrasyonu ve hem intravasküler hem de ekstravasküler granümlar görülür⁽¹⁸⁾. Hastalık gelişim süreci 3 evrelidir: (1) Atopi, sinüzit ve astımın bulunduğu başlangıç evresi, (2) Eozinofili evresi ve (3) izleyen vaskülit evresi. CSS'de burun mukozası ve paranasal sinüslerin tutulumuyla birlikte alerjik rinit sık görülen bir bulgudur ve astımdan önce ortaya çıkar⁽¹⁹⁾. Vaskülit fazının öncesinde hastalarda uzun dönem steroid kullanımını gerektiren 8-10 yıllık astım öyküsü mevcuttur. Vaskülitik fazın başlamasıyla genellikle astım ağırlığı ve ataklarında artış ortaya çıkar⁽⁶⁾. Pulmoner hemoraji ve glomerülonefrit görülebilirse de diğer pulmoner vaskülitlere nazaran çok seyrek⁽²⁰⁻²³⁾. Mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri kardiyak tutulum (mortalitenin %50'sinden sorumlu), gastrointestinal tutulum, astım krizi ve solunum yetmezliğidir^(21,22,24).

Lökotrien antagonistlerinin kullanımı ile CSS arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir^(25,26). Ancak son yayınlarda bu ilişkiye; lökotriyen antagonistlerinin direkt etkilerinden çok, bu hastalarda steroidin kesilmesine bağlı altta yatan CSS'nin alevlenmesinin neden olduğu belirtilmiştir⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Hastaların hemen tamamında eozinofili mevcuttur ve eozinofil sayısı çoğunlukla sayısı 5000/ μ 'nin üzerindedir.

MİKROSKOPİK POLİANJİT

Glomerülonefrit, alveoler hemoraji ve sistemik vaskülitin diğer belirtileriyle ortaya çıkan bir sendromdur. Patolojik

olarak fokal, segmental nekrotizan vaskülit ve miks iltihabi infiltrasyon izlenir. MPA diğer pulmoner vaskülitlerden solunum sisteminde granümatöz inflamasyon bulunmamasıyla ayrılır. Klinik olarak ateş, halsizlik, iştahsızlık, artralji, miyalji, boğaz ağrısı gibi yapısal semptomları takiben gelişen hızlı progresif glomerülonefrit mevcuttur. Glomerülonefrit hastaların hemen tamamında görülürken akciğer tutulumu %10-30 dolayındadır (Tablo I). Pulmoner tutulum bulunan hastalarda pulmoner kapillerlerle birlikte seyreden difüz alveoler hemoraji mevcuttur⁽³⁰⁾.

TANI YÖNTEMLERİ

Pulmoner vaskülitlerin tanısı klinik bulgular, tutulan organlardan alınan biyopsi ve ANCA pozitifliği ile konulur. Laboratuvar testleri oldukça önemlidir. Tam kan sayımı, kan biyokimyası (karaciğer enzimleri, üre, kreatinin, elektrolitler), idrar mikroskopisi sistemik vaskülit tutulumlarını değerlendirmek açısından gereklidir. Kriyoglobulinemi, hepatit B ve C dışlanmalıdır. ANCA, anti-PR3 ve anti-MPO tetkiklerinin yanı sıra diğer romatolojik serolojik testler (anti nükleer antikor, romatoid faktör, antifosfolipid antikorlar vs.) değerlendirilmelidir.

Akut glomerülonefritli olgularda perkütan böbrek biyopsisi sıklıkla yapılmaktadır. Vaskülitler için spesifik olan granümatöz inflamasyon veya nekrotik damar dokusu nadiren bulunsa da immün depozitler olmaksızın segmental nekrotizan glomerülonefrit saptanması çoğu vakada vaskülit göstergesidir^(10,31,32).

Klinik olarak cilt, sinüs veya üst solunum yolu tutulumu bulunan hastalarda bu bölgelerden biyopsi alınması, bu bölgelerin kolay erişilebilir ve bu işlemlerin düşük morbiditeye sahip olmaları nedeniyle tercih edilen tanı yöntemleridir. Üst solunum yolu biyopsileri hastaların yaklaşık %70'inde tanı koydurucudur⁽³³⁾.

ANCA

ANCA vaskülitlerde, özellikle de akciğer tutulumuyla seyreden vaskülitlerde önemli bir tanı aracıdır⁽³⁴⁾. ANCA ilişkili vaskülitler (WG, CSS ve MPA); ortak klinik özelliklere sahip olmaları, küçük damarların patolojik tutulumuyla seyretmeleri ve immünsupresif tedavilere benzer yanıt göstermeleri nedeniyle ayrı bir grup olarak sınıflandırılmışlardır.

ANCA'nın iki farklı immünfloresan boyanma biçimi saptanmıştır; sitoplazmik ANCA (c-ANCA) ve perinükleer ANCA (p-ANCA). c-ANCA için hedef antijen nötrofillerin

azurofilik granüllerindeki proteinaz 3 iken p-ANCA için ise çoğunlukla myeloperoksidaz olmak üzere; lizozim, alfa enolaz, laktoferrin, nötrofil elastaz ve katepsin G gibi enzimlerdir. ANCA'lar içinde proteinaz 3'e karşı otoantikolar (anti-PR3) WG, myeloperoksidaz'a karşı otoantikolar (anti-MPO) ise MPA için duyarlı ve özgündürler. Bu antikolar ELISA yöntemiyle gösterilirler. Uygun hasta popülasyonlarında uygulandığında c-ANCA ve anti-PR3, WG için %85-90 duyarlılık ve %95 özgünlüğe sahiptirler⁽³⁵⁻³⁹⁾. p-ANCA ve anti-MPO ise daha az duyarlılığa sahiptirler, MPA için %35-70 ve CSS için %35-50 düzeyindedir^(37,40-43). Söz konusu testlerin, klinik kılavuzlar eşliğinde belirlenmiş yüksek riskli gruplara uygulanmadıkları takdirde pozitif prediktif değerlerinin düşeceği bildirilmiştir. ANCA titrelerindeki artışın vaskülitli hastalardaki relapsları predikte etmedeki rolü araştırılmış ancak ANCA artışının yeterli duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmadığı görülmüştür⁽⁵⁾.

Radyolojik Görüntüleme

Vaskülitlerdeki akciğer tutulumunu saptamak veya izlemek açısından postero-anterior akciğer grafi rutin olarak çekilmelidir. Düz grafideki tipik bulgular boyutları birkaç milimetreden 10 cm ye kadar değişen çapta bilateral multipl yuvarlak opasitelerdir. Bu nodüllerde kaviteasyon da izlenebilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) akciğer tutulumunu saptamada çok daha duyarlıdır. Wegener granülomatozlu hastalarda YRBT'de; nodül veya kitleler, kaviteleşmiş nodüller, segmental veya lobar bronş duvarı kalınlaşması, konsolidasyon ve buzlu cam görünümü gibi bulgular bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾(Resim 1). CSS'de akciğer grafide fokal konsolidasyon alanları veya yaygın periferik opasiteler izlenebilir. Bunun yanı sıra %30 olguda pulmoner hemoraji ve plevral efüzyona ait bulgular saptanabilir^(45,46). Wegener granülomatozunda olduğu gibi CSS'de de YRBT çok daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir ancak bulgular özgün değildir.

Bronkoskopi ve Açık Akciğer Biyopsisi

Bronkoskopi endobronşiyal mukozanın görüntülenmesi, biyopsi alınabilmesi ve ayrıca diğer patolojilerin dışlanabilmesi açısından yararlı bir tanı yöntemidir. WG'nin aktif dönemlerinde bronkoalveoler lavajla nötrofilik alveolit saptanabilir. Ancak tamamen granülomatoz hastalığı bulunan hastalarda lenfositik inflamasyon da görülebilir. Transbronşiyal biyopsi WG tutulumu yoğun olan hastalarda pozitif bulunabilir⁽³³⁾.

Açık akciğer biyopsisi tanı değeri yüksek olan bir tanı yöntemidir⁽⁹⁾. Tipik olarak akciğer parankiminde yaygın nekrotizan vaskülit ve granülomatöz inflamasyon görülmesi WG lehinedir. Ancak bu tipik bulguların olmamasının WG tanısını dışlamada yeterli olmayacağı unutulmamalıdır.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testlerinde vaskülitlerin tutulum bölgesine göre farklı anormallikler saptanabilir. Sıklıkla CSS'de daha nadir olmak üzere WG'de obstrüktif ventilasyon bozukluğu ve küçük hava yolu hastalığı saptanabilir. Bu hastaların önemli bir kısmında akciğer grafisinin normal olması dikkat çekicidir⁽⁴⁷⁾. Karbonmonoksit difüzyon testinde interstiyel tutulum gösteren durumlarda düşme izlenirken pulmoner hemoraji varlığında ise tam tersine artma gözlenecektir.

TEDAVİ

Tedavi edilmeyen pulmoner vaskülitler, çoğunlukla solunum yetmezliğine bağlı olmak üzere 2 yıl içinde %90 gibi yüksek mortalite oranına sahiptir⁽⁴⁸⁾. Tedavinin temelini agresif immünsupresyon oluşturmaktadır ve bu durum; ilaç komplikasyonlarının sık ve ağır oluşu sonucunu beraberinde getirmektedir. Tedavinin amacı vaskülitlerdeki mortalite ve morbiditeyi düşürmek ve yanı sıra tedaviye bağlı komplikasyonların asgari düzeylerde tutulmasını sağlamaktır.

Tablo III: Vaskülitlerde EUVAS derecelendirme sistemi ve indüksiyon tedavisi için birinci basamak tedavi seçenekleri

Hastalık Klasifikasyonu	Yapısal Semptomlar	Böbrek Fonksiyonları	Organ Tehdidi	İndüksiyon Tedavisi Seçeneği
Sınırlı	Hayır	Kreatinin < 1.4 mg/dl	Hayır	Kortikosteroidler veya metotreksat veya azotiyopirin
Erken generalize	Hayır	Kreatinin < 1.4 mg/dl	Hayır	Siklofosamid + kortikosteroid veya Metotreksat + kortikosteroid
Aktif generalize	Evet	Kreatinin < 5.7 mg/dl	Evet	Siklofosamid + kortikosteroid
Ağır	Evet	Kreatinin > 5.7 mg/dl	Evet	Siklofosamid + kortikosteroid + plazma değişimi
Refrakter	Evet	Yok	Evet	Yeni veya deneysel ilaçlar

Tedavi genellikle iki aşamalıdır: Başlangıç olarak hastalığı kontrol altına almak üzere "remisyon indüksiyonu", bunu takiben remisyonun devamının ve aynı zamanda ilaçlara bağlı komplikasyonların en alt düzeyde tutulmasının amaçlandığı ve tedavi yoğunluğunun azaltıldığı "idame" aşaması. Pulmoner vaskülitlerin tedavisi hastalığın derecesine göre belirlenmelidir. Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS) hastalarını; (1) sınırlı, (2) erken generalize, (3) aktif generalize, (4) ağır ve (5) refrakter şeklinde derecelendirildiği bir sınıflama önermektedir. Sınıflamadaki kriterler ve birinci basamak tedavi önerileri Tablo III'te gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Remisyon İndüksiyon Tedavisi

Hastalığın üst solunum yollarında lokalize olduğu "sınırlı hastalık" evresinde sistemik semptomlar, son organ tehdidi ve böbrek tutulumu yoktur. Bu evrede kortikosteroidler, azotiyopirin veya metotreksattan oluşan tek ilaçlı bir tedavi rejimi uygulanabilir. Bazı araştırmacılar bu evrede etkinliği tartışmalı olmakla beraber Trimetoprim-Sulfometaksazol kullanımını önermektedirler⁽⁴⁹⁾.

Erken generalize ve aktif generalize hastalık evrelerinde geleneksel olarak siklofosfamid ve kortikosteroidlerin kombinasyonu önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda erken generalize evredeki hastalarda remisyon indüksiyonunda metotreksatın siklofosfamide eşit etkinlik gösterdiği saptanmıştır^(50,51). Bu evredeki hastalarda her iki kombinasyon da birinci basamak tedavide yer alırken, metotreksatın siklofosfamide göre yan etki profili açısından daha avantajlı oluşu, erken generalize hastalarda metotreksat artı kortikosteroid kombinasyonunu ön plana çıkarmaktadır.

Ağır hastalık evresinde ağır böbrek yetmezliği gibi hayati organ fonksiyonlarında bozulma, DAH veya diğer hayati tehdit eden durumlar söz konusudur. Bu evrede kortikosteroid-siklofosfamid kombinasyonuna plazma değişimi eklenmesi önerilmektedir. Bu kombinasyonun böbrek fonksiyonlarını kurtarmada intravenöz, pulse kortikosteroid uygulamasından daha etkin olduğu ayrıca DAH için de etkili olabileceği bildirilmiştir⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Kortikosteroidlere, sitotoksik ajanlara ve plazma değişimine yanıt veremeyen hastalar "refrakter hastalık" olarak evrelenmektedir. Bu evredeki hastalarda intravenöz immünglobulin, infliksimab gibi tümör nekroz faktör - α blokerleri, antitimosit globulin ve rituksimab gibi yeni ve deneysel ajanların kullanımı önerilmektedir⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

İdame Tedavisi

Hastalığın remisyonunu takiben tedaviye ne kadar devam edilmesi gerektiği çok net değildir. İndüksiyon

tedavisine ampirik olarak 12 ay devam edilmesi görüşünün yanında idame tedavisine geçişin asıl belirleyicisinin klinik kriterler doğrultusunda yapılması gerektiği görüşü de mevcuttur. Remisyonadaki vaskülitli hastalarda siklofosfamid ile azotiyopirini kıyaslayan bir çalışmada; hastaların (155 hasta) %77'sinde 3 ayda, %16'sında ise 3-6 ayda remisyon sağlanmıştır⁽⁵⁹⁾. Aynı çalışmada remisyon giren hastalarda siklofosfamid yerine azotiyopirine geçilmesinin relaps oranlarında artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Hastalık alevlenmelerinin gerçekleşmediği durumlarda idame tedavisine genellikle 12-18 ay devam edilir. Ancak daha önce sık relapsları olan ANCA pozitifliği süren hastalarda uzun dönem immünsupresyon uygulanmalıdır.

Pulmoner vaskülitlerin tedavisinde tartışmalı olan bir diğer konu ise Trimetoprim-Sülfometaksazol (T/S) kullanımı ve nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı azaltılmasıdır. T/S kullanan hastalarda relaps oranlarının düşük olduğu ve bunun S. Aureus nazal taşıyıcılığının eradikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

KAYNAKLAR

1. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39(1): 87- 92.
2. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2): 414- 9.
3. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1): 93- 9.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187- 92.
5. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129(2): 452- 65.
6. Thickett DR, Richter AG, Nathani N, Perkins GD, Harper L. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(3): 261- 8.
7. Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6484): 1775- 8.
8. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary

- capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110(5): 1305- 16.
9. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(4): 315-33.
 10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116(6): 488- 98.
 11. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(4): 222- 33.
 12. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55(6): 502- 10.
 13. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 118- 24.
 14. Herridge MS, Pearson FG, Downey GP. Subglottic stenosis complicating Wegener's granulomatosis: surgical repair as a viable treatment option. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(5): 961- 6.
 15. Levinson AI. The many facets of pulmonary vasculitis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(11 Suppl): 886- 8.
 16. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97(4): 906- 12.
 17. Reuter M, Schnabel A, Wesner F, Tetzlaff K, Risheng Y, Gross WL, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 1998; 114(2): 500- 6.
 18. Hellmich B, Gross WL. [Churg-Strauss syndrome during treatment with leukotriene receptor antagonists: demasking by glucocorticoid reduction or a side effect?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(27): 1469.
 19. Chumbley LC, Harrison EG, Jr., DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52(8): 477- 84.
 20. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, Jais P, Wechsler B. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988; 27(4): 258-64.
 21. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, Godeau P, Rosenthal P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung* 1987; 165(3): 165- 72.
 22. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(1): 26- 37.
 23. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2): 65- 81.
 24. Morgan JM, Raposo L, Gibson DG. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome shown by echocardiography. *Br Heart J* 1989; 62(6): 462- 6.
 25. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 175- 83.
 26. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117(3): 708- 13.
 27. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115(4): 284- 90.
 28. Jamaledine G, Diab K, Tabbarah Z, Tawil A, Arayssi T. Leukotriene antagonists and the Churg-Strauss syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(4): 218- 27.
 29. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, et al. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1): S1- 19.
 30. Akikusa B, Sato T, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing alveolar capillaritis in autopsy cases of microscopic polyangiitis. Incidence, histopathogenesis, and relationship with systemic vasculitis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(2): 144- 9.
 31. Weiss MA, Crissman JD. Segmental necrotizing glomerulonephritis: diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(4): 199- 211.
 32. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61(1): 80- 9.
 33. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10(12): 2738- 43.
 34. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1): 48- 57.
 35. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149(11): 2461- 5.
 36. Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(4): 987- 1011.
 37. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53(3): 743- 53.

38. Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(10): 689- 94.
39. Nolle B, Specks U, Ludemann J, Röhrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111(1): 28- 40.
40. Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, Limburg PC, van der Giessen M, Huitema MG, et al. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1264- 72.
41. Schonermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(2): 178- 84.
42. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28(7): 1584- 90.
43. Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, von dem Borne AE, Kallenberg CG. Antimyeloperoxidase antibodies in the Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 1991; 46(1): 70- 1.
44. Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005; 53(3): 471- 7.
45. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2): 405- 13.
46. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95(6): 1357- 9.
47. Newall C, Schinke S, Savage CO, Hill S, Harper L. Impairment of lung function, health status and functional capacity in patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5): 623- 8.
48. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958; 2(5091): 265- 70.
49. DeRemee RA. Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1992; 117(7): 619- 20; author reply 620-1.
50. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2461- 9.
51. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1836- 40.
52. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(6): 1149- 53.
53. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40(4): 757- 63.
54. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Genereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1638- 45.
55. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(11): 1303- 7.
56. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(10): 1126- 32.
57. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1440- 8.
58. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 262- 8.
59. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 36- 44.
60. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(1): 16- 20.
61. Ohtake T, Kobayashi S, Honjou Y, Shirai T, Takayanagi S, Tohyama K, et al. Generalized Wegener's granulomatosis responding to sulfamethoxazole-trimethoprim monotherapy. *Intern Med* 2001; 40(7): 666- 70.
62. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120(1): 12- 7.