

Oral Ülserasyonu Olan Wegener Granülomatozu Olgusu

A Case of Wegener's Granulomatosis with Oral Ulceration

Dr. Bengü GERÇEKER TÜRK,^a
Dr. Aslı ÜRKMEZ,^a
Dr. Ayca ÖZDEN SEZGİN,^a
Dr. Gülşen KANDİLOĞLU,^b
Dr. Can CEYLAN^a

^aDermatoloji AD,
^bPatoloji AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 19.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2010

*Olgu V. Ege Dermatoloji Günleri
(7-11 Mayıs 2009, Bodrum)'nde
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Aslı ÜRKMEZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.urkmez@yahoo.com

ÖZET Wegener Granülomatozu (WG) solunum sistemi ve böbrekler başta olmak üzere birçok organ sistemini tutabilen kronik seyirli granülomatöz bir vaskülitir. Üst ve alt solunum yollarını etkileyen nekrotizan granülomlar ile karakterize sistemik vaskülit ve glomerulonefrit hastalığının karakteristik üçlü bulgularıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte otoantikor varlığı immunolojik patogenezi desteklemektedir. c-ANCA (antinötrofilik sitoplazmik antikor), WG'da özgülüğü yüksek bir otoantikor olup tanı ve sağaltım izleminde önemli rol oynamaktadır. Oral ülserasyon, hastaların yaklaşık %6-13'ünde bulunmakla birlikte sıklıkla başlangıç semptomu değildir. Çoklu organ tutulumu ve immunsupresif sağaltım WG' da başlıca mortalite ve morbidite sebebidir. Burada oral ülserasyonları nedeni ile başvuran ve ileri incelemede WG tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağız ülseri; Wegener Granülomatozisi

ABSTRACT Wegener's Granulomatosis (WG) is a chronic granulomatous vasculitis involving primarily respiratory system, kidneys and occasionally other organ systems. Necrotizing granulomas effecting upper and lower airways, systemic vasculitis and glomerulonephritis are the classic triad of the disease. Although the certain etiology is unknown; presence of autoantibodies encourage the autoimmune pathogenesis. c-ANCA (cytoplasmic pattern of antineutrophilic antibody), is an autoantibody which is spesific for the diagnosis and follow up. Although 6-13% of the patients have oral lesions; these are rarely the initial finding of the disease. Multiorgan involvement and immunosuppressive treatment are the major cause of mortality and morbidity. Here, we report a case of Wegener's Granulomatosis who presented with oral ulcerations.

Key Words: Oral ulcer; Wegener Granulomatosis

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(1):51-4

Wegener Granülomatozu (WG), başlıca üst ve alt solunum yollarını, akciğerleri, böbrekleri ve deriyi tutan nekrotizan granülomatöz bir vaskülitir. Etiyolojisi net bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel etkenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.^{1,2} İlk kez 1936 yılında tanımlanmasının ardından 1990 yılında "Amerikan Romatoloji Derneği" tarafından belirlenen dört ölçütten en az ikisinin tanı için gerekli olduğu belirtilmiştir. Bunlar, oral ülserasyon veya nazal destrüksiyon, akciğer grafisinde nodül, infiltrasyon veya kavite varlığı, anormal idrar sedimenti ve biyopsi örneğinde granülomatöz infiltrasyon varlığıdır. Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği de tanıyı destekleyen önemli immunolojik bir belirteçtir. Hastaların yaklaşık

%50'sinde deri tutulumu görülmekte ve % 13'ünde hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır.^{2,3} Lezyonlar palpabl purpura, subkutan nodüller, livedo retikularis, pyoderma gangrenozum, gingival hiperplazi, nazal ve oral mukozada nekrotik ülserasyonlar olarak karşımıza çıkabilir. Oral lezyonlar arasında en karakteristik olanı hiperplastik gingivitis olup üzerinde granüler görünüm olması nedeni ile de 'strawberry gingivitis' olarak isimlendirilmektedir. Oral mukoza ülserasyonları ise nekrotik zeminde sert damağa yerleşme eğilimi gösterir.⁴ Hastalık, ölümcül seyretmesi nedeni ile erken tanısı önem taşıyan ve ivedi agresif sitotoksik sağaltım gerektiren sistemik bir vaskülitir.

OLGU SUNUMU

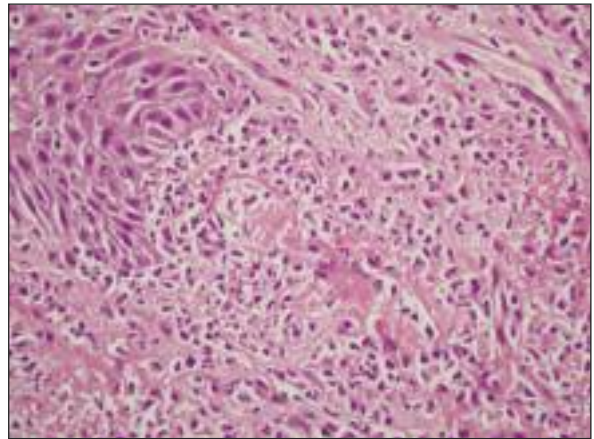
Otuz üç yaşında erkek olgu gezici eklem ağrıları, ateş yüksekliği (38.5°C) ve ağızda yara yakınması ile kliniğimize başvurdu. Oral mukozada simetrik olarak molar diş hizasında 1.5 x 2 cm çapında iki adet nekrotik ülserasyon gözlemlendi (Resim 1,2). Hastanın oral alımının sınırlı olması nedeniyle kilo kaybı (üç ayda 8 kilo), halsizliği mevcuttu. 36 saat süren hemoptizisi olan hastanın burun kanaması, rinore, göğüs ağrısı, dispne, öksürük şikayeti bulunmamaktaydı. Laboratuvar incelemelerinde böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik (Üre: 57 mg/dL, Kreatinin: 1.86 mg/dL), c-ANCA pozitifliği, derin anemi (Hg: 7.6 g/dl, Hematokrit: %23.9, Eritrosit: $3.02 \times 10^6/\text{mm}^3$) ve idrar sedimentinde eritrosit silindirleri yanı sıra oral mukozadan alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde perivasküler fibrin eksüdasyonu ve lenfosit infiltrasyonu saptandı (Resim 3). Akciğer grafisi, toraks ve paranasal sinüs tomografisi olağandı. İzleminde proteinüri (1.48 g/24 saat) gelişen ve böbrek fonksiyon testleri kötüleşen (Üre:177 mg/dL, Kreatinin: 4,19 mg/dL) olguya nefroloji kliniğince böbrek biyopsisi yapılması öngörüldü. Alınan biyopside "segmental nekrotizan proliferatif sklerotik glomerülo-nefrit" ile uyumlu değişiklikler saptandı. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular doğrultusunda WG tanısı konulan olguya parenteral yolla pulse steroid (metil prednizolon 1g/gün, 3 gün) ve eş zamanlı olarak siklofosamid 1 g/gün başlandı. Oral ülserasyonlar iki hafta içinde geriledi. Ancak böb-



RESİM 1: Sol molar diş posteriorunda hiperemik sınırlı nekrotik ülserasyon.



RESİM 2: Sağ bukkal alanda nekrotik ülserasyon.



RESİM 3: Perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz (oral ülserasyon biyopsisi, H&E;x100).

rek fonksiyonlarında düzelme gözlenmemesi nedeniyle nefroloji kliniğince olguya üç kür plazmaferez, ardından 14 gün süre ile IVIG verildi. Sağaltım

sonrası böbrek fonksiyon testlerinin normal değerlerine döndüğü gözlemlendi.

TARTIŞMA

WG'de en sık görülen deri lezyonu histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit sonucu gelişen palpabl purpuradır.¹ Oral ülserasyon bu hastalıkta %6-13 sıklıkta görülmekte ve hastaların sadece %2'sinde başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır.² Oral ülserasyonlar sıklıkla sert damak yerleşimi göstermekle birlikte olgumuzda olduğu gibi farklı lokalizasyonlarda da görülebilmektedir. Öksürük, hemoptizi en sık görülen başlangıç semptomlarıdır, ancak hastalığa özgün olmadıkları için dikkate alınmadıklarında tanı gecikme olabilmektedir. İzlem süresince hastaların %80-94'ünde ortaya çıkan nekrotizan glomerülonefritle karakterize renal tutulum mortalitenin başlıca nedenidir. Olgumuzda oral ülserasyon, renal tutulum ve biyopside granümatöz infiltrasyon varlığı olmak üzere Amerikan Romatoloji Derneği' nin belirlemiş olduğu üç ölçüt saptanmıştır.²⁻⁵

WG tanısında c-ANCA (sitoplazmik ANCA) duyarlılığı (%73) ve özgüllüğü (%99) yüksek bir immünolojik belirteçtir. c-ANCA nötrofillerin, monositlerin ve immatür makrofajların primer granüllerindeki lizozomal enzim olan serin proteinaz 3'e (PR3) karşı oluşan antikordur. Bu antikorun solunum yolu ile alınan patojen mikroorganizmalara karşı proteinaz 3 enziminin işlevini önleyerek granülom gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir.⁶ c-ANCA pozitifliği, B hücre ve plazma hücre aktivitesinin WG'deki önemini gösterirken; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) düzeylerindeki artışlar da T hücre aracılı immünitinin de hastalık patogeneğinde yer aldığını düşündürmektedir.² c-ANCA pozitifliği WG için yüksek oranda özgül olsa da tüberküloz, Hodgkin lenfoma, HIV enfeksiyonu ve monoklonal gammopatili olgularda yanlış pozitiflik olabileceği akılda bulundurulmalıdır.^{4,7,8}

Histopatolojik incelemede böbrek ve akciğer biyopsilerinde granümatöz vaskülit saptamak çok daha kolay ve anlamlıdır; ancak bu bulgu deri biyopsilerine sıklıkla yansımamaktadır.¹

WG'de görülen oral lezyonların ayırıcı tanısında ise mikroskopik polianjiitis, tüberküloz, Crohn hastalığı, lösemik infiltrasyonlar ve skatrisyel pemfigoid gibi hastalıklar irdelenmelidir. Tanıya gidilebilmesi için klinik ve histopatolojik bulguların birlikte ele alınması gerekir.⁹⁻¹¹

Sistemik tutulum gösteren WG'de ilk tedavi seçeneği kortikosteroid ve siklofosamid kombinasyonudur. Fayda görmeyen olgularda metotrexat, azatiopürin, trimetoprim-sülfametaksazol, plazmaferez, IVIG kullanılan diğer tedavi seçenekleridir.^{12,13} Sunulan olguda metil prednizolon ve siklofosamid kombinasyonuna yanıt alınamaması nedeniyle plazmaferez ve IVIG tedavileri denenmiş ve olumlu sonuç alınmıştır.

Sonuç olarak olgu, seyrek görülen bu hastalığa dikkat çekmek amacıyla sunulmakta, ileri evrede oluşabilecek çoklu organ yetmezliklerinin erken dönemde önlenmesi için de oral ülserasyonların ayırıcı tanısında WG'nin akılda tutulmasının yaşamsal olduğu vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Comfere NI, Macaron NC, Gibson LE. Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol* 2007; 34(10):739-47.
2. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc* 2007;138(3):338-48.
3. Takala J, Kautiainen H, Malmberg H, Repo L. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol* 2008;37(6):435-8.
4. Boundy C, Nievergelt H, Braathen L, Simon D. Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6(6):477-9.
5. Hoffman G, Drucker Y, Cotch FM, Locker GA, Easley K, Kwok K. Wegener granulomatosis: patient-reported effects of disease on health, function and income. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2257-62.
6. George J, Levy Y, Kallenberg CG, Shoenfeld Y. Infections and Wegener's granulomatosis: a cause and effect relationship? *QJM* 1997; 90(5):367-73.
7. Takwoingi YM, Dempster JH. Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28(3):187-94.

8. Comfere N, Macaron CN, Gibson EL. Cutaneous manifestations of Wegener granulomatosis: a clinicopathologic study of 17 patients and correlation to antineutrophil cytoplasmic antibody status. *J Cutan Pathol* 2007;34(10): 739-47.
9. Ponniah I, Shaheen A, Shankar A, Kumaran G. Wegener's granulomatosis: The current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(3):265-70.
10. Rahilly G, Rahilly M. A case of palatal Wegener's granulomatosis. *Oral Dis* 2000;6(4):259-61.
11. Tuğlular ZS. [Renal involvement in ANCA associated vasculitis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(4):44-51.
12. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43 (5):1021-32.
13. Hoffman GS. Treatment of Wegener's granulomatosis: time to change the standard of care? *Arthritis Rheum* 1997;40(12):2099-104.