

ALVEOLAR HEMORAJİ İLE BAŞVURAN GOODPASTURE SENDROMU

Ahmet URSAVAŞ¹, Serdar KAHVECİ², Esra UZARSLAN¹, Kamil DİLEK², R. Oktay GÖZÜ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Goodpasture sendromu hızlı ilerleyen glomerulonefrit, anti glomeruler bazal membran antikorlarının (GBM) varlığı ve bazen eşlik eden akciğer hemorajisi ile karakterizedir. Goodpasture sendromunda hedef antijenler tip IV kollajenin alfa 3 zinciridir. Hemoptizi başlangıç semptomu olabilir. Diffüz alveolar hemoraji ile başvuran Goodpasture sendromu olgusunu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: alveolar hemoraji, Goodpasture

SUMMARY

Goodpasture's Syndrome Initially Presenting with Alveolar Hemorrhage

Goodpasture's syndrome is characterized by rapidly progressive glomerulonephritis, presence of deposited and circulating anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies which often accompanied by lung haemorrhage. The antigen target in Goodpasture's syndrome is the alpha 3 chain of type IV collagen. Hemoptysis may be the initial symptom. We present a case of Goodpasture's syndrome presented with diffuse alveolar haemorrhage.

Key words: alveolar haemorrhage, Goodpasture

GİRİŞ

Goodpasture sendromu hızlı seyirli progresif glomerulonefrit, alveol ve glomerul bazal membranlarına karşı gelişmiş otoantikolar ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. İlk kez 1919 yılında Goodpasture isimli araştırmacı tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁾. Bazal membranların yapısında bulunan tip IV kollajenin üç alfa zinciri olup, Goodpasture sendromundaki antiglomeruler bazal membran antikorlarının (anti-GBM), alfa-3 zincirinin karboksil ucundaki nonkollajenöz bölgeye (NC1) karşı oluştuğu gösterilmiştir⁽²⁾.

Olguların %60-80'inde akciğer ve böbrek aynı anda tutulur. Semptomlar sıklıkla alveolar hemoraji ile ilişkilidir. Bazen alveolar hemoraji renal bulgulardan da önce ortaya çıkabilir. Tanıda anti-GBM antikorlarının gösterilmesi ve renal biyopsiler önemli yer tutar. Tedavide ise steroid, plazmaferez ve sitotoksik ajanlar etkilidir^(1,2).

OLGU SUNUMU

26 yaşında, erkek hasta, son 1 aydır süren, hemoptizi, halsizlik, kilo kaybı yakınmaları ile başvurdu. 2002 yılında geçirdiği apendektomi dışında hastalık öyküsü yoktu. 8 paket/yıl sigara alışkanlığı mevcuttu. Fizik muayenede, genel durum orta, soluk görünümlydü, ödem, ikter, siyanoz, çomak parmak saptanmadı. Kan basıncı 130/80 mmHg, ateş 37.0°C, nabız 100/dak ve solunum 18/dak. idi. Sistem muayenelerinde her iki akciğer bazalinde nadir ince raller dışında patolojik özellik saptanmadı.

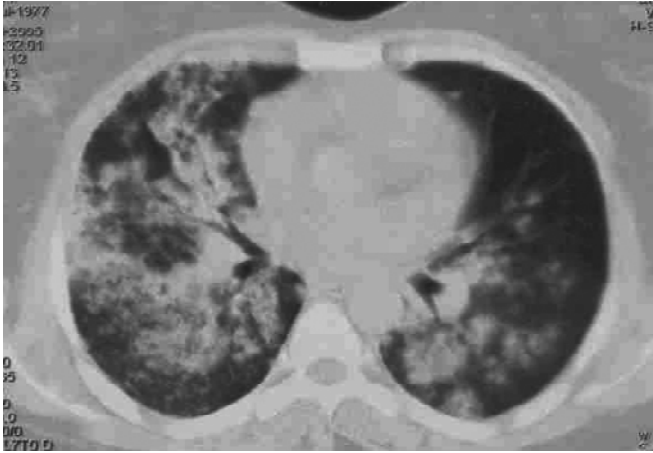
Rutin laboratuvar testlerinde; hemoglobin 7.4 gr/dL, sedimentasyon 69 mm/saat, üre 38 mg/dL, kreatinin 1,5 mg/dL, idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri saptandı. Esbach testinde 9 gr/gün düzeyinde proteinürisi mevcuttu.

PA akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda

heterojen dansite artışı mevcuttu (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde sağda daha belirgin olmak üzere her iki akciğer alt ve orta zonlarda buzlu cam görünümü izlendi (Resim 2). Bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. BAL sıvısı hemorajik görünümde, %98 alveolar makrofaj, %2 nötrofil mevcuttu. Transbronşiyal biyopsi normal akciğer dokusu olarak raporlandı.



Resim 1: PA akciğer grafisi

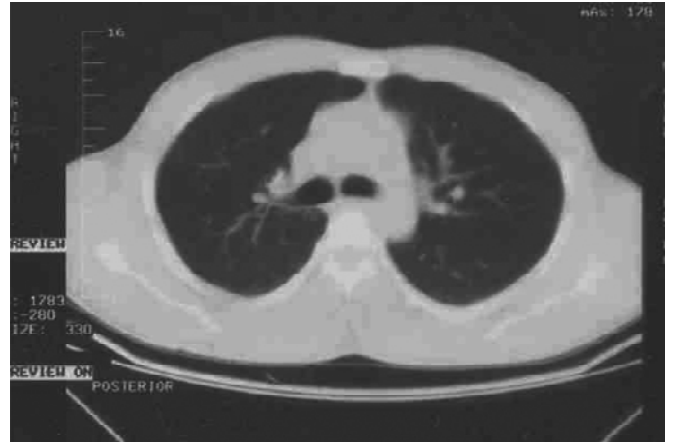


Resim 2: İlk toraks bilgisayarlı tomografisi

İmmünolojik değerlendirmede; CRP 4 mg/dL, RF negatif, ANA (Antinükleer Antikor) 1/100 pozitif, ANA profili negatif, p-ANCA (Perinükleer-Anti Nötrofil Stoplazmik Antikor), c-ANCA ve MPO (Myeloperoksidaz) negatif, Anti-GBM (Anti glomerular bazal membran antikor) ise 1/10 pozitif saptandı. Renal biyopside kresentrik nekrotizan glomerulonefrit saptandı. Diffüz alveolar hemoraji ve Goodpasture sendromu tanıları ile 1 gr/gün metilprednizolon ve 1 gr/gün siklofosamid tedavisi başlandı. Üç gün tedavi sonrası steroid dozu 50 mgr/gün'e azaltıldı. Semptomlarında ve kontrol akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (Resim 3 ve 4) düzelme olan ve Anti glomerular bazal membran antikorunu negatifleşen hasta 40 mgr/gün steroid tedavisi ile taburcu edildi.



Resim 3: Tedavinin 1. ayında kontrol PA akciğer grafisi



Resim 4: Tedavinin 1. ayında kontrol toraks bilgisayarlı tomografisi

TARTIŞMA

Pulmoner sirkülasyondaki, kapiller, venül, arteriol küçük damarlardan köken alan kanamalar alveolar hemoraji olarak isimlendirilir. Alveolar hemorajilerin %20'si Goodpasture sendromu, %50'si diğer vaskülitler ve kalanı da diğer glomerulonefritle seyreden durumlardan kaynaklanır (1-3). Mikroskopik polianjit, Wegener granülomatozu, Goodpasture sendromu, Churg-Strauss sendromu, Behçet sendromu, primer antifosfolipid sendromu, mikst kryoglobulinemi, Henoch-Schoenlein purpurası, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, sistemik lupus eritematozus, AIDS, çeşitli eksojen ajanlara maruziyet ve koagülasyon bozuklukları diffüz alveolar hemorajiye neden olabilir(4-6). Ülkemizden yayınlanan 11 olguluk bir alveolar hemoraji serisinde 2 olguda Goodpasture sendromu tespit edilmiştir(7).

Diffüz alveolar hemoraji, genellikle 40 yaş altında görülür. Hemoptizi, akciğer grafisinde diffüz infiltratlar ve

anemi klasik bulgularıdır. Ancak klasik triadı oluşturan bulguların nonspesifik olduğu unutulmamalıdır. Diffüz alveolar hemorajide, hemoptizi çoğunlukla az miktarda olup balgamda çizgilenme tarzındadır, nadiren masif nitelikte olabilir^(4,8). Literatürle uyumlu olarak, olgumuzda genç yaşta olup, klasik bulguların üçü de mevcuttu.

Radyolojik olarak diffüz ya da yama tarzında infiltrasyonlar saptanır. Toraks bilgisayarlı tomografisi lezyonların lokalizasyonlarının netleşmesi açısından yararlıdır. Alveolar hemorajide lezyonlar fissürler ile kesintiye uğramazken, genellikle enfeksiyonlarda lezyonlar fissürler ile sınırlıdır. Diffüz alveolar hemorajide lezyonların apeksleri ve kostofrenik sinüsleri tutmaması da oldukça tipiktir⁽⁹⁾. Olgumuzun akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi bulguları alveolar hemoraji ile uyumluydu.

Tanıda BAL önemlidir. BAL sıvısının hemorajik görünümü ve mikroskobide hemosiderin yüklü alveolar makrofajların saptanması tanıyı destekler. Olgumuzda sıvı hemorajik görünümde olmasına rağmen hemosiderin yüklü makrofajlar (HYM) saptanmadı. Epstein ve ark.⁽¹⁰⁾ farelere kendi kanlarını akciğerleri içerisine vermişler, HYM'ların 3.günde belirginleştiğini, 7.günde en yüksek düzeye çıktığını ve 8 hafta kadar saptanabildiğini bildirmişlerdir. Ancak HYM'lerin 2-4 hafta içerisinde kaybolduğunu ileri sürenlerde vardır. Olgumuzun BAL mikroskobisinde HYM saptanmadı. Semptomları 1 aydır süren olguda HYM'lerin kaybolduğu düşünüldü. Alveolar hemoraji tanısında akciğer biyopsisinin yeri tartışmalıdır. Akciğer dokusunda oluşan patolojik değişiklikler nonspesifiktir. Torakoskopik ve açık akciğer biyopsisi riskli, bronkoskopik transbronşiyal biyopsi ise doku parçasının küçüklüğü nedeniyle tanı değeri düşüktür⁽¹¹⁾. Olgumuzda transbronşiyal biyopsi ile spesifik bir tanıya ulaşılamadı.

Alveolar hemorajisi olup renal fonksiyon testlerinde veya idrar analizinde patoloji saptanan olgularda renal biyopsi önerilmektedir. Otoantikolarlar, p-ANCA, c-ANCA ve anti-GBM antikolarları tanıda önemlidir. Anti-GBM antikor pozitifliği Goodpasture sendromu tanısı için %95 sensitivite ve %97 spesifiteye sahiptir⁽¹²⁾. Olgumuzda anti-GBM 1/10 pozitifliğinin yanı sıra renal biyopside de kresentrik nekrotizan glomerulonefrit saptandı.

Goodpasture sendromu alveolar hemorajinin sık nedenlerinden birisidir. Sıklıkla akciğer ve böbrek aynı anda tutulur. Akciğerin tek başına tutulması %5-10 oranında görülür. Goodpasture sendromunda alveolar hemoraji görülmesi ile sigara kullanımı arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Deney hayvanlarına anti-GBM antikolarları verildiğinde renal patolojiler oluşmasına karşılık, alveolar hemoraji oluşmamaktadır⁽¹⁴⁾. Bu durum böbrek glomerul

endotelinde antikorun antijene ulaşması için gerekli porlar mevcutken, alveol kapillerlerinde bu açıklıkların bulunmaması ile açıklanmaktadır. Sigara dumanının, akciğerde doku hasarı ve kapiller permeabilite artışı ile antikoların antijenlere ulaşabilirliğini arttırarak, alveolar hemoraji oluşumunu kolaylaştırdığı ve sigara bırakmanın nüskleri önlediği ileri sürülmüştür^(1,2,14). Olgumuzda da 8 paket/yıl sigara kullanma öyküsü mevcuttu.

Goodpasture sendromuna bağlı alveolar hemorajilerde tedavide pulse doz steroid ve sitotoksik ajanlar önerilmektedir. Tedaviye yanıt genellikle iyidir. Tedavinin başarısını ve nüskleri izlemede anti-GBM antikor düzeyi yararlıdır. Genellikle antikor düzeylerinde 8 hafta içerisinde hızlı bir düşme beklenir. Tedavi anti-GBM antikoru negatifleştikten 3-6 ay sonra kesilir^(2,15). Olgumuzda tedavinin 1. ayında alveolar hemoraji bulgularında ve renal fonksiyonlarda düzelme ile birlikte anti-GBM antikoları negatifleşti. Tedavinin 3. ayında komplikasyonsuz olarak izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schwarz MI, Cherniack RM, King TE. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray JM, Nadel JA, eds. 2000: 1733- 55.
2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Goodpasture's Syndrome and idiopathic pulmonary hemorrhage. In: Diagnosis of disease of the chest. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 1757- 69.
3. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 395- 410.
4. Uğurman F, Gözü A. Alveolar hemoraji sendromları. In: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, eds. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları. Ankara: Mesut Matbaacılık 2004: 305- 28.
5. Uğurman F, Akkalyoncu B, Gözü A, ve ark. Alveolar hemoraji ve pulmoner emboli ile seyreden bir antifosfolipid antikor sendromu. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 47- 50.
6. Bakırcı T, Kalaç N, Pütün EE, ve ark. Propiltiyourasil tedavisi ile gelişen bir alveolar hemoraji olgusu. 2004; 15: 149- 53.
7. Oymak FS, Tokgöz B, Akgün H, ve ark. Alveolar hemorajik sendromlar- klinik, patolojik ve radyolojik özellikler: On bir olgu analizi. 2002; 3: 52- 8.
8. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. Curr Rheumatol Rep 2003; 5: 107- 15.
9. Freundlich IM. Pulmonary alveolar consolidation. In: Freundlich IM, Bragg DG, eds. A radiologic approach to diseases of the chest. Baltimore: Williams Wilkins 1997: 89- 99.

10. Epstein CE, Elidemir O, Colasurdo GN, Fann LL. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest* 2001; 120: 2013- 20.
11. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 222- 33.
12. Jaskowski Td, Martins TB, Litwin CM, Hill HR. Comparison of four enzyme immunoassays for the detection of immunoglobulin G antibody against glomerular basement membrane. *J Clin Lab Anal* 2002; 16: 143- 5.
13. Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Schwarz MI, King TE, eds. *Interstitial lung disease*. London: B.C. Decker Inc, 1998: 535-58.
14. Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking affected pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 121- 37.
15. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 4: 573- 8.