

Metastatik Akciğer Kanserini Taklit Eden Bir Wegener Granüloatozisi Olgusu

Türkan Nadir Öziş*, Nurdan Köktürk*, Can Öztürk*, Müge Tufan***, Haluk Türkteş*, Leyla Memiş**

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Wegener granüloatozisi (WG) üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Akciğer tutulumunda genellikle bilateral, kaviteleşebilen, düzgün sınırlı soliter nodül ya da kitle görülür. Bu bulgularla sıklıkla akciğer kanserini taklit eder. Bu tür olgularda transtorasik iğne biyopsisi benign-malign lezyon ayırımında yararlı olabilmektedir. Burada, radyolojik bulguları nedeni ile başlangıçta metastatik akciğer kanseri olduğu düşünülen ve transtorasik iğne biyopsisi ile tanı alan bir WG olgusu sunulmuştur.

Akciğer Arşivi: 2003; 4: 146-150

Anahtar Kelimeler: Wegener Granüloatozisi, transtorasik iğne biyopsisi, tanı

SUMMARY

A Case of Wegener's Granulomatosis Mimicking Metastatic Lung Carcinoma

Wegener's Granulomatosis (WG) is a rare systemic vasculitis, which affects both upper and lower respiratory systems and kidneys. Bilateral well-rounded solitary nodules or masses resembling metastatic lung carcinoma characterize lung involvement. Transthoracic needle biopsies may yield valuable information on differential diagnosis of benign and malignant lesions in such cases. Here, a case with multiple lung nodules mimicking metastatic lung carcinoma, eventually diagnosed as Wegener's Granulomatosis was reported.

Archives of Pulmonary: 2003; 4: 146-150

Key Words: Wegener's granulomatosis, transthoracic needle aspiration biopsy, diagnosis

Giriş

Wegener granüloatozisi (WG) üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte dolaşan immün komplekslerin varlığı ve immün supresyon yapan ilaçlara yanıtın olması nedeniyle otoimmün bir hastalık olduğu sanılmaktadır. Radyolojik olarak çoğunlukla boyutları 1-10 cm arasında değişebilen iyi sınırlı multiple noduler lezyonlarla karakterizedir. Bu radyolojik bulgular nedeniyle olguların bir kısmı akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilir (1,2,3,4). Burada radyolojik bulguları nedeniyle başlangıçta metastatik akciğer kanseri olduğu düşünülen ve transtorasik iğne biyopsisi ile tanı konan bir WG olgusu sunulmuş ve bu konudaki Türkçe literatür gözden geçirilmiştir.

Yazışma Adresi: Dr. Türkan Nadir Öziş
Bülbüldere Cad. No: 35/4 Küçüksat-Ankara
Tel: 0312 435 17 25 e-mail: tnozis@yahoo.com

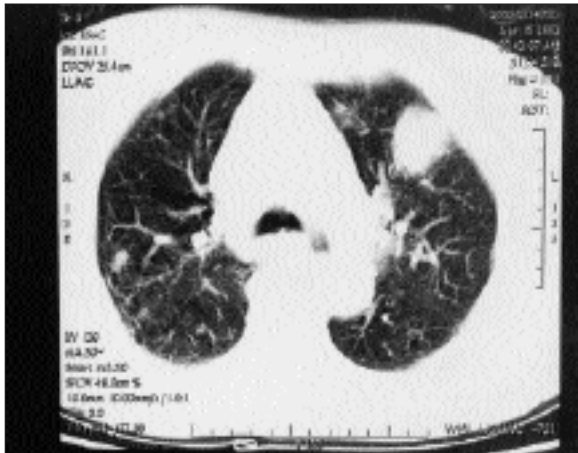
Olgu Sunumu

Yedi aydır süren öksürük, halsizlik, iştahsızlık, son altı gündür başlayan üşüme titreme ile yükselen ateş, beraberinde periumbrikal bölgede ağrı şikayeti ile acil servise başvuran 74 yaşında sigara içme öyküsü olmayan bayan hasta, posteroanterior akciğer grafisindeki nodüler görünüm nedeniyle tarafımızca değerlendirildi. Çekilen toraks tomografisinde (CT) her iki akciğer üst ve alt loblarda, en büyüğü sol akciğer üst lob anteriorda yaklaşık 2,5x2 cm boyutlarında olmak üzere farklı boyutlarda multipl nodüller, sol hiler bölgede kitlenin dışlanamadığı konsolidasyon alanı izlendi (Resim 1). Bu bulgularla metastatik akciğer kanseri ve beraberinde pnömoni olduğu düşünülen hastaya imipenem (2 g/gün) tedavisi başlandı ve primer malignite odağı araştırılmak üzere kliniğimize yatırıldı. Yatışında fizik muayenede, genel durum orta, vücut ısısı 38 °C ve kan basıncı 130/80 mmHg

idi. Akciğer muayenesinde solunum seslerinin azalması dışında ek bulgu yoktu. Ekstremitelerde bilateral pretibial ödem mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde, BK:18600/mm³, Hb:10,1 g/dl, sedimentasyon hızı: 90 mm/sa., albümin: 2,3 gr/dl, BUN: 27 mg/dl, kreatinin: 1.3 mg/dl, KCFT: SGOT: 30 IU/l, SGPT: 36 IU/l idi. Tam idrar incelemesinde pH: 5, dansite: 1015, protein: (-) olup mikroskopide: bol epitel, 15-20 lökosit, 5-10 eritrosit görüldü. Arteriyel kan gazı (AKG): Ph: 7.54 pO₂: 53 mmHg pCO₂: 39 mmHg HCO₃: 33 mEq SaO₂: %90 idi.

Primer malignite odağı araştırılmak üzere yapılan abdominal, pelvik ultrasonografi ve rektosigmoidoskopi sonuçları normaldi. Sol akciğer üst lobdaki periferik nodülden CT eşliğinde kesici iğne ile transtoraksik iğne biyopsisi (TTİB) yapıldı. Alınan örneklerde malign hücreye rastlanmadı. Tüm alanlarda inflamatuvar zemin, yer yer mikroapse formasyonları, granülatöz gelişim izlenirken, alveolar boşluklarda eksuda histiosit toplulukları, damar duvarlarında transmural vaskülit görüldü. Bu bulgular Wegener Granülomatozisi ile uyumlu idi (Resim 2).

Patolojik tanının WG lehine olması üzerine kanda yapılan, antinötrofil sitoplazmik otoantikolar (ANCA), c-ANCA ve p-ANCA, pozitif olarak saptandı. Bu sırada tekrarlanan idrar incelemelerinde sürekli olarak hafif düzeyde hematüri saptanıyor olması ve hidrasyona rağmen böbrek fonksiyonlarının açıklanamayan biçimde bozulması (BUN: 61 mg/dl, Kreatinin: 3.2 mg/dl) nedeniyle

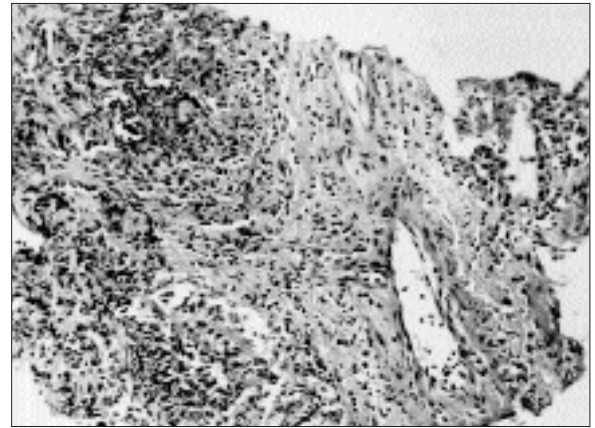


Resim 1: Toraks CT kesitinde sol üst lob anterior segmentte nodüler lezyon izlenmektedir.

hastada böbrek tutulumu da olabileceği düşünüldü ve metilprednizolon (1 mg/kg/gün)+siklofosfamid (2 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Tedaviye rağmen böbrek fonksiyonlarındaki bozulma düzeltilemedi. Hasta hemodializ programına alındı. Tedavinin 6. gününde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastada uykuya meyil ile birlikte radyolojik olarak bilateral perihiler interstisyel ve alveolar infiltrasyonlar belirdi ve trombositopeni gelişti. Bunun üzerine siklofosfamid ve metilprednizolon dozları azaltılarak trimetoprim-sulfometoksazol (320 mg/gün) başlandı. Çekilen kranial CT'de herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Uykuya meyil, metabolik ensefalopatiye bağlandı. Tedavinin 9. günü hemoptizisi gelişen hasta genel durumun kötüleşmesi ve AKG larındaki derin hipoksemi ve asidoz nedeniyle entübe edilerek yoğun bakıma alındı. Sitotoksik ilaçları kesilen hastada yoğun destek tedavisi uygulandı. Akciğer grafi bulguları nedeniyle akciğer ödemi ekarte edilemeyen hastaya yatak başı hemodializ uygulandı. Yoğun destek tedavisine rağmen yanıt alınamayan hasta entübasyonun 4. günü ARDS nedeniyle eksitus oldu.

Tartışma

Wegener Granülomatozisi üst ve alt solunum yolları ve böbrekler başta olmak üzere pek çok organı tutabilen nekrotizan, granülatöz vaskülitte karakterize sistemik bir hastalıktır (1,2,3). Herhan-



Resim 2: Zeminde mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ile buna eşlik eden granülatöz gelişim ve transmural vaskülit (HE X 100).

gi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber orta yaşta pik insidans yapar. Erkeklerde 2-3 kat oranında daha fazla görülür. Tahmini insidans 3/100 000 civarındadır.

"American College of Rheumatology" 1990 yılında hastalığa ait 4 tanı kriteri tanımlamıştır: Bunlar, 1) Anormal idrar bulguları (eritrosit kümeleri veya her sahada 5'den fazla eritrosit) 2) Akciğerde nodüller, kaviter lezyonlar ya da infiltratlar 3) Oral ülserler ve nazal sekresyon artışı 4) Biyopside granülomatöz infiltrasyon'dur (1,2). Bu kriterlerden ikisinin varlığının tanı koymadaki duyarlılığı % 88, özgüllüğü % 92'dir (1). Bizim olgumuz da bu kriterlerden üçünü taşımaktadır.

WG genellikle ilk olarak solunum sistemini etkiler. Semptomlar ateş, halsizlik, kilo kaybı, hemoptizi, artralji, cilt lezyonları, göz ve kulak semptomları gibi çok çeşitli olmakla birlikte başlangıçta üst solunum yollarına ait kanlı burun akıntısı, progresif rinin ve kronik sinüzit olguların % 70'inde saptanır (1,2,3,4,5). Türkçe literatürde yayınlanan olguların çoğunda pulmoner semptomların yanı sıra, üst solunum yolu semptomları, cilt lezyonları ve eklem bulguları tanımlanmıştır (6,7,8,9,10,11). İlginç olarak bizim olgumuzda halsizlik, ateş, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar ön planda iken, üst solunum yollarına ait herhangi bir semptom saptanmamıştır.

Olguların %95'inde akciğer tutulumu olup, akciğer grafisinde birkaç mm'den 9 cm'ye kadar ulaşabilen genellikle bilateral, kaviteleşme ile seyreden multipl nodüller görülür (1,2,3). Nadir olarak plevral efüzyon saptanabilir (12,13). Akkalyoncu ve ark.'ları, Altuğ ve ark.'ları, Bayız ve ark.'ları, Ergün ve ark.'ları bilateral kaviter ya da nodüler lezyonlarla seyreden WG olguları yayınlamışlardır (8,9,14,15,16). Bu nodüler ve kaviter görünüm nedeniyle sıklıkla akciğer kanseri ve tüberküloz ya da akciğer apsesi ile karışabilir (5,17,18). Literatürde; Ertürk ve ark.'ları akciğer kanseri ve tüberkülozu taklit eden sınırlı form bir WG olgusu yayınlamışlardır (18). Bizim olgumuz da akciğer radyografisinde bilateral düzgün sınırlı multipl nodüller, genel durumdaki düşkünlük, kilo kaybının ön planda oluşu, tipik üst solunum yolu semptomlarının ve eşlik eden cilt ve eklem bulgularının olmayışı, böbrek tutulumuna ilişkin başlangıçtaki bulguların silik

oluşu gibi nedenlerle metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilmiş ancak yapılan TTİB ile alınan doku örneğinin nekrotizan granülomatöz vas-külit ile uyumlu olması ve laboratuvar bulgularının da WG'nin sistemik tutulumunu düşündürmesi nedeniyle WG tanısı almıştır. Tanı doğrulanması için istenen c ve p ANCA pozitifliği de saptanan hastada ivedilikle steroid ve siklofosamid tedavisi uygulanmaya başlanmıştır.

WG tanısı koymak, tipik üst solunum yolu tutulumunun olmadığı, böbrek bulgularının silik olduğu olgularda çoğu zaman çok da kolay olmamaktadır. Hastalık son derece ender görüldüğü ve diğer bir çok patoloji ile karışabildiğinden çoğu zaman ayırıcı tanı listesinde alt sıralarda yer alır. Bu nedenle de tedavi başlanmakta gecikir. Tedavisiz bırakılan fulminan hastalıklı olguların 5 ay içinde eksitus oldukları bilinmektedir (14). Özşeker ve ark.ları 2 olgu sunusu ile birlikte Türkçe literatürü inceledikleri, 9 olguyu kapsayan yayınlarında, 3 olgunun tedavi başlanmasına rağmen eksitus olduğunu bildirmişlerdir (19).

Çoğu atipik prezantasyonlu olguda kesin tanı koymak zordur ve akciğer ve böbrek biyopsileri gereklidir. Genel durumu biyopsiye uygun olmayan hastalarda noninvazif bir metod olarak serum ve bronkoalveolar lavajda (BAL)'da c-ANCA saptanmasının tanı koymadaki sensitivitesi % 34 ile 92 arasında olup, spesifitesi % 88 ile % 100 arasında değişmektedir (20). İdeal olan c-ANCA pozitifliği olan olguda patolojik tanının da elde edilmesidir. Literatürde Ergün ve ark.'ları, 7 WG'li olgunun 6'sında c-ANCA pozitifliği saptamışlardır. Bu olguların 2'sinde açık akciğer biyopsisi, 2'sinde bronkoskopik mukoza biyopsisi, 1'inde cilt biyopsisi, 1'inde transtorasik kesici iğne biyopsisi ile tanı doğrulanmıştır (9). Bayız ve ark.'ları ve Altuğ ve ark.'ları doku tanısı elde edemedikleri bir olguda c-ANCA pozitifliği ile tanı koymuşlardır (8,15).

Kesin tanı önce de belirtildiği gibi tutulan organ biyopsisi ile konur. Üst hava yollarına ulaşmak daha kolay olduğundan buradan alınan biyopsilere sıkça başvurulur. Böbrek biyopsilerinde tipik olarak fokal glomerülo nefrit ve bazı olgularda da hızlı progresif glomerülo nefrit saptanır. Akciğer biyopsilerinde nekrotizan granülomatöz iltihap mevcut-

tur. Alper ve ark.'ları, Ergün ve ark.'ları açık akciğer biyopsisi ya da bronkoskopik olarak elde edilen biyopsilerle WG tanısı koydukları olgular yayınlamışlardır (6,9). Açık akciğer biyopsisi akciğer tutulumlu olgularda çoğu zaman kesin ve altın standart tanı yaklaşımı olmakla beraber bazı durumlarda tanı koymakta yetersiz kalabilir. Örneğin, Davies ve ark.'ları radyolojik olarak multipl pulmoner nodülleri olan ve açık akciğer biyopsisi ile sadece nekroz görülen bir hastada, WG tanısını serum ANCA pozitifliği ile tanı koymuşlardır (21).

Açık akciğer biyopsisinin invazif bir metod olması nedeniyle alternatif yöntemler gündeme gelmektedir. Bronkoskopik transbronşial biyopsiler lezyonlu bölgeden alınmadıkları taktirde düşük tanısal anlam taşırlar ve nadiren pozitif sonuç verirler (22). TTİB bir diğer alternatif tanı yöntemi olmakla beraber granülomatöz olayların tanısında sık kullanılmamaktadır. Bu yöntem ile sitolojik materyal elde etme olasılığı olabileceği gibi, kesici iğneler kullanılarak doku örneği de sağlanabilir. Bu sayede maligniteler, infektif hastalıklar gibi alternatif tanının ekartasyonu mümkün olabileceği gibi WG'ni düşündürülen bulgular elde etmek de mümkündür. Literatürde, histolojik olarak WG tanısı kesinleşmiş 5 olgudan yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi örnekleri incelendiğinde, palisat yapmış epitelooid histiositler ve nekrotizan granülomların sitolojik incelemelerde de saptandığı ve bunların WG'ni ön planda düşündürecek bulgular olduğu belirtilmiştir (23). Bu bulgular sitolojik preparatların da doku tanısına gidilemeyen olgularda en azından tedavideki gecikmeleri önlemek adına değerli olabileceğini göstermektedir. Oymak ve ark.'larının yayınladıkları 4 WG olgusunun ikisinde tanı bizim olgumuzda olduğu gibi TTİB ile konmuştur. Ancak patolojik bulguların ayrıntıları tanımlanmamıştır (24). Carruthers ve ark.'ları WG olduğu bilinen ve akciğer grafilerinde persistan lezyonu olan hastalarda hastalığın aktivitesini belirlemek için TTİB kullanmışlardır (25).

Sonuç olarak, multipl akciğer nodülleri olan ve siliik de olsa eşlik eden böbrek semptomları bulunan hastalarda Wegener Granülomatozisi akla gelmesi gereken tanılardan biridir. TTİB hem ayırıcı tanıdaki patolojilerin ekartasyonu, hem de WG için tanısal değer taşıyan bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. Synopsis of Diseases of the Chest. 2nd Edition. Philadelphia; W.B. Saunders Company. 1994: 410-13.
2. Schwarz MI, King TE JR. Interstitial Lung Disease. 2nd Edition. Missouri; Mosby-Year Book Inc. 1993: 448-51.
3. Ekim N. Göğüs Hastalıkları Sendromları. 1. Baskı. Ankara; ERK yayıncılık. 2000: 84-94.
4. Yılmaz A, Bayramgürler B, Ünver E, ve ark. Wegener Granülomatozisi Bir Olgu. Akciğer Arşivi 2002; 3: 162-65.
5. Köktürk N, Yeğin D, Ekim N, ve ark. Akciğer Apse-si İle Seyreden Bir Wegener Granülomatozisi Olgusu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. Baskıda.
6. Alper D, Gürses H, Erbay B; ve ark. Wegener Granülomatozisi (Vak'a Nedeni İle). Tüberküloz ve Toraks 1986; 34: 11-116.
7. Özbakır Ö, Özemesi M. Pulmoner vaskülitler. Tüberküloz ve Toraks 1991; 39 (1): 33-46.
8. Bayız H, Taci N, Başay N, ve ark. Wegener Granülomatozisi: Bir Olgu Nedeni İle. Solunum Hastalıkları 2000; 11 (4): 426-8.
9. Ergün P, Biber Ç, Erdoğan Y, ve ark. Wegener Granülomatozisi: sekiz Olgunun Değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks 2001; 49 (4): 477-82.
10. Sevinç C, Uçan ES, Çamsarı T, ve ark. Bir Olgu Nedeni İle Wegener Granülomatozisi. Solunum Kongre Kitabı 1994; 19: 589-96.
11. Üskent N, Danacı M, Tor H, ve ark. Wegener'in Granülomatöz Vaskülitisi: primer mukokutenyal tutulum ve akciğer lezyonları ile seyreden bir olgu bildirimi. Türk Onkoloji Dergisi 1988; 3: 667-72.
12. Fırat H, Aydemir S, Köktürk O ve ark.ları. Plevral efüzyonla seyreden bir Wegener Granülomatozisi Olgusu. Solunum Hastalıkları 1996; 7 (2): 243-9.
13. Akkaya A, Turgut E, Şahin Ü, ve ark. Wegener Granülomatozisi (Olgu Sunumu). Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48: 154-61.
14. Akkalyoncu B, Öztürk A; Gözü A, ve ark. Solunum Hastalıkları 2000; 11 (1): 100-7.
15. Altuğ E, Hasanoğlu C, Umut S. cANCA ile tanı konan bir Wegener Granülomatozisi Olgusu. Solunum Hastalıkları 1997; 8 (2): 311-8.
16. Canbakan B, Demirkaya M, Yüksel C, ve ark. Wegener Granlamatozisi (Olgu Takdimi). Solunum Hastalıkları 1997; 8: 115-22.

17. Uppal S, Saravanappa N, Davis JP, ve ark. Pulmonary Wegener's Granulomatosis misdiagnosed as malignancy. *BMJ* 2001; 322; 89-90.
18. Ertürk A, Ulukavak T, Demirağ F, Şentürk T. Wegener granülomatozisi (akciğer tüberkülozu ve kanserini taklit eden bir olgu nedeniyle). *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46 (2):269-73.
19. Özşeker F, Güneşlioğlu D, Bilgin S, Bayram Ü. Wegener Granülomatozu: İki Olgu Nedeniyle Türkiye'den Bildirilen Olguların İncelenmesi. *Toraks dergisi* 2002; 3 (1): 109-12
20. Rao KJ, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The Role Of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (c-ANCA) Testing in The Diagnosis Of Wegener Granulomatosis (A literature Review and Meta-Analysis). *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-32.
21. Davies MJ, Hall DR. Wegener's granulomatosis presenting as pulmonary metastases: value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in diagnosis. *Respiratory medicine* 1990;84:339-40.
22. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy Of Transbronchial biopsy in pulmonary vaculitides. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-43.
23. Fekete P.S., Campbell W.G., Bernardino M.E. Transthoracic needle aspiration biopsy in Wegener's granulomatosis. *Acta Cytologica* 1990; 34-2: 155-60.
24. Oymak S, Doğukan A, Gülmez İ, ve ark. Wegener granülomatozisi: 4 olgu Sunumu. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 120-25.
25. Carruthers D.M., Connor S., ve ark. Percutaneous image-guided biopsy of lung nodules in the assessment of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2000; 39 : 776-82.