

Göğüs Hastalıkları

Wegener Granulomatosis'inde Tanı ve Tedavi

Uz.Dr.Cüneyt

Prof.Dr.Emine

TETİKKURT*

KOÇYİĞİT*

Etioloji ve Patogenez

Wegener granülomatosisi (WG) herhangi bir organı tutabilir. Klasik Wegener granülomatosisi 1) üst ve/veya alt solunum yollarının aseptik granülomatöz nekroz, 2) hemen daima akciğerlerde olmak üzere küçük damarlarda nekrotizan vaskülit ve 3) fokal segmental nekrotizan glomerulonefrit ile karakterizedir. WG'de tipik akciğer lezyonları küçük damar vaskülit ile birlikte bulunan nekrotizan granülomlardır.

Vasküler değişiklikler inflamasyon ve nekroz kombinasyonu halindedir. Küçük ve orta boy arterler, venler ve kapillerler etkilenmektedir. İnflamatuvar infiltrasyonla beraber fibrinoid nekroz, nötrofilik infiltrasyon (lökositosilastik) veya damar duvarında lenfosit ve plazma hücreleriyle granülomlar görülebilir. Granülomlarda sıklıkla santral nekroz bulunur. Eozinofiller genellikle akciğer lezyonlarında yer almazlar. Diffüz alveolar hemoraji ve pulmoner kapilleritis hastaların üçte birinde görülür. Akciğer lezyonlarında genellikle eozinofiller bulunmaz. Diğer organlardaki patolojik değişiklikler de akciğere benzer. Böbrekte fokal, nekrotizan, proliferatif glomerulonefrit mevcuttur. Deri lezyonlarının biyopsisinde ise en sık lökositosilastik vaskülit veya nonspesifik inflamasyon bulunur (1,2).

WG'de patogenezi bilinmemektedir. Solunum yollarının sık tutulması etkenin inhalasyon yoluyla alındığını düşündürmektedir. Fakat bu ajanın yapısı saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda akciğerden alınan kültürler tamamen steril kalmıştır. Trimethoprim-sulfametaksazol ile başarılı sonuçlar alınması ise etiyolojik mikrobiyolojik bir ajandan çok immunosüpresan aktivite şeklinde değerlendirilmiştir. WG'nin otoimmün bir olay olduğu düşünülmektedir. Immunosüpresif ve sitotoksik tedaviye cevap alınması, hastalığın aktif dönemlerinde dolaşımda immün komplekslerin bulunması ve bunların tedavi ile kaybolması otoimmünite kavramını doğrulamaktadır. Ayrıca bazı hastaların glomerüllerinde kompleks ve IgG birikimleri saptanmıştır. Akciğer dokusunun immunohistokimyasal incelemesinde alveol duvar-

larında IgG ve C3 bulunmuştur. WG olan 12 hastada böbrek biyopsisi örneklerinde T lenfositlerin çoğunlukta olduğu ve helper: süpresor oranının beşe bir olduğu gözlenmiştir (3-5).

Klinik

WG tipik olarak 50 yaş civarında görülür. Genelikle ateş, kırıklık, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla başlar. Vakaların çoğunda ilk şikayetler burun, paranasal sinüsler veya akciğere aittir. Bazı hastalarda ise rinit, sinüzit, epistaksis, egzoftalmi, hematüri ve hemorajik deri lezyonları gibi yaygın semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. WG'da her organ veya doku tutulabilir. Solunum sistemi %94, paranasal sinüsler %91, böbrek %85, eklemler %67, burun veya nazofarenks %64, göz %58, deri ve kas %45, kalp veya perikard %28, sinir sistemi %22 oranında etkilenir (6).

Genellikle kulak, burun ve üst solunum yolları ilk olarak tutulur, iç kulakta vaskülit, seröz ve sensorinöral işitme kaybı gelişebilir. Otit subakut veya kronik olup mastoidite yol açabilir. Burun tutulumu genellikle erken ortaya çıkar. Nazal konjesyon, epistaksis, mukozada ülserasyon, septum perforasyonu ve nazal deformite gelişebilir. Sinüsler de oldukça sık tutulur. Asemptomatik mukozal kalınlaşmasından kemik harabiyeti ile birlikte bulunan pansinüzite kadar değişik patolojiler meydana gelebilir. Trakeobronşial sistemde en sık tutulan yer subglottik bölgesidir. Burada ülseratif lezyonlar ve inflamatuvar psödotümör gelişebilir. Akciğere ait semptomlar öksürük, dispne ve hemoptizidir. Diffüz lökositosilastik vaskülit nedeni ile hemoptizi massif olabilir. Trakea ve bronşların tutulumu atelektazi veya obstrüktif pnömoniye neden olabilir. Plevral efüzyon %10 oranında görülür ve hipoalbuminemi, infeksiyon veya pulmoner emboliye bağlıdır (8-10).

Renal tutulumun en sık görülen şekli fokal segmental glomerulonefrittir. Tedavi edilmezse ve eğer "hızlı gelişen glomerulonefrit" şeklinde başlamışsa irreversibl renal yetmezliğe yol açar. Proteinüri ve he-

* istanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, İSTANBUL

matürü mevcuttur. WG nadiren gastrointestinal sistemi tutar. Vaskülitik iskemi nedeni ile barsak perforasyonu gelişebilir. Deri tutulumu ürtiker, papül, vesiküi, peteşi, purpura, ülseratif lezyonlar veya pyoderma gangrenosum şeklinde ortaya çıkabilir. Deri biyopsisinde non-spesifik lökositostastik vaskülit veya nekrotizan granülomlar mevcuttur. Gezici artralji veya simetrik poliartritis görülebilir. Nadiren destrüktif artrit meydana gelebilir. Sistemik vaskülit nedeni ile sinir sistemi de tutulabilir. Mononöritis multipleks veya kranial sinir felçleri halinde ve nadiren de simetrik periferik nöropati, serebral infarktüs veya transvers myelitis şeklinde ortaya çıkar. Göz tutulumu oldukça sıktır. Konjonktivit, episklerit, üveit, retinada vaskülit ve optik sinirde nörit görülebilir. Lakrimal kanalda stenoz ve orbitada granülatöz psödötümör nedeni ile proptosis gelişebilir (8,9,11).

VVG'de teşhis biyopsi ile konur. Hastalığın aktif dönemlerinde bile nazofarenks veya sinüs biyopsisi ile ancak vakaların yarısında teşhis konabilir. Renal biyopsi nonspesifik histopatolojik değişiklikler gösterir. Açık akciğer biyopsisi kesin teşhisi sağlar. Transbronşial biyopsi ile tanı oldukça zordur. Klinik bulgular mevcut, antisitoplazmik antikorlar pozitif ise ancak o zaman transbronşial biyopsi tanı koydurur. Bronkoalveolar la vajda nötrofil hakimiyeti mevcut olup, zaman zaman eozinofil artışı da görülebilir (12).

Yüz sinüs grafileri klinik değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Sinüs tutulumuna bağlı olarak opasite, hava-sıvı seviyeleri veya kemik harabiyeti belirlenebilir. Ayrıca kafa ve boyunun bilgisayarlı tomografisi nazofarenks, sinüsler ve orbita hakkında ek bilgiler verebilir. Trakeal tomografi ile subglottik ve paratrakeal psödötümörleri ortaya çıkarılabilir. WG değerlendirilmesinde akciğer grafisi esastır. Akciğer tutulumu %55-94 arasında değişir. En karakteristik bulgu kavitasyon gösteren veya göstermeyen multipl nodüller veya kitlelerdir. Stenoza yol açan endobronşial hastalık nedeni ile segmental ve lobar infiltrasyon veya atelettazi görülebilir. Daha nadir olarak da diffüz interstisyel veya geçici yamalı infiltrasyonlar, hiler adenopati, hiler veya mediastinal psödötümörler ve plevral tutulum (efüzyon, plevral kalınlaşma, psödötümör) saptanabilir (11,13).

Hastaların %50'sinde hafif normositik normokromik anemi bulunur. Terkarlayan alveolar hemoraji ve vaskülitte sekonder travmatik hemolizler nedeni ile nadiren mikrositik anemi gelişebilir. Lökosit sayısı normal olup hastaların üçte birinde trombositoz gözlenir. Aktif hastalık dönemlerinde sedimantasyon ve C-reaktif protein yüksektir. İmmun kompleksler ve romatoid faktör hastaların %50'sinde artmıştır, idrar analizinde proteinüri ve mikroskopik hematüri bulunabilir (9,12).

1982 ve 1984 yılında Davies ve Hail ayrı ayrı segmental glomerüloneritli ve sistemik vaskülitli hastaların nötrofil sitoplazmasına karşı serum antikorlarının varlığını belirlediler. Van der Woude ve arkadaşları ise bu

antisitoplazmik antikorların WG için spesifik olduğunu ve titrelerinin hastalık aktivitesi ile iyi bir korelasyon gösterdiğini saptadılar. Karakteristik diffüz sitoplazmik granüler boyanma gösteren bu IgG antikorları, antisitoplazmik antikorlar (AGPA) veya antinötrofil sitoplazma antikorları olarak adlandırıldı. Daha sonraki çalışmalar antikorların glomerüloneritlerde, sistemik vaskülitlerde ve kollagen vasküler hastalıklarda da oldukça sık görüldüğü belirlendi. Daha sonraki çalışmalarda ise VVG için %90'ın üzerinde spesifik olan C-ANCA (sitoplazmik boyanan antinötrofil sitoplazma antikorları) belirlendi. Ayrıca kollagen vasküler hastalıklarda, vaskülitler ve granülatöz (enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz) hastalıklarda pozitif C-ANCA sonuçlarının saptanmadığı ortaya kondu. WG'ne ek olarak C-ANCA sadece hiçbir vaskülit kategorisine dahil edilemeyen nekrotizan küçük damar vaskülitlerinde ve izole "hızlı gelişen glomerülonerit" vakalarında nadiren pozitif bulunmuştur (14-16).

CANCA seviyeleri hastalık aktivitesi ile paralellik göstermektedir. Ayrıca reküransları, tedaviye bağlı komplikasyonlardan veya araya giren diğer hastalıklardan ayırd etmede çok faydalıdır. Bu oldukça büyük önem taşır, hastalık alevlenmeleri solunum yolu infeksiyonlarına bağlanmaktadır. Özetlenecek olursa C-ANCA, VVG'de oldukça önemli bir teşhis ve takip yöntemidir, fakat doku biyopsisinin yerini tutamamaktadır (17,18).

TEDAVİ

İmmüno-supresif ilaçların kullanımından önce mortalite oranları bir yıl için %80 ve iki yıl için %93'dü. 1950 yılında kortizonun kullanılması tedavide başarılı oldu. Fakat sonuçlar kısa süreli olup infeksiyona bağlı öldürücü komplikasyonlar gelişmekteydi. Daha sonraları azatioprin, nitrojen mustard, metotreksat ve klorambusil gibi sitotoksik ajanlar başarı ile kullanılmaya başlandı. Günümüzde 2 mg/kg siklofosfamid ve 1 mg/kg prednizon VVG'de ilk tedavi olarak uygulanmaktadır. Oral siklofosfamide cevap alınamayan vakalarda intravenöz bolus siklofosfamid (0.5-1 .Og/m², ayda bir doz) tedavisi ile remisyon sağlanabilmektedir (11,19).

Kombine prednizon ve siklofosfamid tedavisi ile birçok hastada uzun süreli remisyonlar sağlanmasına rağmen bu tedavinin komplikasyonları önemli oranda morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Fırsatçı infeksiyonlar, hemorajik sistit, sitotoksik akciğer hasarı ve solid veya hematolojik sekonder maligniteler en ciddi problemlerdir. Siklofosfamid tedavisinde infeksiyonun önlenmesi için lökosit sayısı dikkatle izlenmeli ve 3000/mm³ altına düşürülmemelidir. İnfeksiyon yönünden en riskli hastalar prednizon ve siklofosfamid tedavisinin birlikte uygulandığı ve yaygın nekrotizan deri ve ülseratif mukoza lezyonları olan hastalardır. Bu hasta

larda inflamatuvar reaksiyonlar kontrol altına alınıncaya kadar yüksek doz kortikosteroid (80mg prednizon) uygulanmalıdır. Daha sonra siklofosfamid eklenmeli ve prednizon dozu azaltılmalıdır (11,19).

Prednizon ve siklofosfamid tedavisi WG prognozunu olumlu yönde etkilemesine rağmen daha az yan etkisi olan alternatif tedavi şekilleri üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. İlk defa 1985 yılında DeRemee ve arkadaşları trimethoprim-sulfametaksazol (T/S) tedavisi VVG'de başarılı sonuçlar almışlardır. T/S monoterapi veya diğer immunosupresif ajanlarla kombine olarak kullanılmıştır. Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada ise T/S ile çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Buna göre sınırlı WG vakalarında T/S monoterapi olarak başlanabilir. Klinik cevap yaklaşık 2-8 hafta sonra alınmaktadır. Yaygın ve renal tutulum olan vakalarda prednizon ve siklofosfamid tedavisi ilk tedavi olarak hala gereklidir. Bununla beraber bu tedaviye T/S eklenebilir. Aşağıdaki tedavi şeması WG vakalarında uygulanabilir (20,21).

1. Sınırlı hastalık ve yavaş ilerleme (aylar)
 - Trimethoprim-sulfametaksazol 160/800 mg bid.
 - (+? prednizon 1 mg/kg)
2. Sınırlı hastalık, orta derecede ilerleme (haftalar: 2-6) veya böbrekler dışında sistemik tutulum, yavaş ilerleme
 - Trimethoprim-sulfametaksazol 160/800 mg bid.
 - Prednizon 1 mg/kg
 - (+? Siklofosfamid 2 mg/gün)
3. Böbrek tutulumu olan sistemik hastalık ve/veya hızlı ilerleme (günler)
 - Prednizon 2 mg/kg (veya İV metilprednizolon 1-2 g/gün)
 - Siklofosfamid 2 mg/kg
 - (+? Trimethoprim-sulfametaksazol 160/800 mg bid)

KAYNAKLAR

1. Fienberg R. The protracted superficial phenomenon in Wegener's granulomatosis. *Hum Pathol* 1981; 12:458-62.
2. Devaney K, Travis W, Hoffman E et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. *Lab Invest* 1989; 60:24-7A.
3. Howell SB, Epstein WV. Circulating immune complex depositon in Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1976; 60:259-62.
4. Shasby DM, Schwarz MI, Forstot JZ et al. Pulmonary immun complex deposition in Wegener's granulomatosis. *Chest* 1982; 81:3-6.
5. Ten berge IJ, Wilmink JM, Meyer CJ et al. Clinical and immunological follow-up of patients with severe renal disease in Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 1985; 5:21-4.
6. Wolff SM, Fauci AS, Horn RG et al. Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1974; 81:513-6.
7. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis. *Medicine* 1973; 52:535-8.
8. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA et al. Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1983; 52:435-8.
9. De Remee RA. Extrapulmonary manifestations of Wegener's granulomatosis and other respiratory vasculitides. *Semin Respir Med* 1988; 9:403-8.
10. Haworth SJ, Pussey CD. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut* 1984; 25:185-7.
11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1983; 98:76-85.
12. Givens CD Jr, Newman JH, McCurley TL. Diagnosis of Wegener's granulomatosis by transbronchial biopsy. *Chest* 1985; 88:794-6.
13. Farrelly CA. Wegener's granulomatosis. *Clin Radio* 1982; 33:545-51.
14. Falk RL, Jenette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-7.
15. Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AS et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-5.
16. Savage COS, Winearls CG, Jones et al. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1:1389-93.
17. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ et al. Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:28-36.
18. Nolle B, Specks U, Ludemann J et al. Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *An Intern Med* 1989; 11:28-40.
19. Steppat D, Gross WL. Stage-adapted treatment of Wegener's granulomatosis. *Klin Wochenschr* 1989; 67:666-71.
20. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Wegener's granulomatosis: Observation and treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:27-32.
21. Israel HL. Sulfamethoxazole-trimephtoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:2293-5.