

Dirençli granülomatöz polianjiitisi olgusu*

Muhammet Limon¹, Semral Gülcemal¹, Fikret Kanat², Sema Yılmaz¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Öz

Vaskülitler, kan damarlarının inflamatuvardestrüksiyonu ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Vaskülitler tutulan damar özelliğine göre klinik bulgu verebilir. Primer vaskülitler damar tutulum özelliklerine göre büyük, orta ve küçük damar vaskülitleri olarak ayrılır. Granülomatöz polianjiitisi(GPA) ANCA ilişkili küçük damar vaskülitidir. GPA sınırlı ve sistemik tutulumla seyrebilir. Bu olgu, akciğer tutulumu olan sistemik ve sınırlı GPA olgularında tedavive yan etkileri paylaşmak için sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Vaskülit, hemoptizi, granülomatöz polianjiitisi

Abstract

Vasculitis is a heterogeneous group of diseases characterized by inflammatory destruction of blood vessels. Vasculitis may result different clinical syndromes according to the characteristics of vasculitis. Vasculitides are separated as primers and secondary in the frequently used classification system, primer vasculitis is separated as small, medium and large vessel vasculitis according to its vascular involvement. Granulomatosis polyangiitis (GPA) is a small vessel vasculitis associated with ANCA. GPA may be seen with limited and systemic involvement. We presented this case to share treatment and side effects in cases of limited and systemic GPA.

Key words: Vasculitis, hemoptysis, granulomatosis polyangiitis

Genel Tıp Derg 2019;29(2):95-98

Alınan: 10.08.2018 / 22.03.2019 / Yayınlanma: 10.07.2019

Yazışma adresi: Muhammet Limon, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

E-posta: dr_mlimon@hotmail.com

Giriş

Vaskülitler kan damarlarının inflamatuvar destrüksiyonu ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Tutulan damarların büyüklüğü, dağılımı ve şiddetine göre vaskülitler kendini sınırlayan hafif bir döküntü ile multisistemik hastalık arasında değişen klinik sendromlarla sonuçlanabilir. Vaskülitler sıklıkla spesifik olmayan bulgularla başladıkları ve haftalar aylar içinde yavaş geliştikleri için tıpta büyük tanınan sorunlardan birini oluşturur. Vaskülit tanısı genellikle tutulan damarın biyopsi, anjiyografi veserolojik testlerle konulur. GPA anti-nötrofilsitoplazmik antikor(ANCA) ilişkili küçük damar vaskülitidir (1). Bu olgu sistemik ve sınırlı GPA olgularında tedavi ve yan etkileri paylaşmak için sunulmuştur.

Olgu

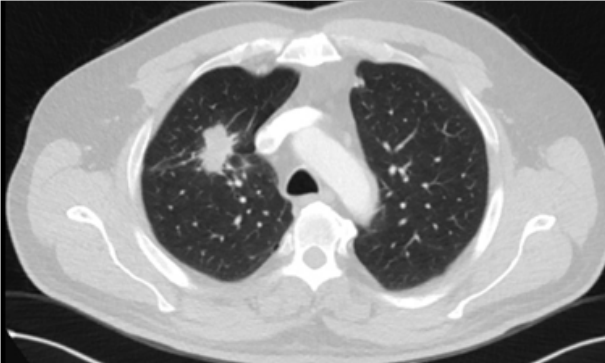
56 yaşında erkek olgu son bir aydır olan halsizlik, iştahsızlık yakınmasına son 1 haftada eklenen ateş, kanlı balgam ve nefes darlığı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik mu-

ayenede bilinç açık, oryante-koopere, ateş: 38°C, nabız: 80/dakika, tansiyon: 130/70 mm/Hg, akciğer oskültasyonunda bazallerde ral saptandı. Kalp ve batin muayenesi olağan saptandı. Periferik lenfadenopati ve periferik ödem saptanmadı. Olgunun laboratuvar tetkiklerinde Hgb: 13 gr/dl, Wbc: 15.000/kul, Plt: 469.000 k/ul, Sedim: 42 m/h, Crp: 100 mg/L (N: 0-5 mg/L), Üre: 20 mg/dl (N: 18-55), kreatinin: 0,9 mg/dl (N: 0,6-0,9), ALT: 6 u/l (N: 0-55), AST: 15 u/l (n: 0-50), ANA: 1/100, C-ANCA 1/20, P-ANCA: -, 24 saatlik idrarda protein: 97 mg/gün (N: 28-141) saptandı. Hastanın batin usg görüntülemesi olağan saptandı. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğerde kaviter lezyon saptandı (Şekil-1). Kaviter lezyondan alınan biyopsi örneği granülomatöz inflamasyon ile uyumlu geldi. Enfektif süreçler ekarte edilerek olguya GPA tanısı konuldu. GPA ilişkili göz tutulumu saptanmadı. Hastaya pulse 1 gr metilprednizolon 3 gün, idamede 1 mg/kg prednizolon tedavisi verildi. Hastaya siklofosamid 15 günde bir 500 mg olarak başlandı. P. Jirovecii enfeksiyonu profilaksi için trimetoprim-sül-

fametoksazol verildi. 12 kür siklofosfamid aldıktan sonra idame olarak azatiopürin 2,5 mg/kg/gün verildi. Hastanın azatiopürinle edememesi nedeniyle tedavisi metotreksat 15 mg /hafta olarak değiştirildi. Hasta kortikosteroid kullanırken bilateral kalça ağrısı şikayeti nedeniyle çekilen kalça MR' da bilateral femur başı avasküler nekroz saptandı. Bu nedenle kortikosteroid tedavisi kesildi. Olguya bilateral femur başı protez operasyonu yapıldı. Metotreksat tedavisi ile izlenirken GPA'nın nükleus etmesi nedeniyle rituksimab 0-15.gün 1000 mg/6 ayda bir başlandı. Son tetkiklerde Hgb:14gr/dl, Wbc:9500 k/ul, Plt:188.000 k/ul, Sedim:15 m/h, Crp:7 mg/L AST:15 u/l, ALT:6 u/l, Kreatinin:0,9 mg/l , Üre:20 mg/dl, ANCA :negatif saptandı. Tedavi altında çekilen kontrol görüntülemelerde sağ akciğerdeki kaviter lezyonun kaybolduğu gözlemlendi.(Şekil-2). Olgu bir yıldır metotreksat 15 mg/hafta ve rituksimab almakta olup remisyonunda olarak izlenmektedir.



Şekil-1



Şekil-2

Tartışma

Granüloematöz polianjiit ANCA ilişkili küçük damar vaskülit olup yıllık insidansı milyonda 10 vakadır. Hastalık her yaşta görülebilir. Kadınlar ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Nedeni bilinmemektedir, ancak üst ve alt solunum yolu tutulumunun belirgin olması inhale edilen bir antijene bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. GPA yaygın yaşamı tehdit edici bir hale gelmeden uzun süre üst solunum yolunda kalabilir. Tekrarlayan kulakenfeksiyonları, alerjiler, kas-iskelet semptomları, halsizlik, ateş, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yakınmalar altta yatan sistemik bir hastalığı araştırmak için klinisyene yol gösterici olmalıdır. GPA'lı hastalar tanı konulmadan önce tekrarlayan sinüzitler nedeniyle sıklıkla antibiyotikler, miringotomiler gibi tanı sürecini uzatan işlemlere maruz kalmışlardır (2-3).

GPA sınırlı ve sistemik tutulumla seyrebilir. Sınırlı GPA'da oluşan destrüktif üst solunum yolu hastalığında infeksiyöz süreçler(mikobakteri, mantar, aktinomikoz, sifiliz), malignite (skuamöz hücreli karsinom, lenfoma), yasa dışı intranasal uyuşturucu kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

GPA akciğerde pulmoner nodül, kavite yapabilir. Akciğer tutulumu öksürük, nefes darlığı, hemoptizi gibi belirtilerle kendini gösterir. Nodüller, GPA'da en sık görülen ve tipik kabul edilen radyolojik akciğer belirtisidir. Sıklıkla birden çok ve iki taraflı olup, sıklıkla da kaviteleşebilirler. Alveoler kapillerit, pulmoner hemorajiye neden olabilir. Diffüzyon interstisyel infiltrasyonlar ve hiler lenfadenopati, GPA için olağan değildir ve tanı için biyopsi desteği gerekir. GPA'da hiler lenfadenopati olmayıp sarkoidozdan ayırımında önemlidir.

GPA'lı hastaların %20'sinde başlangıçta glomerulonefrit görülür ve klinik seyri sırasında sıklığı %80'e ulaşır. Proteinüri, glomerüler hematüri ve eritrosit silindirleri saptanır. GPA seyrinde hızlı ilerleyen glomerulonefrit gelişebilir. GPA seyrinde diffüzyon alveoler hemoraji ve hızlı seyirli glomerulonefrit birlikteliği ile seyreden pulmoner-renal sendrom %33 sıklıkta görülür.

Sistemik tutulumla seyreden olgularda ayırıcı tanıda diğer vaskülitler (poliarteritis nodoza, Mikroskopik polianjiit, eozinofilik granüloematöz polianjiit, Henoch-Schonlein purpurası, mikskriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu), infeksiyonlar (mikobakteriyel hastalıklar, mantar enfek-

siyonları), maligniteler (nazofarinksarsinom, lenfoma), granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, berilyoz) sistemik otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, romatoidartrit, tekrarlayan polikondrit) yer almaktadır.

GPA tanısında kullanılan ANCA indirektimmün floresan yöntemi ile boyanma özelliğine göre başlıca sitoplazmik (C-ANCA) ve perinükleer ANCA (P-ANCA) olmak üzere iki tiptir. GPA hastalarında C-ANCA testi %60-90 pozitifdir (4). Negatif ANCA testi tanıyı dışlamaz. ANCA titresinde yükselme ve düşmeler çoğu zaman hastalık aktivitesini gösterebilir. Hiçbir zaman ANCA testi hastalık aktivite değerlendirmesinde tek rehber olmamalıdır. Sürekli yüksek pozitif seyreden veya negatif iken pozitifleşen veya titresini artıran ANCA değerleri varlığında relaps riski nedeniyle dikkatli olmakta ve hastayı yakın izlemekte yarar vardır (5-6).

Tedavinin temel amacı organ işlevlerinin korunmasıdır. GPA tedavi planlaması hastalık şiddetinin belirlenmesi, remisyon induksiyonu, remisyon idamesi ve hastalığın uzun dönem takibini içermelidir. Tedavinin temelini kortikosteroid ve immünesüpresif ilaçlar ve bunların kombinasyonları oluşturur (7-8). Sınırlı tutulum gösteren olgular haftada 25 mg metotreksat ile kortikosteroid kombinasyonuna yanıt verebilir. Şiddetli hastalık vakalarında remisyonun sağlanması için rituksimab ya da siklofosfamid yüksek doz kortikosteroid ile birlikte verilir. Hayatı tehdit eden durumlarda (intraalveolar hemoraji, hızlı ilerleyen glomerulonefrit) plazmaferez uygulanabilir. Plazmaferez tedavisinin etki mekanizması dolaşımdaki ANCA'ların, proinflamatuar sitokinlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve çeşitli inflamasyon araçlarının hızla dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır (9-10-11). Hastalığın kontrol edilmesi ve uzun süreli siklofosfamidin yan etkilerinden (infertilite, malignite, kemik iliği depresyonu, hemorajik sistit) kaçınmak için siklofosfamid ile 3-6 ay kısa süreli tedavi, remisyonun devamı için azatiopürin veya metotreksat ile uzun süreli tedavi önerilmektedir. Hastalarda kortikosteroid tedavisi ile gelişebilecek yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. Steroid dozu en kısa zamanda hedeflenen en düşük doza düşürülmeli, mümkünse kesilmelidir. Uzun dönem steroid alacak olan hastalarda osteoporoz profilaksisi yapılmalıdır. Siklofosfamid ile induksiyon tedavisi verilen ANCA ilişkili vaskülit hastalarında P. Jirovecii enfeksiyon sıklığı artmaktadır (12-13). Bu nedenle trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi verilmelidir. Rituksimabla birlik-

te kortikosteroid tedavisi RAVE çalışmasında remisyon induksiyon tedavisinde siklofosfamid ve kortikosteroid kombinasyonundan aşağı olmadığı saptanmıştır (14). Nükseden GPA olgularında remisyon sağlanması için siklofosfamidten üstündür (15-16). Rituksimab alan hastalarda malignite ve infertilite riski daha azdır. Plasebo kontrollü WGET çalışmasında, GPA'de relapsları önlemede etanersept tedavisi etkisiz bulunmuştur. Hem infliksimab, hem de adalimumab renal vaskülit induksiyon tedavilerinde ilave ilaç olarak kullanıldığında önemli bir yan etki görülmemiş ve steroid dozunun daha hızlı düşürülebilmiştir. Ancak henüz ANCA pozitif vaskülitlerde anti-TNF blokerlerinin kullanım yeri net değildir (17).

ANCA ilişkili olgularda kısa sürede remisyonun sağlanması ve daha az yan etki potansiyeline sahip immünesüpresif tedaviye geçilmelidir. Uzun süreli siklofosfamid alan hastalarda yan etki konusunda dikkatli olunmalıdır. GPA olgularının nüks ihtimali ilk 5 yılda yüksek olduğu için ANCA titresinde artış klinik ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Jenette JC, Folk RJ, Bacon K, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19.
3. Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med* 2009; 265:496-506.
4. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368: 404-18.
5. Girard T, Mahr A, Noel LH, et al. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:147-51.
6. Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2077-80.
7. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small vessel vasculitis. *APMIS Suppl* 2009; 127::3-9.
8. Puécha X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with

polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. Arthritis Rheumatol 2016;68:690-701.

9. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23:367-78.
10. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. Nephrology 2009;14:42-8.
11. Pallan L, Savage CO, Harper L. ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments. Nat Rev Nephrol 2009;5:278-86.
12. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Curr Opin Rheumatol 2001;13:12-7.
13. Kobayashi S, Inokuma S. Intrapulmonary hemorrhage in collagen-vascular diseases includes a spectrum of underlying conditions. Intern Med 2009;48:891-7.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN research group, Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;15;363:221.
15. Puéchal X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis. Joint Bone Spine 2019;86:321-6.
16. Smith R, Jones R, Specks U, et al. Rituximab as re-induction therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2017;69:18.
17. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351.