

Bir Sınırlı Wegener Granülomatozus Olgusu

Melike Koç*, Teoman Ekim**, Şahsine Tolunay***, Ahmet Ursavaş*, Mehmet Karadağ*, R.Oktay Gözü*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

** SSK Bursa Hastanesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Wegener granülomatozu (WG), klasik olarak solunum yollarını ve böbreği tutan granülatöz vaskülitte karakterize sistemik bir hastalıktır. Wegener granülomatozunun bir formu olan sınırlı Wegener granülomatozu'nun prognozu daha iyidir ve böbrek tutulumu ile seyretmektedir. Alt solunum yolu tutulumu olan 49 yaşındaki bayan hastaya, nadir görülen sınırlı Wegener granülomatozu tanısı konuldu. *Akciğer Arşivi*: 2004; 5: 143-146

Anahtar Kelimeler: Wegener granülomatozu, sınırlı form

Summary

A Case of Limited Wegener Granulomatosis

Wegener granulomatosis is a systemic disease characterized by granulomatous vasculitis that classically involves respiratory tract and kidney. Limited or slowly progressive forms of Wegener granulomatosis in which the kidney is not involved and there is no evidence of systemic vasculitis. This so-called Limited Wegener denotes the absence of kidney disease and more favourable prognosis. The diagnosis of a forty nine years old woman with lower respiratory tract involvement was Limited Wegener granulomatosis. *Archives of Lung*: 2004; 5: 143-146

Key Words: Wegener granulomatosis, Limited form

Giriş

Wegener tarafından 1936'da, klinik olarak alt ve üst solunum yollarının nekrotizan granülatöz vaskülit ile birlikte glomerulonefrit olarak tariflenmiştir. Wegener granülomatozu özellikle solunum yolları ve böbrek tutulumu gösterse de aslında bir multisistem hastalığıdır. Hastalık göz, kulak, kalp, deri, eklemler, periferik ve santral sinir sistemlerini tutabilir (1).

Hastalık tablosuna çoğunlukla pulmoner belirti ve bulgular hakim olduğu için önceleri hastalıktan çevresel bir antijenin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda hastalıkta dolaşımda antikorların saptanması ve sitotoksik tedaviye iyi cevap verdiğinin gösterilmesi, patogenezde hücreli immün sisteme ait mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Wegener granülomatozunun, yaygın ve sınırlı olmak üzere iki formu vardır. Sınırlı formu ilk kez 1966 yılında Carrington ve Liebow tarafından glomerulonefriti olmayan, klinik ve morfolojik olarak Wegener granülomatozu ile uyumlu 16 hasta tariflendi. 6 'sı progresif pulmoner hastalık sebebiyle exitus olurken, 6'sı

herhangi bir tedavi almadan 12 ay ve daha fazla yaşadılar. Sınırlı hastalık; sistemik vaskülit ve böbrek tutulumu olmayan ve Wegener granülomatozun yavaş seyirli formudur. Yaygın formu daha çok erkeklerde görülürken, sınırlı formu kadınlarda daha sıktır. Sınırlı formu daha iyi prognoza sahiptir (2). Bir çok araştırmacı hastalığın klasik formunu, Wegener granülomatozunun başlangıç şekline ziyade ayrı bir klinik antite olarak değerlendirmektedir (3).

Olgu

49 yaşında bayan hasta, göğüs ağrısı ve hemoptizi yakınmaları ile bir sağlık kuruluşuna başvurmuş. Hemoptizi yakınması nedeniyle torakotomi uygulanmış.

15 yaşında apendektomi ve 2 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçirmiş. Bir kardeşinde diyabet ve annesinde kalp hastalığı öyküsü mevcuttu.

Fizik muayenede; genel durumu iyi. Kan basıncı 130/70 mmHg, nabız sayısı 88/dk, solunum sayısı 20/dk, ateş 36.1 0C. Deri ve mukozalar normaldi. Solunum sistemi muayenesinde, göğüs duvarında sol skapula altında tora-

kotomiye ait insizyon skarı izleniyordu. Oskültasyonda solunum sesleri normaldi. Rutin laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 11.1 gr/dl, sedimentasyon 112 mm/saat idi. Operasyon sonrası çekilen PA akciğer grafisinde sol kostadiafragmatik sinüs kapalı, sol alt zonda heterojen dansite artışı ve sol üst zonda lineer dansite artışı izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde sol akciğer üst lob apiko-posterior segment orta kesiminde dış kontürü hafif lobülasyon ve düzensizlik gösteren, plevral tabanlı, 46x42 mm boyutlarında kaviter lezyon görüldü (Resim 1,2).

Balgam incelenmesinde; AARB direk ve teksifle üç kez negatifdi, balgam kültüründe üreme olmadı ve balgam sitolojisi benign olarak değerlendirildi. ANA, AMA, ASMA da negatifti. Romatoid faktör düzeyi 15.1 düzeyinde pozitif ve CRP'si negatifti. Komplemanlardan C3c ve C4 normal sınırlarda saptandı. P-ANCA ve C-ANCA düzeyleri negatifdi.

Tanısıl amaçlı torakotomide, wedge rezeksiyonla alınan akciğer dokusunun patoloji incelemesi Wegener granülo-matozu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Patoloji preparatların mikroskopisinde H. E. ile boyanan kesitlerde; şekilli kan elamanları ile dolu kavite çevresinde kapiller damar, fibroblast proliferasyonu, yabancı cisim ve langhans tipi çok sayıda multinükleer dev hücreler, nötrofil, lenfosit, plasmosit, hemosiderin yüklü ya da köpük sitoplazmalı histiositlerden oluşan granülo-matöz iltihap izlendi (Resim 3,4,5). Orta çaplı arter ve venlerde intimal proliferasyon, tüm katlarında lenfosit, plazmosit infiltrasyonu ve bir kısmının lümeninde granülasyon dokusu ile dolu olduğu gözlemlendi.

Diğer organ tutulumları açısından yapılan üst solunum yolları incelemesinde paranasal sinüs BT'si normaldi. Üst solunum yolu muayenesinde orta konkalar dejeneredydi. Buradan alınan biyopsi materyalinin tamamından hazırlanan seri kesitlerde çok katlı yassı epitel ile döşeli olarak izlenen nazal mukozal doku parçalarında lamina propria eosinofillerden zengin, polimorf nüveli lökosit ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmişti. Kapiller damarlar ve küçük arteriol ve venüller dilate görünümünde ve endotelileri şişkindi. Yüzey epitelinde bir alanda küçük bir

ülserasyon dikkati çekmekteydi. Nekroz ve granülom yapıları gözlenmedi. Göz tutulumu açısından yapılan göz muayenesi normaldi.

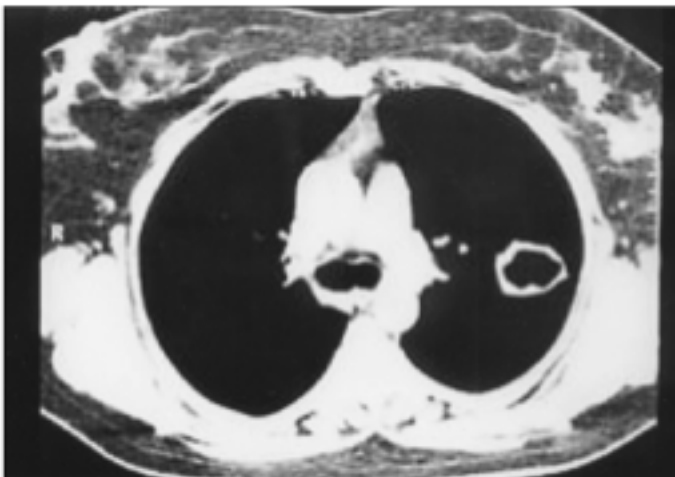
Tartışma

Wegener granülo-matozlu birçok hasta, ilk olarak üst ve alt solunum yolu semptomları ile doktora başvurur. Hastaların %73'ünde ilk olarak burun, sinüs, trakea ve/veya kulak ile ilgili semptomlar bulunur. Bu semptomlar sıklıkla infeksiyonlara ve alerjiye bağlanır (3). Üst solunum yolunda burun, paranasal sinüs, östaki borusu, orta kulak, larinks, trakea ve mastoid bölge tutulabilir. En sık görülen semptom seroanjinöz geniz akıntısı ile birlikte burun tıkanıklığıdır. Nazal kıkırdağın deformitesine bağlı semer burun oluşabilir. Kronik otitis media sıklıkla bulunabilir. Kronik mastoidit ve kolestatoma daha az sıklıkla gelişir. Kulağın tutulumu ile ileti ve kohlear tutulumla da sensorial tipte işitme kaybına neden olabilir (2).

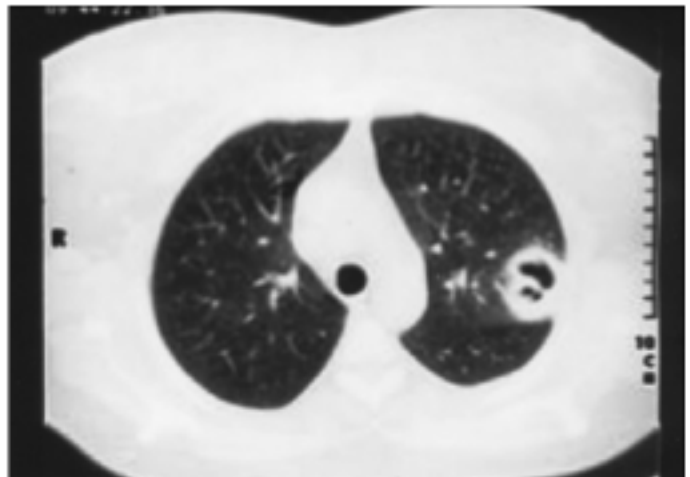
Hofmann'ın yayınladığı seride; nazal mukozada akut vaskülitte %10 ve kronik vaskülitte %14 oranında rastlandı (4). Vakamızda üst solunum yollarında tutulumuna rastlanmadı.

Boki ve arkadaşlarının yayınladığı 21 kişilik bir başka seri de ise Wegener granülo-matozlu hastaların en sık başlangıç semptomları; ateş(%41) ve alt solunum sistemi (%49) semptomları olmuştur (5). Savage ve arkadaşlarının yayınladığı bir seride solunum sistemine ait semptomlar %60-80 oranında görülmüştür (6). Literatürle uyumlu olarak bizim vakamız da alt solunum yolu sistemine ait şikayetlerle başvurdu. Yapılan araştırmalara göre hastalığın başlangıcında %50 hastada, pulmoner infiltrasyon, nodüller ve kaviter lezyonlar bulunabilir. Literatürle uyumlu olarak vakamızda da başlangıçta kaviter akciğer lezyonu mevcuttu.

Hastalığın başlangıç safhasında hastaların çok az bir kısmında (%18'inde) glomerülo-nefrit bulunur. Hemen hemen tüm olgularda üremi gelişmeden böbrek hastalığı asemptomatik olabilmektedir. Wegener granülo-matozlu hastaların %75'inde hastalığın ilerleyen dönemlerinde glomerülo-nefrit gelişir (3). Hoffman ve arkadaşları, başlan-

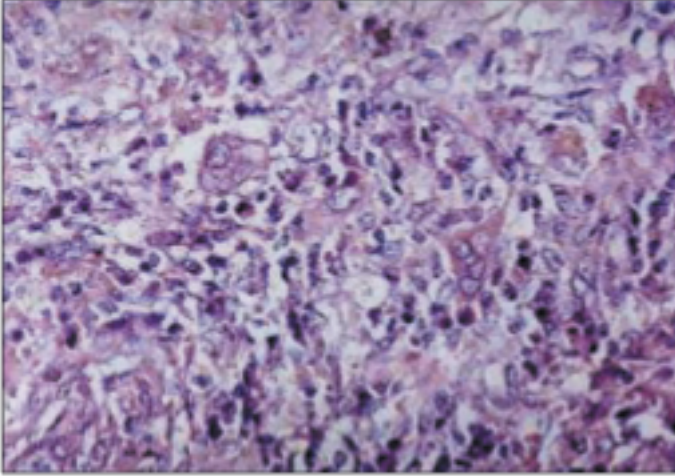


Resim 1: Hastanın Toraks BT'sinin mediasten kesiti.

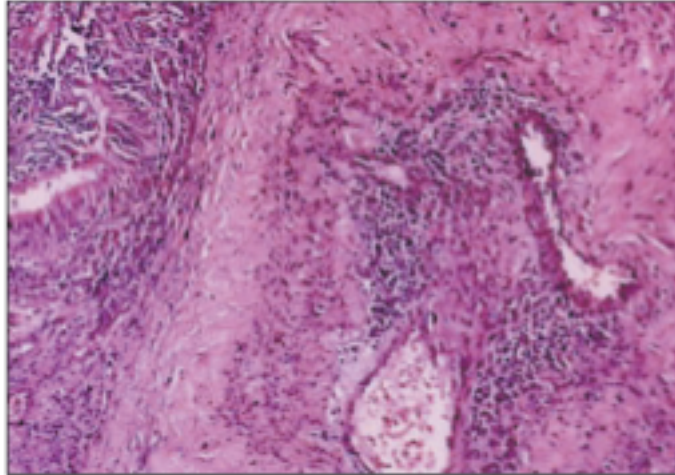


Resim 2: Hastanın Toraks BT'sinin parankim kesiti.

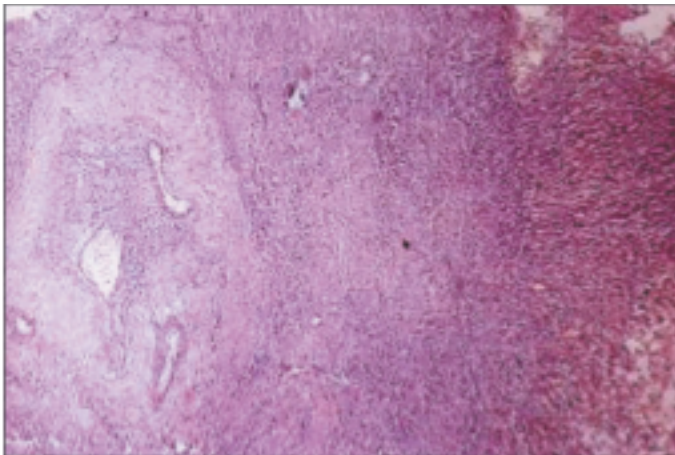
gıçta %18 oranında renal hastalığa rastlamışlar ve birçok olguda glomerulonefritin progresif seyrettiğini ve hastalarda irreversible böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir(4). Semptomatik olmayan birçok hastada böbrek tutulumunun en erken bulgusunun mikroskopik hematüri olduğu gözlenmiştir. Hastamızda idrar tetkikinde özellik



Resim 3: Preparatta dev hücreler izleniyor.



Resim 4: Wegener granülomatozun damar tutulumu.



Resim 5: Preparatta nekroz ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonu izleniyor.

yoktu ve hastanın diğer parametreleri normaldi. Bu sonuçlarla hastamızda böbrek tutulumuna rastlanmadı.

Göz tutulumu %15 hastada başlangıçta izlenebilir ve belirgin semptomlara neden olur. Üst ve alt hava yolları tutulumu veya glomerulonefrit varken hastada gözde proptozis bulgusu Wegener granülomatozunu düşündürür. Proptozis başlangıçta %2 gibi az bir oranda görülürken hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu oran %15'e yükselir (3). Hastamızın göz muayenesinde patolojiye rastlanmadı. Deri tutulumuna başlangıçta %13 olguda, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise %46 oranında rastlanır (4). Sık görülen lezyonlar; subkutan nodül, palpable purpura, ülser, vezikül ve papüldür. Deri bulguları Boki ve arkadaşlarının serisinde %46 oranından daha yüksek saptandı (5). Literatür verilerine bakıldığında Wegener granülomatozlu hastalarda vulvada deri lezyonuna rastlanabilir (7).

İlk kez 1985' de Van Der Woude ve arkadaşları Wegener granülomatozlu hastalarda indirek immünfloresan yöntemini kullanarak nötrofil ve monositlerin sitoplazmik parçalarına karşı Ig G tipinde antikor tespit ettiler. ANCA'nın sitoplazmik (c ANCA) ve perinükleer (p ANCA) üzere iki tipi vardır. Bunlardan c ANCA Wegener granülomatozunda daha spesifiktir. c ANCA, serin proteaz olan proteaz 3'e karşı gelişen otoantikordur. p-ANCA Wegener granülomatozis için daha az spesifiktir, miyeloperoksidaza karşı oluşur ve diğer vaskülitlerle ilişkili olabilir. c-ANCA aynı zamanda hastalığın aktivitesi ve tedaviye cevabını izlemede de faydalıdır.

Xavier ve arkadaşları tarafından Wegener granülomatozlu hastalarda c-ANCA pozitifliği %81, p-ANCA pozitifliği ise %19 olarak tespit edilmiştir (8). Bir diğer çalışmada Wegener granülomatozlu hastada c ANCA pozitifliği %77 iken bu p ANCA için %17 olarak bulunmuştur (5).

ANCA pozitifliğinin devam etmesinin nökslerle güçlü birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Sonuç olarak sınırlı hastalık olup remisyonda c-ANCA pozitifliği %30-40 iken, sınırlı ve aktif hastalıkta pozitiflik oranı %70-80 dir. Hastamızda c-ANCA ve p-ANCA negatif olarak tespit edildi.

Wegener granülomatozlu olguların yaklaşık yarısında romatoid faktör pozitifdir (6). Bazı olgularda eosinofili ya da anemi eşlik edebilir. Hastamızda da romatoid faktör pozitif. Vaskülit tanısında altın standart; histolojik olarak fibrinoid nekroz ve damar duvarlarında inflamasyonun görülmesidir (6).

Wegener granülomatozu genellikle belirli bölgede başlar ve böbrek tutulumu ile sistemik özellik kazanır. Patolojik ilk lezyon nekroz olup, daha sonra nekroz dokusunun etrafında histiosit infiltrasyonu sonucu karakteristik nekrotizan granüloma dokusu gelişir. Bir seride 82 açık akciğer biyopsisi yapılmış, biyopsi örneklerinde %89 vaskülit ve nekroz, %90 granüloma ve nekroz izlenmiştir (4). Granülomatöz lezyonlar merkezinde nekroz olan, tüberküloz ve sarkoidoza benzemeyen, genellikle sınırları belirsiz inflamatuvar lezyonlardır.

Hastamızda wedge rezeksiyon ile alınan akciğer doku parçasında; şekilli kan elemanları ile dolu kavite çevresinde kapiller damar, fibroblast poliferasyonu, yabancı cisim ve langhans tipi çok sayıda multinükleer dev hücreler, nötro-

fil, lenfosit, köpüklü sitoplazmalı histiyositlerden oluşan granülomatöz lezyon izlendi.

Wegener Granülomatozu tanısında Amerikan Romatoloji Kolejinin önerdiği şu kriterler kullanılabilir.

1. Ağız içinde ülserler veya pürülan ya da kanlı burun akıntısı.
2. Akciğer radyografisinde nodül, infiltrasyon ve kavitenin bulunması.
3. Mikrohematüri veya idrar sedimentinde eritrosit.
4. Ekstra ve perivasküler alanda veya arterlerin duvarlarında granülomatöz inflamasyonun saptanması (2).

Olgumuzda Amerikan Romatoloji Kolejinin önerdiği tanı kriterlerinin 2. ve 4. sü mevcut olup sınırlı Wegener granülomatozu ile uyumluydu. Sonuç olarak hastamızın bayan olması, genel durumunun oldukça iyi olması, sadece alt solunum yolunda tutulum olması ve c ANCA değerinin negatif olması nedeniyle hastamızı sınırlı Wegener granülomatozu olarak kabul ettik ve literatürde de nadir olması nedeniyle yayınlamayı uygun bulduk (9-12).

Kaynaklar

1. Özer Z. Pulmoner vaskülitler. In: Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Özyardımcı N(ed.) Bursa; Uludağ Üniversitesi basımı. 1999 : 1033-40.
2. De Remee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). New York: McGraw-Hill Companies, 1998:1357-74.
3. Lewis J. Rubin. Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension. In: Murray W.D. Philadelphia. Saunders Company. 2000: 1536-7.
4. Hofmann S. Gray . Wegener Granulomatosis : An Analysis of 158 Patients. Annals of Internal medicine . 1992; 116: 488-98.
5. Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, Papasteriades C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. Br J Rheumatol. 1997; Oct;36(10):1059-66.
6. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. Lancet 1997; 49:553-8.
7. Ferhan Özşeker, Döndü Güneylüoğlu, Sevinç Bilgin ve ark.Wegener granülomatozu: İki olgu nedeniyle Türkiye'den bildirilen olguların incelenmesi. Toraks Dergisi. 2002; 3,109-112.
8. Xavier K. Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Patients with Systemic Vaskülitis. The American Journal of Medicine.; May 1999; 527-33.
9. Dechambre S, Driesschaert P, Goncette L, Pringot J. Unilateral peripheral pulmonary nodules: initial symptoms of a limited form of Wegener's disease. J Belge Radiol. 1996; Aug;79 (4): 162-4.
10. Agostini HT, Brautigam P, Loffler KU. Subretinal tumour in a patient with a limited form of Wegener's granulomatosis. Acta Ophthalmol Scand. 1995; Oct;73(5):460-3.
11. Knaepen C, Carpentier F, Nijssens M, De Bie P, Verschakelen J, Vanbeckevoort D. A case of a limited form of Wegener's granulomatosis| J Belge Radiol. 1993; Feb;76(1): 22-3.
12. Hornig D, Kuhn H. "Limited" Wegener granulomatosis in a child with primary involvement of the lung. Pathologie. 1984; May; 5(3):134-42.