

Dirençli granülomatöz polianjiitis 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

Muhammet Limon orcid.org/ 0000-0002-5693-7885

Semral Gülcemal orcid.org/ 0000-0002-6085-9939

Fikret Kanat orcid.org/ 0000-0002-1912-0200

Sema Yılmaz orcid.org/ 0000-0001-5076-1500

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 polianjiitis(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 polianjiitis

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 tanıl sorunlardan birini oluşturur. Vaskülit tanısı genellikle tutulan damarın biyopsi, anjiyografi veserolojik testlerle konulur. GPA anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili küçük damar vaskülitidir (1). Bu olgu sistemik ve sınırlı GPA olgularında tedavi ve yan etkileri paylaşmak için sunulmuştur.

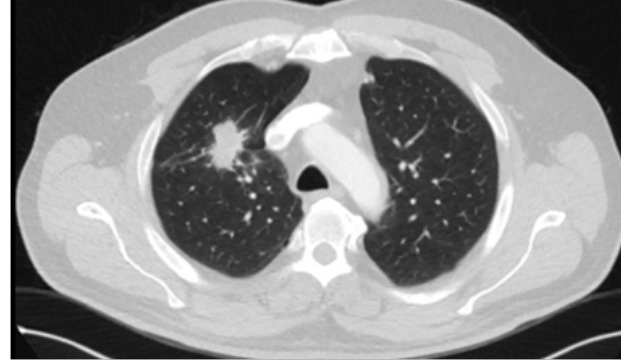
Olgu

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 muayenede bilinç açık, oryante-koopere, ateş: 38°C, nabız: 80/dakika, tansiyon: 130/70 mm/Hg, akciğer oskültasyonunda bazalarda ral saptandı. Kalp ve batin muayenesi olağan saptandı. Periferik lenfadenopati ve periferik ödem saptanmadı. Olgunun laboratuvar tetkiklerinde Hgb: 13 gr/dl, Wbc: 15.000 k/ul, 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 gra-

nülomatöz 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-sülfametoksazol verildi. 12 kür siklofosamid aldıktan sonra idame olarak azatiopürin 2,5 mg/kg/gün verildi. Hastanın azatiopürin intoleransı 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

Granümatöz polianjiit ANCA ilişkili küçük damar vas-külitü 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 kulak enfeksiyonları, 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 seyredebilir. 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. Difüzyon 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 glomerülonefrit görülür ve klinik seyri sırasında sıklığı %80'e ulaşır. Proteinüri, glomerüler hematüri ve eritrosit silendireleri saptanır. GPA seyrinde hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişebilir. GPA seyrinde diffüzel alveolar hemoraji ve hızlı seyirli glomerülonefrit birlikteliği ile seyreden polmono-renal sendrom %33 sıklıkta görülür.

Sistemik tutulumla seyreden olgularda ayırıcı tanıda diğer vaskülitler (poliarteritis nodoza, Mikroskopik polianjiit, eozinofilik granülomatöz polianjiit, Henoch-Schonlein purpurası, mikskriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu), infeksiyonlar (mikobakteriyel hastalıklar, mantar enfeksiyonları), maligniteler (nazofarinks karsinom, lenfoma), granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, berilyoz) sistemik otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, tekrarlayan polikondrit) yer almalıdır.

GPA tanısında kullanılan ANCA indirekt immün 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 immünsüpresif ilaçlar ve bunların kombinasyonları oluşturur (7-8). Sınırlı tutulum gösteren olgular haftada 25 mg metotreksat ile kortikosteroid kombinasyonun yanı sıra 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 glomerülonefrit) 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

sürelilik siklofosfamid 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 birlikte kortikosteroid tedavisi RAVE çalışmasında remisyon induksiyon tedavisinde siklofosfamid ve kortikosteroid kombinasyonundan aşağı olmadığı saptanmıştır (14). Nükseden GPA olgularında remisyon sağlanması için siklofosfamiden üstündür (15-16). Rituksimab alan hastalarda malignite ve infertilite riski daha azdır. Plasebo kontrollü WGET çalışmasında, GPA darelapsları 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 immünsüpresif tedaviye geçilmelidir. Uzun süreli siklofosfamid alan hastalarda yan etki konusunda dikkatli olunmalıdır. GPA olguların 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 ChapelHillConsensus 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, Guilbert 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.